



IQWiG-Berichte – Nr. 1069

**Sucroferric Oxyhydroxide
(Serumphosphatkontrolle bei
Kindern und Jugendlichen mit
CKD) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-120
Version: 1.0
Stand: 10.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sucoferric Oxyhydroxide (Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-120

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Stefan Kobza
- Cornelia Rüdig
- Christoph Schürmann
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Sucroferric Oxyhydroxide, Nierenversagen– chronisches, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02688764

Keywords: Sucroferric Oxyhydroxide, Kidney Failure– Chronic, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02688764

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.3.2.1 Beschreibung der Studie PA-CL-PED-01	8
2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
2.3.2.3 Charakteristika der Patientinnen und Patienten	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen: Daten der Studie PA-CL-PED-01 nicht verwertbar	16
2.4.1 Abbruch der Studienmedikation und Unterschied in der Behandlungsdauer	16
2.4.2 Für das vorliegende Anwendungsgebiet zentrale patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben	18
2.4.3 Zusammenfassung	19
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	21
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	23
3.2.1 Behandlungsdauer	24
3.2.2 Verbrauch	24

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
Anhang A	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen	36
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	37
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide	3
Tabelle 3: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat.....	10
Tabelle 8: Altersspezifische Einschlusskriterien, Zielbereiche und obere Sicherheitsgrenzen der Serumphosphatkonzentration in der Studie PA-CL-PED-01.....	11
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat.....	14
Tabelle 10: Abbruch der Studienmedikation, Abbruchgründe und Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat	17
Tabelle 11: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 12: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	21
Tabelle 13: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	29
Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzende Darstellung patientenrelevanter Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat	36
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat	38
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat	39
Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pmarp	Per Million of the age-related Population (pro 1 000 000 Personen der altersbezogenen Population)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sucroferric Oxyhydroxid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sucroferric Oxyhydroxide gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung(CKD)-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD. Tabelle 2 zeigt die Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von $> 0,75 \text{ m}^2$. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool besteht aus der Studie PA-CL-PED-01. Diese ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD.

In die Studie PA-CL-PED-01 wurden Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer Hyperphosphatämie aufgrund einer CKD im Stadium 4 oder 5 eingeschlossen. Die CKD musste im Stadium 4 oder 5 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) oder im Stadium 5D (≥ 2 Monate ausreichende Erhaltungshämodialyse oder Peritonealdialyse vor dem Studieneinschluss) sein. Insgesamt wurden 85 Kinder und Jugendliche stratifiziert nach Altersgruppe randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt, 66 Kinder und Jugendliche dem Sucroferric-Oxyhydroxide-Arm und 19 Kinder und Jugendliche dem Kalziumazetat-Arm.

Die Studie PA-CL-PED-01 bestand aus einer Titrationsphase von bis zu 10 Wochen (Phase 1) und einer Erhaltungsphase von 24 Wochen (Phase 2). Die Kinder und Jugendlichen konnten von der Titrationsphase in die Erhaltungsphase wechseln, wenn sie mindestens 4 Wochen behandelt worden waren und die Serumphosphatkonzentration innerhalb des altersspezifischen Zielbereichs lag. Daraus ergibt sich eine minimale Behandlungsdauer von 28 Wochen und eine maximale Behandlungsdauer von 34 Wochen.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide. Die Behandlung im Kontrollarm – Kalziumazetat – ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen; Kalziumazetat wird aber in Leitlinien empfohlen und vom G-BA als mögliche Kontrolle in einer klinischen Studie benannt. Die Dosierung in der Studie PA-CL-PED-01 steht in Einklang mit Angaben in Leitlinien. In der Studie PA-CL-PED-01 war eine angemessene Therapie der Grunderkrankung gegeben.

Primärer Endpunkt der Studie war der Verlauf der Serumphosphatkonzentration im Interventionsarm bis zum Ende der Titrationsphase. Sekundäre Endpunkte waren der Vergleich der Serumphosphatkonzentrationen im Interventions- und Kontrollarm sowie Nebenwirkungen (inklusive Todesfälle). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität wurden nicht erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes festgelegt und dabei kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als mögliche Komparatoren in einer klinischen Studie benannt. In der Studie PA-CL-PED-01 wurde Kalziumazetat als einziger Wirkstoff im Kontrollarm eingesetzt. Aussagen z. B. zu einem Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide können daher nur gegenüber Kalziumazetat getroffen werden. Zu anderen Phosphatbindern liegen keine Daten im Dossier des pU vor.

Daten der Studie PA-CL-PED-01 nicht verwertbar

Die Daten der Studie PA-CL-PED-01 sind nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ergibt sich aus deutlich systematisch verkürzten Beobachtungsdauern.

Für Patientinnen und Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen hatten, wurde die Nachbeobachtung per Studienplanung abgebrochen. Dadurch sind die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt. Um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum von mindestens 24 Wochen machen zu können, hätten die Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden müssen (unter etwaiger Weiterbehandlung mit Folgetherapien).

Der Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei einem sehr hohen Anteil der Patientinnen und Patienten, wobei die Abbrüche sehr früh und in deutlich unterschiedlicher Häufigkeit zwischen den Studienarmen auftraten. Etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben die Einnahme der Studienmedikation bereits in der Titrationsphase abgebrochen. Deutlich weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat die Studienmedikation bis zum Ende der Erhaltungsphase eingenommen. Die häufigsten Abbruchgründe waren Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) (12 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 6 im Kontrollarm) und Nierentransplantation (11 vs. 4 Patientinnen und Patienten). Aus den Angaben zur Behandlungsdauer ergibt sich, dass im Interventionsarm weniger als etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm vermutlich sogar weniger als etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten 24 Wochen durchlaufen haben; sicher ist, dass die Behandlungsdauer im Kontrollarm bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten höchstens 7 Wochen betrug.

Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, die die 24 Wochen der Studie durchlaufen haben, ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide nach einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht möglich.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet zentrale patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben

In der Studie PA-CL-PED-01 wurden lediglich Endpunkte zu Laborwerten und den Nebenwirkungen erhoben, wobei der Endpunkt Gesamtmortalität über UEs mit Todesfolge operationalisiert wurde. Damit liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur Symptomatik bzw. zu Folgekomplikationen vor. Zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte zur Morbidität wie beispielsweise renaler Osteopathien, Entwicklungsstörungen oder kardiovaskulärer Ereignisse sind dabei Langzeiterhebungen mit einer Dauer von mindestens 12 Monaten erforderlich.

Zusammenfassung

Zwar ist die Studie PA-CL-PED-01 aufgrund ihres Designs zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat relevant. Die Daten sind jedoch nicht verwertbar, da in der Studie PA-CL-PED-01 die erforderliche Beobachtungsdauer von

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

24 Wochen bei einer chronischen Erkrankung für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht gegeben war. Dies ergibt sich daraus, dass ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten die Einnahme der Studienmedikation sehr früh abgebrochen hat und die Beobachtung protokollbedingt 2 Wochen nach dem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation endete. Die Anteile der Patienten und Patientinnen, die ihre Studienteilnahme abbrachen, unterscheiden sich zudem stark zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zudem wurden zentrale patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Studie nicht erhoben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Daten aus der Studie PA-CL-PED-01 sind nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat geeignet. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Da für die anderen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der Therapie aus kalziumhaltigen Phosphatbindern und Sevelamercarbonat) im Dossier des pU keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu diesen Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide.

Tabelle 3: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von > 0,75 m². Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung(CKD)-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD. Tabelle 4 zeigt die Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von $> 0,75 \text{ m}^2$. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, die keine Angaben zur Mindestdauer der Studien enthalten.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sucroferric Oxyhydroxide (Stand zum 02.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Sucroferric Oxyhydroxide (letzte Suche am 10.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sucroferric Oxyhydroxide (letzte Suche am 06.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sucroferric Oxyhydroxide (letzte Suche am 06.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sucroferric Oxyhydroxide (letzte Suche am 17.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
PA-CL-PED-01	ja	ja	nein	nein ^c	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Beschreibung der Studie PA-CL-PED-01

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PA-CL-PED-01	RCT, offen, parallel	Kinder und Jugendliche (bis < 18 Jahre) mit Hyperphosphatämie aufgrund von CKD im Stadium 4 oder 5, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ geschätzte GFR^b < 30 ml/min/1,73m² oder ▪ mit ≥ 2 Monaten ausreichender Erhaltungshämodialyse oder Peritonealdialyse; ▪ mit oder ohne Vorbehandlung mit Phosphatbindern 	Sucroferric Oxyhydroxide (N = 66) Kalziumazetat (N = 19)	Screening: ≤ 7 Wochen ^c Behandlung: 28 bis 34 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrationsphase (Phase 1) 4 bis 10 Wochen ▪ Erhaltungsphase (Phase 2) 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	Deutschland, Frankreich, Polen, Litauen, Rumänien, USA, Russland 05/2016 – 02/2019	primär: Verlauf Serumphosphatkonzentration im Interventionsarm bis Ende der Titrationsphase (Phase 1) sekundär: UEs, Todesfälle aufgrund von UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. laut den Angaben in Greenbaum 2020 [5] geschätzte GFR gemäß Schwartz 2009 [6] c. einschließlich einer Auswaschphase ≤ 3 Wochen für Kinder und Jugendliche, die vor Studienbeginn bereits mit Phosphatbindern behandelt wurden GFR: glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie	Intervention	Vergleich
PA-CL-PED-01	Sucroferric Oxyhydroxide Pulver ^a oder Kautablette, oral Startdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 bis < 1 Jahr: 125 mg Eisen/Tag ▪ 1 bis < 6 Jahre: 500 mg Eisen/Tag ▪ 6 bis < 9 Jahre: 750 mg Eisen/Tag ▪ 9 bis < 18 Jahre: 1250 mg Eisen/Tag 	Kalziumazetat als Lösung 667 mg/5 ml, oral Startdosis: 0,45 ml Kalziumazetatlösung/kg Körpergewicht/Tag oder Dosisäquivalent des vor Studieneinschluss genommenen Phosphatbinders
	Dosisänderungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirksamkeit: Erhöhung oder Verringerung der Dosis zur Erreichung des altersabhängigen Serumphosphatzielwerts, falls die gleiche Dosis 2 Wochen gegeben worden war ▪ Sicherheit: jederzeit ▪ 0 bis < 6 Jahre: Schritte à 125 mg oder 250 mg Eisen/Tag ▪ 6 bis < 9 Jahre: Schritte à 125 mg, 250 mg oder 375 mg Eisen/Tag ▪ 9 bis < 18 Jahre: Schritte à 250 mg oder 500 mg Eisen/Tag Maximale Dosis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 bis < 1 Jahr: 1000 mg Eisen/Tag ▪ 1 bis < 6 Jahre: 1250 mg Eisen/Tag ▪ 6 bis < 9 Jahre: 2500 mg Eisen/Tag ▪ 9 bis < 18 Jahre: 3000 mg Eisen/Tag 	Schritte à 0,1 ml bis 0,2 ml Kalziumazetatlösung/kg Körpergewicht/Tag Maximale Dosis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 35 kg Körpergewicht: 1,25 ml Kalziumazetatlösung/kg Körpergewicht/Tag ▪ > 35 kg Körpergewicht: 44 ml Kalziumazetatlösung/Tag
	Abbruch der Studienteilnahme, wenn Serumphosphatkonzentration oder korrigierte Gesamtkalziumkonzentration auch nach einer Anpassung der Medikation altersabhängig außerhalb des Sicherheitsbereichs war bzw. unverzüglich, wenn korrigierte Gesamtkalziumkonzentration im Serum < 1,63 mmol/l oder > 3,0 mmol/l war.	
	Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal 2 Phosphatbinder (z. B. Sevelamer oder anderer kalziumbasierter Phosphatbinder) 	
	Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Kalziumsupplemente ▪ Antazida mit Aluminium, Kalzium oder Magnesium ▪ zusätzliche Phosphatbinder ▪ Antiarrhythmika oder Antikonvulsiva ▪ Beginn einer Dialyse nach der Randomisierung 	
a. zur Herstellung einer Suspension		
k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Studie PA-CL-PED-01 ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat zu Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

In die Studie PA-CL-PED-01 sollten Kinder und Jugendliche im Alter von 0 Jahren bis < 18 Jahren mit einer Hyperphosphatämie aufgrund einer CKD eingeschlossen werden (siehe Tabelle 8 für das Einschlusskriterium zur Hyperphosphatämie). Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von > 1 bis < 18 Jahren musste die CKD im Stadium 4 oder 5 sein, während Kinder im Alter von < 1 Jahr mit einer CKD jeglichen Stadiums hätten eingeschlossen werden können. Die CKD musste im Stadium 4 oder 5 (definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder im Stadium 5D (definiert durch ≥ 2 Monate ausreichende Erhaltungshämodialyse oder Peritonealdialyse vor dem Studieneinschluss) sein. Sofern die Kinder und Jugendlichen vor Studieneinschluss schon mit Phosphatbindern behandelt worden waren, sollten sie höchstens 2 Phosphatbinder gleichzeitig und in stabiler Dosierung ≥ 1 Monat vor dem Screening erhalten haben. Die Behandlung mit den bisherigen Phosphatbindern musste vor der Randomisierung abgesetzt und gegebenenfalls eine Auswaschphase von bis zu 3 Wochen durchlaufen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten randomisiert der Behandlung zugeteilt werden, sobald die Serumphosphatkonzentration das altersspezifische Einschlusskriterium erfüllte (siehe Tabelle 8). Es war geplant, insgesamt 130 Kinder und Jugendliche stratifiziert nach Altersgruppe randomisiert ihrer Studienbehandlung zuzuteilen (Sucroferric-Oxyhydroxide: 100 Kinder und Jugendliche, Kalziumazetat: 30 Kinder und Jugendliche). Die Studie wurde allerdings wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Der Abbruch der Studie war mit der Europäischen Arzneimittelagentur abgestimmt. Die letzte Visite fand am 21.02.2019 statt [7]. Aufgrund des Abbruchs der Studie wurden insgesamt lediglich 85 Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ihrer Behandlung zugeteilt, 66 Kinder und Jugendliche dem Sucroferric-Oxyhydroxide-Arm und 19 Kinder und Jugendliche dem Kalziumazetat-Arm.

Die Studie PA-CL-PED-01 bestand aus einer Titrationsphase von bis zu 10 Wochen (Phase 1) und einer Erhaltungsphase von 24 Wochen (Phase 2). Die Kinder und Jugendlichen konnten von der Titrationsphase in die Erhaltungsphase wechseln, wenn sie mindestens 4 Wochen behandelt worden waren und die Serumphosphatkonzentration innerhalb des in Tabelle 8 dargestellten altersspezifischen Zielbereichs lag. Daraus ergibt sich eine minimale Behandlungsdauer von 28 Wochen und eine maximale Behandlungsdauer von 34 Wochen.

Tabelle 8: Altersspezifische Einschlusskriterien, Zielbereiche und obere Sicherheitsgrenzen der Serumphosphatkonzentration in der Studie PA-CL-PED-01

Studie	Altersspezifische Serumphosphatkonzentration					
	Einschlusskriterium ^a		Zielbereich ^{a, b}		Obere Sicherheitsgrenze ^a	
PA-CL-PED-01	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
Alter						
≥ 2 bis < 6 Jahre	≥ 2,02	≥ 6,3	1,45–2,10	4,5–6,5	2,42	7,5
≥ 6 bis < 13 Jahre	≥ 1,77	≥ 5,5	1,16–1,87	3,6–5,8	2,26	7,0
≥ 13 bis < 18 Jahre	≥ 1,36	≥ 4,2	0,74–1,45	2,3–4,5	2,26	7,0

a. Angabe gemäß Studienprotokoll
b. entspricht den Normbereichen gemäß [8]

Die altersspezifischen Zielbereiche der Serumphosphatkonzentration stehen im Einklang mit Leitlinien (z. B. [8]).

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide (siehe [9,10]).

Die Behandlung im Kontrollarm – Kalziumazetat – ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen; Kalziumazetat wird aber in Leitlinien empfohlen und vom G-BA als möglicher Komparator in einer klinischen Studie benannt (siehe Tabelle 4). Die Dosierung in der Studie PA-CL-PED-01 steht in Einklang mit den Angaben in Leitlinien (z. B. KDOQI Work Group [8] und Klaus 2006 [11]).

In der Studie waren mehrere Behandlungen nicht als Begleitbehandlung erlaubt (siehe Tabelle 7). Der Beginn einiger in der Studie verbotenen Begleitbehandlungen (z. B. Beginn einer Dialyse nach der Randomisierung) führte dazu, dass die betroffene Patientin oder der betroffene Patient die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen musste, was zum Abbruch der Beobachtung führte. Da nur wenige Patientinnen und Patienten die Einnahme der Studienmedikation aus solchen Gründen abbrechen, war trotz des Verbots bestimmter Begleitbehandlungen in der Studie eine angemessene Therapie der Grunderkrankung gegeben.

Primärer Endpunkt der Studie war der Verlauf der Serumphosphatkonzentration im Interventionsarm bis zum Ende der Titrationsphase (Phase 1) der Studie. Sekundäre Endpunkte waren der Vergleich der Serumphosphatkonzentrationen im Interventions- und Kontrollarm sowie Nebenwirkungen (hierüber wurden auch Todesfälle erfasst). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität wurden nicht erhoben.

2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Dabei können kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren zum Einsatz kommen. Für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes in einer direkt vergleichenden Studie soll der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

In der Studie PA-CL-PED-01 wurde als Komparator Kalziumazetat eingesetzt. Der pU gibt im Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1) an, dass es dem Studienarzt freigestellt gewesen sei, zu Beginn der Studie einen anderen Komparator als Kalziumazetat zu wählen (z. B. Sevelamercarbonat), wenn dies nach seiner ärztlichen Maßgabe erforderlich gewesen sei. Daher genüge die Auswahlmöglichkeit der möglichen Komparatoren der Studie PA-CL-PED-01 den Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Ansicht wird nicht geteilt. Die Angaben im Studienprotokoll beziehen sich nicht auf die Wahl des Wirkstoffs, sondern auf die Startdosis des Kalziumazetats im Kontrollarm. Laut Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten Kalziumazetat entweder in einer Startdosis gemäß Dosisregimen des

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Studienprotokolls erhalten oder, wenn die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt dies für angemessener hielt, in einer Startdosis äquivalent zur Dosis des vor Studieneinschluss gegebenen Phosphatbinders (kalziumbasiert oder Sevelamer).

Aussagen z. B. zu einem Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide können daher nur gegenüber Kalziumazetat getroffen werden. Zu anderen Phosphatbindern liegen keine Daten im Dossier des pU vor.

2.3.2.3 Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sucroferric Oxyhydroxide n ^a = 65	Kalziumacetat n ^a = 15
PA-CL-PED-01		
Alter [Jahre], MW (SD)	12,1 (4,1)	12,3 (4,0)
Altersgruppen, n (%)		
2 bis < 6 Jahre	6 (9,2)	1 (6,7)
6 bis < 12 Jahre	17 (26,2)	4 (26,7)
12 bis < 18 Jahre	42 (64,6)	10 (66,7)
Geschlecht [w / m], %	52/48	67/33
Abstammung, n (%)		
Kaukasier	43 (66,2 ^b)	11 (73,3)
Afroamerikaner	9 (13,8 ^b)	2 (13,3)
Weitere oder fehlend	13 (20,0) ^{b, c}	2 (13,3) ^{b, c}
Region, n (%)		
USA	38 (58,5)	11 (73,3 %)
Nicht USA	27 (41,5)	4 (26,7)
Ätiologie der CKD, n (%)		
angeborene Anomalitäten der Nieren und des Urinttrakts	19 (29,2)	3 (20,0)
Glomerulonephritis	10 (15,4)	4 (26,7)
Hypodysplasie und Reflux	2 (3,1)	2 (13,3)
obstruktive Uropathie	8 (12,3)	1 (6,7)
polyzystische Nierenerkrankung	3 (4,6)	0 (0,0)
Andere	23 (35,4)	5 (33,3)
Dauer der Erkrankung beim Studieneinschluss, Jahre		
Median (Q ₁ ; Q ₃)	5,4 (1,5; 11,6)	3,5 (1,7; 6,7)
Min, Max	0,1; 17,5	0,8; 12,0
CKD Stadium, n (%)		
4	13 (20,0)	1 (6,7)
5	52 (80,0)	14 (93,3)
Dialyse beim Studienbeginn, n (%)		
Dialyse	50 (76,9) ^b	14 (93,3) ^b
Hämodialyse	45 (69,2)	9 (60,0)
peritoneale Dialyse	5 (7,7)	5 (33,3)
keine Dialyse	15 (23,1)	1 (6,7)
Vorbehandlung mit Phosphatbinder, n (%)		
ja	47 (72,3)	12 (80,0)
nein	18 (27,7)	3 (20,0)

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumacetat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sucroferric Oxyhydroxide n ^a = 65		Kalziumacetat n ^a = 15	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
Serumphosphatkonzentration pro Altersgruppe bei Randomisierung				
2 bis < 6 Jahre				
MW (SD)	2,4 (0,6)	7,3 (2,0)	1,9 (n. b.)	6,0 (n. b.)
Median (Q ₁ ; Q ₃)	2,4 (2,0; 3,0)	7,5 (6,2; 9,2)	–	–
6 bis < 12 Jahre				
MW (SD)	2,2 (0,6)	6,9 (1,9)	2,3 (1,3)	7,2 (3,9)
Median (Q ₁ ; Q ₃)	2,2 (2,0; 2,5)	6,8 (6,1; 7,6)	2,3 (1,4; 3,3)	7,2 (4,4; 10,1)
12 bis < 18 Jahre				
MW (SD)	2,0 (0,5)	6,1 (1,5)	2,1 (0,4)	6,5 (1,2)
Median (Q ₁ ; Q ₃)	1,9 (1,6; 2,3)	5,9 (5,0; 7,0)	2,1 (1,9; 2,3)	6,5 (5,8; 7,1)
Serumphosphatkonzentration bei Randomisierung, n (%)				
niedriger als untere Grenze des Zielbereichs ^d	2 (3,0)		1 (6,7)	
innerhalb Zielbereich ^d	11 (16,9)		1 (6,7)	
höher als obere Grenze des Zielbereichs ^d	52 (80,0)		13 (86,7)	
Therapieabbruch in Titrationsphase (Phase 1), n (%) ^e	23 (34,8 ^b)		11 (57,9 ^b)	
Therapieabbruch in Erhaltungsphase (Phase 2), n (%) ^e	17 (25,8 ^b)		6 (31,6 ^b)	
Therapieabbruch gesamt, n (%) ^e	40 (60,6)		17 (89,5)	
Studienabbruch, n (%)	k. A.		k. A.	
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten für die dem pU folgend die Patientencharakteristika dargestellt sind; Patienten mit mindestens 1 Dosis Studienmedikation und mindestens 1 Wert nach der Randomisierung für Serumphosphat. Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten N = 66 vs. N = 19.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. 4 Kategorien: andere Abstammung ohne nähere Angabe; Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner; Amerikanische Ureinwohner; fehlend</p> <p>d. siehe Spalte Zielbereich in Tabelle 8</p> <p>e. Angaben basieren auf allen 66 vs. 19 randomisierten Patientinnen und Patienten</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie, Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q₁: 1. Quartil oder 25 %-Quantil; Q₃: 3. Quartil oder 75 %-Quantil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Die Patientencharakteristika sind zwischen Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Den größten Anteil der Studienpopulation stellten mit etwa 66 % die Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten war weiblich. Insgesamt

waren etwa 70 % der Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung, und knapp 2 Drittel der Patientinnen und Patienten war aus den USA.

Die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten war im CKD Stadium 5 und davon beinahe alle unter Dialyse. Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten hatten beim Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit Phosphatbindern. Die Serumphosphatkonzentration war beim Beginn der Studienbehandlung bei etwa 80 % der Patientinnen und Patienten höher als die obere Grenze des Zielbereichs.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen: Daten der Studie PA-CL-PED-01 nicht verwertbar

Die Daten der Studie PA-CL-PED-01 sind nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ergibt sich aus deutlich systematisch verkürzten Beobachtungsdauern. Für die Patientinnen und Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben, wurde die Nachbeobachtung per Studienplanung abgebrochen. Dadurch sind die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt. Eine Aussage zum Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide nach einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist damit nicht möglich. Hinzu kommt, dass zentrale patientenrelevante Endpunkte in der vom pU vorgelegten Studie nicht erhoben wurden.

2.4.1 Abbruch der Studienmedikation und Unterschied in der Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die Zahl der Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienmedikation und die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 10: Abbruch der Studienmedikation, Abbruchgründe und Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie Kategorie	Sucroferric Oxyhydroxide N = 66	Kalziumazetat N = 19
PA-CL-PED-01		
Einnahme Studienmedikation bis Ende der Erhaltungsphase (Phase 2), n (%)	26 (39,4)	2 (10,5)
Studienmedikation abgebrochen, n (%)	40 (60,6)	17 (89,5)
In Titrationsphase (Phase 1), n (%)	23 (34,8)	11 (57,9)
In Erhaltungsphase (Phase 2), n (%)	17 (25,8)	6 (31,6)
Abbruchgründe Phase 1 und Phase 2 aggregiert (Mehrfachnennungen möglich), n		
Unerwünschtes Ereignis	12	6
Nierentransplantation	11	4
Mangelnde Adhärenz	8	4
Entscheidung der Eltern / gesetzliche Vertreter	8	2
Mangelnde Wirksamkeit	4	3
Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes	4	2
Entscheidung der Patientin / des Patienten	3	4
Andere	5	2
Behandlungsdauer Titrationsphase (Phase 1) [Wochen]		
MW (SD)	6,5 (3,3) ^a	5,4 (4,1) ^a
Median (Min; Max)	6,1 (0,4; 12,1) ^a	5,1 (0,1; 10,6) ^a
Behandlungsdauer gesamt (Titrationphase [Phase 1] und Erhaltungsphase [Phase 2]) [Wochen]		
MW (SD)	18,1 (12,0) ^a	10,6 (10,5) ^a
Median (Min; Max)	18,3 (0,4; 35,0) ^a	7,0 (0,1; 34,1) ^a
Beobachtungsdauer	k. A. ^b	k. A. ^b
a. eigene Berechnung; Umrechnung der Angaben des pU von Tagen in Wochen		
b. Laut Studienprotokoll sollte die Beobachtung mit einer Abschlussvisite 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation enden.		
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten pro Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, haben etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Einnahme der Studienmedikation bereits in der Titrationsphase abgebrochen. Deutlich weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat die Studienmedikation bis zum Ende der Erhaltungsphase eingenommen. Dabei waren es im Interventionsarm ungefähr 40 % und im Kontrollarm mit 11 % nochmals deutlich weniger. Der frühe Abbruch der Einnahme der Studienmedikation spiegelt sich in der stark verkürzten mittleren und medianen Behandlungsdauer wider. So betrug die mittlere Behandlungsdauer (und die Standardabweichung [SD]) im Interventionsarm 18,1 (12,0) Wochen und 10,6 (10,5) Wochen im

Kontrollarm. Daraus und aus den Medianen der Behandlungsdauer (18,3 vs. 7,0 Wochen) ergibt sich, dass im Interventionsarm weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm vermutlich sogar weniger als 25 % der Patientinnen und Patienten 24 Wochen durchlaufen haben; sicher ist, dass die Behandlungsdauer im Kontrollarm bei 50 % der Patientinnen und Patienten höchstens 7 Wochen betrug. Da die Daten aufgrund der Studienplanung lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 14 Tage) erhoben wurden, sind Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt. Um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum von mindestens 24 Wochen machen zu können, hätten die Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden müssen (gegebenenfalls unter Weiterbehandlung mit Folgetherapien). Aufgrund des Abbruchs der Beobachtung liegen außerdem keine Angaben zu Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation vor (siehe [3,5,7]).

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten (Todesfälle und unerwünschte Ereignisse [UEs]) sowie den häufigen UEs sind in Anhang A und Anhang B ergänzend dargestellt. Ergebnisse zu Laborwerten (z. B. Serumphosphatkonzentration) werden, unabhängig von der Frage der Patientenrelevanz nicht ergänzend dargestellt, da in der Analyse nicht alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden und dieser Unterschied > 15 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen betrug.

2.4.2 Für das vorliegende Anwendungsgebiet zentrale patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben

In der Studie PA-CL-PED-01 wurden lediglich Endpunkte zu Laborwerten und den Nebenwirkungen erhoben, wobei der Endpunkt Gesamtmortalität im Dossier des pU über UEs mit Todesfolge operationalisiert wurde. Damit liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur Symptomatik vor. Darüber hinaus liegen keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, die einen Vergleich zulassen, inwieweit die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Kalziumazetat Folgekomplikationen der Hyperphosphatämie bei CKD verhindert. Mögliche patientenrelevante Endpunkte (siehe z. B. [8,12-19]) wären beispielsweise Endpunkte zur Erfassung der renalen Osteopathie (z. B. Knochen- und Muskelschmerzen, Deformation der Knochen und Gelenkschäden), Entwicklungsstörungen und kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. als Folge einer Hyperkalzämie).

Zur Erhebung der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte werden Langzeiterhebungen mit einer Dauer von mindestens 12 Monaten empfohlen [12]. Damit würde auch eine Anforderung der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline E1 [20] erfüllt werden, gemäß der die minimale Exposition für Wirkstoffe zur Langzeitbehandlung von nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen 100 Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr betragen sollte.

2.4.3 Zusammenfassung

Zwar ist die Studie PA-CL-PED-01 aufgrund ihres Designs zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat relevant. Die Daten aus der Studie sind jedoch nicht verwertbar, da in der Studie PA-CL-PED-01 die erforderliche Beobachtungsdauer von 24 Wochen bei einer chronischen Erkrankung für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht gegeben war. Dies ergibt sich daraus, dass ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten die Einnahme der Studienmedikation sehr früh abgebrochen hat und die Beobachtung protokollbedingt 2 Wochen nach dem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation endete. Die Anteile der Patienten und Patientinnen, die ihre Studienteilnahme abbrachen, unterscheiden sich stark zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zudem wurden zentrale patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Studie nicht erhoben.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegte Studie (PA-CL-PED-01) wurde gegenüber Kalziumazetat als einzigen Komparator unter mehreren Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe nächster Absatz) durchgeführt. Wie sich aus den Ausführungen in den Abschnitt 2.4 ergibt, sind die Daten aus der Studie PA-CL-PED-01 nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat geeignet. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Da für die anderen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der Therapie aus kalziumhaltigen Phosphatbindern und Sevelamercarbonat) im Dossier des pU keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu diesen Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 11: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von > 0,75 m². Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CKD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide [9,10]. Demnach wird Sucroferric Oxyhydroxide gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche [KOF]) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in einem wirksamen und langfristig sicheren kalzium-freien Phosphatbinder für Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 bis 5 oder mit dialysepflichtiger CKD. Dabei führt der pU aus seiner Sicht bestehende Limitationen bisheriger Therapieoptionen an. Hierzu nennt der pU insbesondere fehlende Langzeitdaten zu Sevelamercarbonat sowie die Akkumulation von Aluminium bzw. Kalzium bei aluminium- bzw. kalziumhaltigen Phosphatbindern und damit verbundene Komplikationen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 12 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 12: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Bevölkerung Deutschlands in der Altersgruppe von 2 bis < 18 Jahren	-	12 120 000 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3–5	55–60 pro 1 000 000	667–727
3	Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 4–5	67 %–73 % ^b	444–529
4	Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 4–5 in der GKV	88,09 %	391–466

a. sofern nicht anders angegeben
b. gerundete Werte; Berechnung der Patientenzahl basiert auf ungerundeten Werten
CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands in der Altersgruppe von 2 bis < 18 Jahren

Der pU gibt für die Bevölkerung Deutschlands eine Anzahl von 12,12 Millionen Personen in der Altersgruppe von 2 bis < 18 Jahren an. Als Quelle nennt er die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellte 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [21].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3 bis 5

Der pU zieht mangels Literaturangaben zur Prävalenz der Hyperphosphatämie stattdessen näherungsweise zunächst Angaben zur Prävalenz der CKD in den Stadien 3 bis 5 heran (Schritt 2) und nimmt anschließend eine Eingrenzung auf die Stadien 4 bis 5 vor (Schritt 3).

Der pU zieht eine Publikation von Harambat et al. [22] aus dem Jahr 2012 heran. Darin sind epidemiologische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit CKD in verschiedenen Ländern angegeben. Der pU veranschlagt auf Basis der Publikation für das CKD-Stadium 3 bis 5 eine Prävalenz von 55 bis 60 pro 1 000 000 Personen der altersbezogenen Population (pmarp) und multipliziert diese Spanne mit der Anzahl der Personen aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 4 bis 5

Der pU zieht erneut die in Schritt 2 genannte Publikation von Harambat et al. (2012) [22] heran. Er entnimmt ihr für Europa

- für das CKD-Stadium 4 bis 5 eine Inzidenz von 8 pmarp sowie
- für das CKD-Stadium 3 bis 5 eine Inzidenz von 11 bis 12 pmarp.

Indem er Quotienten aus den Inzidenzen bildet, ermittelt der pU für Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 4 bis 5 einen Anteil von $8 / 12 = 67 \%$ bis $8 / 11 = 73 \%$ an Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3 bis 5. Die Spanne dieser Anteilswerte multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 4 bis 5 in der GKV

Der pU entnimmt einer Angabe des GKV-Spitzenverbands einen GKV-Anteil von 88,09 % [23]. Durch Multiplikation mit dem Ergebnis aus Schritt 3 weist der pU eine Anzahl von 391 bis 466 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist wegen fehlender Daten und aus methodischen Gründen die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2

Laut pU stellt die von ihm für das CKD-Stadium 3 bis 5 veranschlagte Prävalenz von 55 bis 60 pmarp eine übergreifende Prävalenz für Personen bis 19 Jahren dar. Dies ist der Quelle [22]

allerdings nicht zu entnehmen. Stattdessen ist in der Quelle eine Prävalenzspanne von etwa 55 bis 60 bzw. 70 bis 75 pmarp in Spanien und Italien – abhängig von der klinischen Definition der CKD in der jeweiligen Studie – angegeben. Jedoch ist unklar, wie diese Spannen ermittelt wurden und auf welche Altersgruppe(n) sie sich beziehen.

Zwar ist in der Quelle für Belgien (siehe Table 2 [22]) bei Personen von 0 bis 19 Jahren mit CKD-Stadium 3 bis 5 eine Prävalenz von 56 pmarp angegeben, die somit in der Größenordnung der vom pU veranschlagten Spanne liegt. Jedoch bezieht sich diese Prävalenz auf den Zeitraum der Jahre 2001 bis 2005. Inzwischen kann die Prävalenz abweichen. Beispielsweise hat der Quelle zufolge die Prävalenz von Patientinnen und Patienten von 0 bis 19 Jahren, die eine renale Ersatztherapie erhalten, in 12 westeuropäischen Ländern aufgrund besseren Überlebens und besserer Behandlung jüngerer Kinder zugenommen (im Jahr 1980 von 22,9 pmarp auf 62 pmarp im Jahr 2000). Für Deutschland sind der Quelle keine Daten zu entnehmen. Daher ist die vom pU veranschlagte Prävalenz mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3

Der Quelle [22] ist nicht zu entnehmen, wie die für Europa angegebenen Inzidenzen für das CKD-Stadium 4 bis 5 und 3 bis 5 ermittelt wurden. In der Quelle ist in der Übersicht (Table 2) lediglich für Belgien angegeben, dass – bezogen auf den Diagnosezeitpunkt – von den Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3 bis 5 insgesamt $19\% + 14\% = 33\%$ das CKD-Stadium 4 bis 5 aufwiesen. Dies weicht deutlich von der vom pU veranschlagten Spanne (67 % bis 73 %) ab.

Zusätzlich ist fraglich, inwieweit die Anteilswerte, die auf Inzidenzen basieren, auf die prävalenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 übertragbar sind.

Darüber hinaus umfasst die Zielpopulation auch Kinder und Jugendliche mit dialysepflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU ist in den nächsten 5 Jahren keine wesentliche Änderung der Inzidenz und Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 13 in Verbindung mit Tabelle 14.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist weitgehend plausibel. Für den Wirkstoff Sevelamer liegt ein Präparat vor, das für Patientinnen und Patienten ab 7 Jahren zugelassen ist. Eine Quantifizierung der zugehörigen Kosten nimmt der pU nicht vor.

Sucroferric Oxyhydroxide liegt in den Darreichungsformen als Kautablette und als Pulver vor. Alle Kostenberechnungen des pU basieren auf der Darreichungsform als Kautablette. Er begründet dies damit, dass das Pulver zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht verfügbar ist. Vor diesem Hintergrund erfolgt die vorliegende Bewertung auf Basis der Kostenangaben des pU für die Behandlung mit Kautabletten. Es ist zu beachten, dass gemäß der Fachinformation [9,10] für einen Teil der Patientinnen und Patienten ausschließlich Pulver geeignet ist (siehe Abschnitt 3.2.5 für weitere Angaben).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sucroferric Oxyhydroxide entsprechen weitgehend der Fachinformation [9,10]. Der pU geht von 3 Behandlungen pro Tag aus. Laut Fachinformation sollte die Entscheidung über die optimale Verabreichung der Tagesdosis aufgrund der Ernährungsgewohnheiten gefällt werden. Die Diskrepanz zur Angabe des pU ist jedoch bei der weiteren Kostenberechnung nicht relevant, da hierfür die Tagesdosis ausschlaggebend ist und diese lediglich auf unterschiedlich viele Behandlungen pro Tag verteilt wird.

3.2.2 Verbrauch

Da der Fachinformation [9,10] in Abhängigkeit vom Patientenalter unterschiedliche Dosisspannen zu entnehmen sind, weist der pU entsprechend unterschiedliche Spannen des Verbrauchs von Sucroferric Oxyhydroxide in mg pro Tag aus. Die Grenzen dieser Spannen werden im Folgenden bewertet.

Die vom pU angegebenen unteren Grenzen stellen Überschätzungen dar, da der pU jeweils die in der Fachinformation [9,10] angegebene Startdosis veranschlagt, obwohl ausgehend von dieser Startdosis zum Erreichen eines akzeptablen Serumphosphatspiegels auch Dosisverringerungen im weiteren Verlauf zu berücksichtigen sind.

Die vom pU angegebenen oberen Grenzen entsprechen der Fachinformation [9,10] und gelten je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegen die oberen Grenzen wegen der Startdosis etwas niedriger.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sucroferric Oxyhydroxide in der Darreichungsform als Kautablette geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2020 wieder. In der vorliegenden Bewertung werden für diese Darreichungsform ausschließlich die Kostenberechnungen des pU auf Basis der Packungsgröße 90 Kautabletten berücksichtigt, da dies bei gleicher Zweckmäßigkeit die wirtschaftlichere Option im Vergleich zur Packungsgröße 30 Kautabletten darstellt.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [24]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß der Fachinformation [9,10] muss der Serumphosphatspiegel bei einer Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide regelmäßig überwacht werden. Der pU gibt an, dass diese Leistung auch Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes ist, sodass er die zugehörigen Kosten nicht veranschlagt. Dies ist plausibel.

Der pU gibt an, dass über die Überwachung des Serumphosphatspiegels hinaus keine zusätzlichen GKV-Leistungen während der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide notwendig sind. Der Fachinformation ist jedoch zu entnehmen, dass Sucroferric Oxyhydroxide im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen sollte, zu dem die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder einem seiner Analoge oder Kalziummimetika zählt [9,10].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Sucroferric Oxyhydroxide

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten auf Basis der Darreichungsform als Kautabletten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 15 in Abschnitt 4.4.

Basierend auf den Kosten von Kautabletten ist je Altersgruppe die vom pU angegebene

- untere Grenze der Arzneimittelkosten überschätzt, da er für die unteren Grenzen einen zu hohen Verbrauch veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.2), und die
- obere Grenze der Arzneimittelkosten je Folgejahr plausibel.

Dabei ist zu beachten, dass Kautabletten für Patientinnen und Patienten < 6 Jahren nicht geeignet sind [9]. Für Patientinnen und Patienten von 6 bis < 12 Jahren können Kautabletten erst ab einer Tagesdosis von mindestens 1000 mg Eisen verschrieben werden [10]. Für Patientinnen und Patienten von 6 bis < 12 Jahren mit einer niedrigeren Tagesdosis sowie für

Patientinnen und Patienten < 6 Jahren ist somit regelhaft die Darreichungsform als Pulver heranzuziehen. Da das Pulver während der Erstellung der vorliegenden Bewertung noch nicht verfügbar ist, ist unklar, ob bei einer Behandlung mit Pulver abweichende Kosten entstehen.

Es können zusätzliche Kosten für eine Begleitbehandlung entstehen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes) patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist weitgehend plausibel. Für den Wirkstoff Sevelamer liegt ein Präparat vor, das für Patientinnen und Patienten ab 7 Jahren zugelassen ist. Eine Quantifizierung der zugehörigen Kosten nimmt der pU nicht vor.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen als vernachlässigbar angesehen wird. Weitere Aussagen zur derzeitigen Versorgungssituation seien nur schwer möglich, da beispielsweise keine Daten zur Patientenpräferenz oder zu Versorgungsanteilen von Phosphatbindern für Kinder und Jugendliche mit CKD in Deutschland vorlägen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sucroferric Oxyhydroxide ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sucroferric Oxyhydroxide wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von $> 0,75 \text{ m}^2$. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sucroferric Oxyhydroxide	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ² KOF) oder mit dialysepflichtiger CKD, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels angezeigt ist	391–466	<p>Die Angabe ist aus folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es ist unklar, wie die Spannen zur Inzidenz und Prävalenz der CKD ermittelt wurden, auf welche Altersgruppe(n) sie sich beziehen und inwieweit sie aktuell und für Deutschland abweichen. ▪ Es ist fraglich, inwieweit diejenigen Anteilswerte, die auf Inzidenzen basieren, auf die prävalenten Patientinnen und Patienten übertragbar sind. ▪ Es liegen Daten vor, denen zufolge der Anteilswert der Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 4 bis 5 vom Anteilswert abweichen kann, den der pU veranschlagt. ▪ Die Angabe bezieht sich auf Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 bis 5. Die Zielpopulation umfasst auch Kinder und Jugendliche mit dialysepflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist.
<p>a. Angabe des pU CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Sucroferric Oxyhydroxide	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ² KOF) oder mit dialysepflichtiger CKD, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels angezeigt ist, davon im Alter ^a von	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-
	2 bis < 6 Jahre	684,21–1710,53 ^{b, c}	0 ^b	0 ^b	684,21–1710,53 ^{b, c}	<p>Die Angaben zu Arzneimittelkosten basieren auf den Kosten von Kautabletten. Die dafür vom pU angegebenen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unteren Grenzen sind überschätzt, da er für sie einen zu hohen Verbrauch veranschlagt, und die ▪ oberen Grenzen sind je Folgejahr plausibel. <p>Für Patientinnen und Patienten von 6 bis < 12 Jahren mit einer Tagesdosis < 1000 mg Eisen sowie für Patientinnen und Patienten < 6 Jahren ist regelhaft die Darreichungsform als Pulver heranzuziehen [9,10]. Da das Pulver während der Erstellung der vorliegenden Bewertung noch nicht verfügbar ist, ist unklar, ob bei einer Behandlung mit Pulver abweichende Kosten entstehen.</p> <p>Es können zusätzliche Kosten für eine Begleitbehandlung entstehen.</p>
	6 bis < 9 Jahre	1026,31–3421,06 ^{b, c}	0 ^b	0 ^b	1026,31–3421,06 ^{b, c}	
	9 bis < 12 Jahre	1368,43–4105,28 ^{b, c}	0 ^b	0 ^b	1368,43–4105,28 ^{b, c}	
	12 bis < 18 Jahre	2052,64–4105,28 ^{b, c}	0 ^b	0 ^b	2052,64–4105,28 ^{b, c}	

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ² KOF) oder mit dialysepflichtiger CKD, bei denen eine Kontrolle des Serum-phosphatspiegels angezeigt ist	patientenindividuell unterschiedlich ^b				Die Angabe ist plausibel. Für den Wirkstoff Sevelamer liegt ein Präparat vor, das für Patientinnen und Patienten ab 7 Jahren zugelassen ist. Eine Quantifizierung der zugehörigen Kosten nimmt der pU nicht vor.
<p>a. Da der Fachinformation [9,10] in Abhängigkeit vom Patientenalter unterschiedliche Dosisspannen zu entnehmen sind, weist der pU entsprechend unterschiedliche Spannen des Verbrauchs und somit der Kosten von Sucroferric Oxyhydroxide aus.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>c. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. Es wird ausschließlich die vom pU angegebene Spanne dargestellt und kommentiert, die auf der wirtschaftlicheren Packungsgröße bei gleicher Zweckmäßigkeit basiert.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Sucroferric Oxyhydroxide dargestellt, Detailangaben finden sich in der Fachinformation (das im Folgenden dargestellte Pulver ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar).

Art der Anwendung

Kautabletten

Sucroferric Oxyhydroxide ist eine Kautablette, die mit den Mahlzeiten eingenommen werden muss. Um die Phosphatabsorption aus der Nahrung zu erhöhen, sollte die Tagesdosis über die Mahlzeiten des Tages verteilt werden. Die Patienten müssen nicht mehr Flüssigkeit trinken als sonst üblich und sollten die verordnete Diät einhalten. Die Tabletten müssen zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten dürfen nicht als Ganzes geschluckt werden.

Pulver

Um die Phosphatabsorption aus der Nahrung zu erhöhen, sollte die Tagesdosis (Gesamtzahl der Beutel) über die Hauptmahlzeiten des Tages verteilt werden, d. h. die Mahlzeiten mit dem höchsten Phosphatgehalt. Wenn die Gesamtzahl der Beutel nicht gleichmäßig auf die Anzahl der Hauptmahlzeiten verteilt werden kann, sollte die restliche Dosis mit einer oder zwei Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Die Entscheidung über die optimale Verabreichung der Tagesdosis Velphoro® an die jeweiligen Patienten sollte aufgrund ihrer Ernährungsgewohnheiten gefällt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- Hämochromatose oder sonstige Eisenüberladungskrankheiten.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Peritonitis, Erkrankungen des Magens und der Leber und gastrointestinale Operationen

Patienten, bei denen kürzlich (innerhalb der letzten 3 Monate) Peritonitis oder schwere gastrische oder hepatische Störungen festgestellt wurden und Patienten, die sich größeren gastrointestinalen Operationen unterzogen haben, wurden in der klinischen Studie zu Sucroferric Oxyhydroxide nicht berücksichtigt. Die Behandlung mit Sucroferric

Oxyhydroxide sollte bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Verfärbter Stuhl

Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch kann verfärbten (schwarzen) Stuhl verursachen. Verfärbter (schwarzer) Stuhl kann optisch eine gastrointestinale Blutung verdecken. Dabei hat Sucroferric Oxyhydroxide keine Auswirkungen auf Okkultbluttests auf Guajak-Basis (Hämokult) oder auf immunologische Okkultbluttests (iColo Rectal und Hexagon Obti).

Informationen über Sucrose (Saccharose) und Stärke (Kohlenhydrate)

Sucroferric Oxyhydroxide enthält Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es kann den Zähnen schaden.

Risikomanagement-Plan

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro) and Calcium Acetate (Phoslyra) in Paediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Hyperphosphataemia [online]. 2019 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688764>.
4. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro) and Calcium Acetate (Phoslyra) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia [online]. [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43.
5. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2020. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04805-y>.
6. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-637. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030287>.
7. European Medicines Agency. Assessment report Velphoro (iron) Procedure No.: EMEA/H/C/002705/X/0020/G [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/velphoro-h-c-2705-x-20-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2008; 53(3 Suppl 2): S11-104. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.017>.
9. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Velphoro 500 mg Kautabletten [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Vifor Pharma. Velphoro 125 mg Pulver [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Sucroferic Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

11. Klaus G, Watson A, Edefonti A et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2): 151-159. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-2082-7>.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia [online]. 2013 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg157/resources/chronic-kidney-disease-stage-4-or-5-management-of-hyperphosphataemia-pdf-35109636340165>.
13. Kidney International. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.188>.
14. Srivastava T, Warady BA. Chronic kidney disease in children: Overview of management [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-overview-of-management>.
15. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C et al. Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease: A Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcif Tissue Int* 2021; 108(1): 116-127. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-020-00665-8>.
16. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(11): CD008327. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008327.pub2>.
17. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M et al. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J* 2016; 9(4): 583-591. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw047>.
18. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019; 12: 263-276. <https://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S191156>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colestilan: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 05.07.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. ICH Expert Working Group. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1 [online]. 1994 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf.
21. Destatis. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. 2020. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020>.
22. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363-373. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

23. GKV Spitzenverband. Versicherte je System in Prozent [online]. 2020. URL:

[https://www.gkv-
spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q2/300dpi_5/GKV-
Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg](https://www.gkv-
spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q2/300dpi_5/GKV-
Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg)

[spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q2/300dpi_5/GKV-
Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q2/300dpi_5/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg).

24. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

25. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. Prim Care 2008; 35(2): 215-237. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.007>.

26. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. St Louis: Elsevier; 2002.

Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen

Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzende Darstellung patientenrelevanter Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sucroferric Oxyhydroxide		Kalziumazetat		Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PA-CL-PED-01					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	66	0 (0)	19	0 (0)	nicht interpretierbar ^b
Morbidität nicht erhoben					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	66	50 (75,8)	19	14 (73,7)	–
SUEs	66	18 (27,3)	19	3 (15,8)	nicht interpretierbar ^b
Abbruch wegen UEs	66	12 (18,2)	19	6 (31,6)	nicht interpretierbar ^b
Gastrointestinale Ereignisse (SOC, UEs)	66	31 (47,0)	19	7 (36,8)	nicht interpretierbar ^b
symptomatische Hyperkalzämie ^c	66	k. A.	19	k. A.	
<p>a. erhoben über UEs mit Todesfolge</p> <p>b. hoher und zwischen den Studienarmen differenzieller Anteil von Patientinnen und Patienten, deren Nachbeobachtung abgebrochen wurde wegen Abbruch der Studienmedikation; dabei erfolgte der Abbruch sehr früh im Studienverlauf, sodass eine Aussage zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht möglich ist (Details siehe Abschnitt 2.4)</p> <p>c. Hyperkalzämie mit Symptomen, z. B. Herzrhythmusstörungen, Fieber, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz oder Bewusstseinsstörungen [25,26]</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sucroferric Oxyhydroxide N = 66	Kalziumazetat N = 19
PA-CL-PED-01		
Gesamtrate UEs	50 (75,8)	14 (73,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (47,0)	7 (36,8)
Diarrhoe	12 (18,2)	0 (0,0)
Übelkeit	8 (12,1)	2 (10,5)
Erbrechen	6 (9,1)	3 (15,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (24,2)	9 (47,4)
Harnwegsinfektion	3 (4,5)	2 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (22,7)	9 (47,4)
Hyperkalzämie	4 (6,1)	4 (21,1)
Hyperphosphatämie	3 (4,5)	3 (15,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (15,2)	3 (15,8)
Fieber	3 (4,5)	2 (10,5)
Gefäßerkrankungen	9 (13,6)	1 (5,3)
Untersuchungen	8 (12,1)	3 (15,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (9,1)	2 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (7,6)	2 (10,5)
Husten	1 (1,5)	2 (10,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,1)	2 (10,5)
Kopfschmerzen	1 (1,5)	2 (10,5)
Endokrine Erkrankungen	3 (4,5)	2 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (4,5)	3 (15,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 19.1		
EPAR: European Public Assessment Report; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sucroferric Oxyhydroxide N = 66	Kalziumazetat N = 19
PA-CL-PED-01		
Gesamtrate SUEs	18 (27,3)	3 (15,8)
Untersuchungen	5 (7,6)	1 (5,3)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (5,3)
Gefäßerkrankungen	5 (7,6)	1 (5,3)
Hypertonie	5 (7,6)	0 (0,0)
maligne Hypertonie	0 (0,0)	1 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,5)	2 (10,5)
Dünndarmperforation	0 (0,0)	1 (5,3)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,5)	1 (5,3)
Fieber	0 (0,0)	1 (5,3)
Produktprobleme	3 (4,5)	1 (5,3)
Verschluss eines medizinischen Gerätes	0 (0,0)	1 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,0)	1 (5,3)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (5,3)
Elektrolytungleichgewicht	0 (0,0)	1 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.1		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxide vs. Kalziumazetat

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sucroferric Oxyhydroxide N = 66	Kalziumazetat N = 19
SOC^a PT^a		
PA-CL-PED-01		
Gesamtrate UEs	12 (18,2)	6 (31,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (12,1)	1 (5,3)
Diarrhoe	6 (9,1)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (3,0)	1 (5,3)
Erbrechen	2 (3,0)	1 (5,3)
Abdominalschmerz	1 (1,5)	0 (0,0)
Verfärbter Stuhl	1 (1,5)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (4,5)	4 (21,1)
Dehydratation	1 (1,5)	0 (0,0)
Hyperkalzämie	1 (1,5)	3 (15,8)
Hypokalzämie	1 (1,5)	0 (0,0)
Hyperphosphatämie	0 (0,0)	2 (10,5)
Augenerkrankungen	1 (1,5)	0 (0,0)
Papillenödem	1 (1,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,5)	0 (0,0)
Fieber	1 (1,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,5)	1 (5,3)
Sepsis	1 (1,5)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,5)	0 (0,0)
benigne intrakranielle Hypertonie	1 (1,5)	0 (0,0)
a. MedDRA-Version 19.1		
EPAR: European Public Assessment Report; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Martin Kozcor, Bundesverband Niere e. V.	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?