

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015014210

Datum 4 februari 2015  
Betreft GVS-rapport 15/02 sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®)

### Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

**Onze referentie**  
2015014210

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Sucroferric oxyhydroxide behoort tot de farmacotherapeutische groep van niet-calciumhoudende fosfaatbinders. Het is beschikbaar als 500 mg kauwtablet. Het is geregistreerd voor het onder controle houden van het serumfosforgehalte bij volwassen patiënten met chronische nierziekte die hemodialyse (HD) of peritoneale dialyse (PD) ondergaan.

Sucroferric oxyhydroxide dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak die zou kunnen bestaan uit een calciumsupplement, 1,25-dihydroxy-vitamine D3 of een van de analogen ervan, of calcimimetica voor het onder controle houden van de ontwikkeling van renale botziekte.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) onderling vervangbaar is met de overige niet-calciumhoudende fosfaatbinders die zijn opgenomen in het GVS cluster 0V03AEAO, namelijk sevelamerhydrochloride (Renagel®), sevelamercarbonaat (Renvela®) en lanthaancarbonaat (Fosrenol®).

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) kan worden opgenomen in het GVS cluster 0V03AEAO op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 1500 mg per dag worden aangehouden.

Hoogachtend,

mw. mr M. van der Veen-Helder  
*Programmahoofd Pakket*

GVS-rapport 15/02  
sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®)

|        |                 |
|--------|-----------------|
| Datum  | 4 februari 2015 |
| Status | Definitief      |



## Colofon

|                |   |
|----------------|---|
| Volgnummer     | 2014128166                              |
| Contactpersoon | mw. M.K. Schutte<br>+31 (0)20 797 87 20 |
| Afdeling       | Pakket                                  |
| Auteurs        | M.K. Schutte                            |



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—8
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—14
- 2.3 Standaarddosering—15
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—15

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—16**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—17**

#### **5 Literatuur—18**



## 1 Inleiding

In de brief van 14 november 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®).

### 1.1 **Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) 500 mg kauwtabletten**

#### *Samenstelling*

Een kauwtablet bevat 500 mg ijzer als sucroferric oxyhydroxide. Sucroferric oxyhydroxide is een mengsel van polynucleaire ijzer(III)-oxyhydroxide, sucrose en zetmeel. De kauwtablet bevat 750 mg sucrose en 700 mg zetmeel.

#### *Geregistreerde indicatie*

“Velphoro is geïndiceerd voor het onder controle houden van het serumfosforgehalte bij volwassen patiënten met chronische nierziekte die hemodialyse (HD) of peritoneale dialyse (PD) ondergaan.

Velphoro dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak die zou kunnen bestaan uit een calciumsupplement, 1,25-dihydroxyvitamine D3 of een van de analogen ervan, of calcimimetica voor het onder controle houden van de ontwikkeling van renale botziekte.”

#### *Dosering*

Startdosering: 1.500 mg ijzer (3 tabletten)/dag, verdeeld over de maaltijden. Op geleide van het serumfosforgehalte de dosis elke 2-4 weken verhogen of verlagen in stappen van 500 mg ijzer (1 tablet)/ dag tot een aanvaardbaar serumfosforgehalte tot max. 3.000 mg ijzer (6 tabletten)/dag.

Gebruikelijke onderhoudsdosering: 1.500 mg tot 2.000 mg ijzer per dag (3 tot 4 tabletten).

### 1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

De fabrikant van sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) stelt dat sucroferric oxyhydroxide onderling vervangbaar is met sevelamer, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OV03AEAO, samen met sevelamerhydrochloride, sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van sucroferric oxyhydroxide is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Sucroferric oxyhydroxide heeft als ATC-code V03AE05 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van de niet-calciumhoudende fosfaatbinders. Niet-calciumhoudende fosfaatbinders zijn geregistreerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij (pre-) dialysepatiënten.

In Nederland zijn drie andere niet-calciumhoudende fosfaatbinders op de markt:

- sevelamerhydrochloride; ATC-code V03AE02; met de merknaam Renagel® als tablet 800 mg en
- sevelamercarbonaat; ATC-code V03AE02; met de merknaam Renvela® als tablet 800 mg; poeder voor suspensie in sachet 2,4 g.
- lanthaancarbonaat; ATC code V03AE03; met de merknaam Fosrenol® als kauwtablet 500 mg, 750 mg, 1000 mg; poeder in sachet 750 mg, 1000 mg.

Alle 3 stoffen zijn opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0V03AEAO. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn geen nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 11 van de Regeling zorgverzekering.

Sevelamerhydrochloride is net als sucroferric oxyhydroxide alleen geregistreerd bij dialysepatiënten (hemodialyse of peritoneaal dialyse (PD)). Sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat zijn ook geregistreerd voor hyperfosfatemie bij patiënten met een chronische nieraandoening zonder dialyse, een serumfosfaatspiegel  $\geq 1,78$  mmol/liter, en bij wie een fosfaatarm dieet niet volstaat (dus toepasbaar bij predialyse en dialyse).

Ook de meeste calciumhoudende fosfaatbinders (calciumacetaat, combinatie calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat) zijn geregistreerd als fosfaatbinder bij chronische nierinsufficiëntie. Sommige calciumhoudende fosfaatbinders (calciumcarbonaat) zijn breder geregistreerd dan de niet-calciumhoudende fosfaatbinders sevelamer en lanthaancarbonaat. Calciumcarbonaat is geregistreerd als fosfaatbinder bij chronische nierinsufficiëntie; en verder ter voorkoming of behandeling van calciumdeficiëntie; en als supplement bij osteoporose.

Eerder is al vastgesteld dat de niet-calciumhoudende fosfaatbinders en de calciumhoudende fosfaatbinders niet onderling vervangbaar zijn op grond van een mogelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen (CFH-rapport 06/02<sup>1</sup>). Dit verschil betreft de bijwerkingen. Gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders gaat gepaard met meer 'kans op hypercalciëmie, een te lage PTH-spiegel met vorming van adynamisch botweefsel, en een progressie van het cardiovasculaire calcificatieproces.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Velphoro® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

### *Behandeling volgens richtlijnen*

De Nederlandse richtlijn voor de behandeling van hyperfosfatemie is die van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN), **NfN richtlijn** 'Mineraal- en botstoornis' uit 2010<sup>2</sup>. Deze is gebaseerd op de 'Kidney Disease Improving Global Outcomes (**KDIGO**) **Clinical Practice guidelines** for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)' gepubliceerd in 2009<sup>3</sup>.

De NfN richtlijn wijst op het grote gebrek aan evidence voor dringende behandeladviezen, waardoor de richtlijn vergeleken met voorgaande richtlijnen minder houvast biedt over de fosfaat-grenswaarden, wanneer fosfaatbinders zijn aangewezen en wat de meest optimale inzet is van calciumhoudende en niet-calciumhoudende fosfaatbinders. De richtlijn beperkt zich daarom tot suggesties i.p.v. aanbevelingen. Belangrijke suggesties in de NfN richtlijn:

- de behandelingsstrategie is niet gericht op streefwaarden, maar op trends en samenhang tussen labwaarden.
- voor normaliseren van het fosfaat heeft een adequate fosfaatbeperking en een intensiever dialyseschema de voorkeur boven een grote hoeveelheid calcium- of aluminiumhoudende fosfaatbinders. Voor de dialysepatiënt is 1,8 mmol/l fosfaat de bovengrenswaarde als kwaliteitsparameter in de KDOQI-richtlijn; dit is ook in de fase III studie van sucroferric oxyhydroxide voor de responders als bovengrenswaarde van het serumfosfaatstreefniveau aangehouden.
- bij aanhoudende of recidiverende hypercalciëmie, vasculaire calcificaties, adynamische botziekte of een onderdrukt PTH dient men het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders te beperken.
- De keuze voor een calciumhoudende en niet-calciumhoudende fosfaatbinder is individueel en afhankelijk van comorbiditeit en comediatie en het bijwerkingenprofiel. Impliciet gaat de richtlijn uit van de inzet van calciumhoudende fosfaatbinders (calciumacetaat) als eerste stap in de behandeling, als een fosfaatbinder is aangewezen. Dit is echter niet expliciet in de richtlijn aangegeven. Bij hypercalciëmie kunnen calciumvrije fosfaatbinders in aanmerking komen.

De recentere **NICE richtlijn** uit 2013<sup>4</sup> adviseert bij behandeling van hyperfosfatemie bij volwassenen met CKD 4 of 5:

1<sup>e</sup>: in aanvulling op dieetmaatregelen: calciumacetaat.

2<sup>e</sup>: als dit niet wordt verdragen of moeilijk in te nemen is: calciumcarbonaat.

3<sup>e</sup>: als dit niet wordt verdragen een niet-calciumhoudende fosfaatbinder.

Bij ontstaan van hypercalciëmie of bij lage PTH spiegel: (na voorzorgen m.b.t. calcium inname) combineer met of ga over op niet-calciumhoudende fosfaatbinders. De NICE-richtlijn noemt als niet-calciumhoudende fosfaatbinders alleen sevelamerhydrochloride en lanthaancarbonaat.

### *Conclusie*

De standaardbehandeling voor de geregistreerde indicatie is een calciumhoudende fosfaatbinder. Bij hypercalciëmie kunnen de duurdere calciumvrije fosfaatbinders in aanmerking komen.

Aangezien sucroferric oxyhydroxide een niet-calciumhoudende fosfaatbinder is, kan voor deze marginale toetsing worden volstaan met een vergelijking met alleen de in het GVS opgenomen niet-calciumhoudende fosfaatbinders: sevelamerhydrochloride, sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat.

## **2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

### *2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied*

De middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0V03AEAO, nl sevelamerhydrochloride, sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat, zijn allen, net als sucroferric oxyhydroxide, geïndiceerd voor de hoofdindicatie het onder controle houden van het serumfosforgehalte bij volwassen patiënten met chronische nierziekte die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan. Sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat zijn daarnaast ook geregistreerd bij predialyse: voor hyperfosfatemie bij patiënten met een chronische nieraandoening zonder dialyse, een serumfosfaatspiegel  $\geq 1,78$  mmol/liter, en bij wie een fosfaatarm dieet niet volstaat. Deze indicatie ligt in het verlengde van de hoofdindicatie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

### *2.1.2 Gelijke toedieningsweg*

De middelen in het GVS cluster 0V03AEAO, lanthaancarbonaat en sevelamer worden alle oraal toegediend. Ook sucroferric oxyhydroxide kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### *2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Sucroferric oxyhydroxide, lanthaancarbonaat en sevelamer zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### *2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van sucroferric oxyhydroxide ten opzichte van de andere niet-calciumhoudende fosfaatbinders. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### *Gunstige effecten*

De EMA classificeerde de enige fase III open studie waarin sucroferric oxyhydroxide werd vergeleken met sevelamercarbonaat als de belangrijkste studie voor het bepalen van de effectiviteit van sucroferric oxyhydroxide. Daarnaast is sucroferric oxyhydroxide in een fase II open dose-finding onderzoek vergeleken met sevelamerhydrochloride. Geen van beide onderzoeken had een placebo-arm.<sup>5</sup> (tabel 1).

**Tabel 1. Direct vergelijkende studies met sucroferric oxyhydroxide voor het bepalen van de gunstige effecten bij hyperfosfatemie**

| <i>1<sup>e</sup></i><br>auteur<br>en jaar<br>van<br>publicati<br>e [ref] | onderzoeks-<br>opzet<br>(level of<br>evidence)<br>[ITT/PP] | N           | patiënten<br>kenmerken                                       | interventie en<br>controle   | follow<br>-up<br>duur   | belangrijkst<br>e<br>uitkomstma<br>at            |
|--|--|-------------|--|--|-------------------------|--|
| Floege et al, 2014 <sup>6</sup><br>Studie 05A                            | Gerandomiseerd open, fase III, klinisch onderzoek (B)      | fase1: 1059 | ≥ 3 mnd HD of PD;<br>≥ 1 mnd op stabiele dosis fosfaatbinder | fase1:<br>-SO 1-3 g/dag<br>-sevelamer <sup>a</sup> 4,8-14,4 g/dag  | fase1: 24 wk*           | fase1: Δ serumfosfaat wk 12 op non-inferioriteit |
|  | LOCF<br>FAS<br>PPS   | fase2: 99   |  | fase2:<br>-SO onderhoudsdos.<br>-SO 250 mg/dag   | fase2: 3 wk (=wk 24-27) | fase2: Δ serumfosfaat op superioriteit           |
| Wüthrich et al, 2013 <sup>7</sup><br>Studie 03A                          | Gerandomiseerd open, fase II, dose-finding onderzoek (B)   | 154         | ≥ 3 mnd HD of PD;<br>≥ 1 mnd op stabiele dosis fosfaatbinder | -SO 250 mg/dag<br>-SO 1000 mg/dag<br>-SO 1500 mg/dag<br>-SO 2000 mg/dag<br>-SO 2500 mg/dag<br>-sevelamer <sup>b</sup> 4,8-14,4 g | 8 wk**                  | Δ serumfosfaat                                   |
|  | ITT  |             |  |  |                         |  |

SO= sucroferric oxyhydroxide; HD = hemodialyse; PD= peritoneale dialyse; \* 2-4 wk wash-out + 24 wk behandeling (8 wk titratie en 16 wk onderhoud); \*\*2 wk wash-out + 6 wk behandeling +2 wk run-out  
<sup>a</sup> sevelamercarbonaat (Renvela) <sup>b</sup> sevelamerhydrochloride (Renagel)  
 LOCF= Last Observation carried forward; FAS=Full Analysis Set; PPS=Per Protocol Set

Opzet

In de open-label, direct vergelijkende fase III studie 05A (**Floege, 2014**) is in deze beoordeling alleen de 24 weken durende fase 1 van belang gericht op het bepalen van de non-inferioriteit van sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer. Er was sprake van non-inferioriteit als het verschil in daling van de gemiddelde serumfosfaatspiegel tussen beide armen na 12 weken behandeling binnen de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 0,19 mmol/l viel.

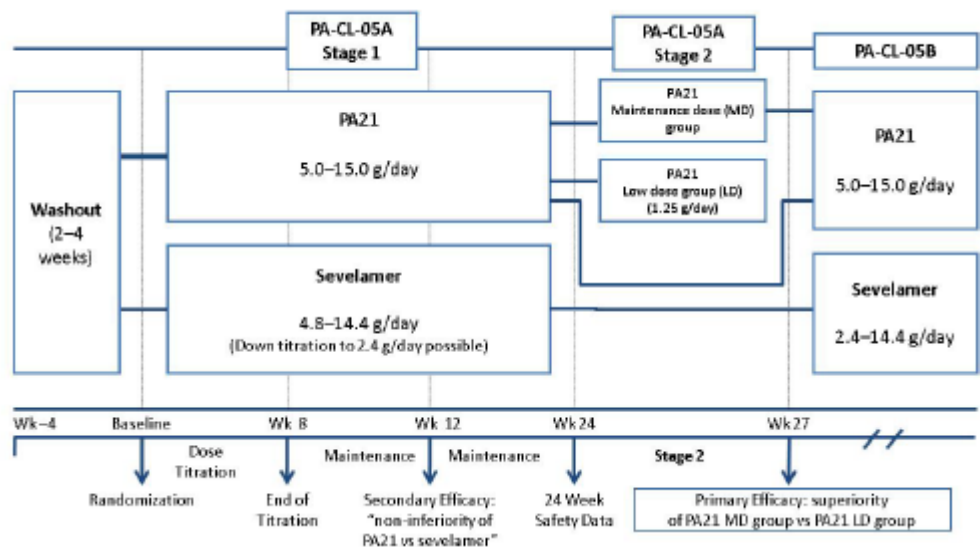
Uitkomstmaten: zie schema en tabel 1.

In fase 1 zijn 968 hemodialyse patiënten en 87 peritoneale dialyse patiënten 2:1 gerandomiseerd naar sucroferric oxyhydroxide (n=707) of sevelamercarbonaat (n=348) gedurende 24 weken behandeling. Alleen patiënten die al gedurende tenminste 1 maand waren behandeld met een stabiele dosering fosfaatbinder en die na wash-out van de fosfaatbinder een serumfosfaatgehalte ≥ 1,94 mmol/l hadden en een stabiele hoeveelheid calcium in het dialysaat, werden ingesloten. Patiënten moesten voor inclusie een serumcalcium hebben ≥ 1,94 mmol/l, maar dit moest lager zijn dan 2,5 mmol/l. Andere exclusiecriteria waren: ernstige hyperparathyroïdie (iPTH>800 ng/l), serumferritine > 2000 microg/l, anamnese met hemochromatose of ijzerstapelingsziekte, leverziekten en maagdarmsstoornissen. Gestart werd met een dosering van 1.000 mg ijzer/dag, gevolgd door een 8 weken durende dosistitratieperiode. In week 12 werd niet-inferioriteit ten opzichte van sevelamercarbonaat gemeten. De proefpersonen bleven van week 12 tot week 24 hun onderzoeksmedicatie ontvangen en waren dosistitraties om redenen van verdraagbaarheid en werkzaamheid toegestaan. De behandeling van subpopulaties van patiënten in week 24 tot week 27 in fase 2 met een onderhoudsdosering sucroferric oxyhydroxide (1.000 tot 3.000 mg ijzer/dag) of een lage dosis (250 mg ijzer/dag) sucroferric oxyhydroxide toonde superioriteit van de onderhoudsdosering

aan ten opzichte van de lage dosis.

Na voltooiing van dit onderzoek kon dat deel van de patiënten, dat niet meedeed aan de 2<sup>e</sup> fase van het fase III onderzoek, instromen in een vervolgonderzoek, studie 05B<sup>8,9</sup>. Uiteindelijk zijn 658 patiënten volgens hun oorspronkelijke randomisatie behandeld met sucroferric oxyhydroxide (n=391) of sevelamercarbonaat (n=267) in het 28 weken durende vervolgonderzoek.

### Schema Overzicht studie 05A en 05B



### Resultaten:

De 1<sup>e</sup> fase van de direct vergelijkende fase III: na 12 weken geeft sucroferric oxyhydroxide vergeleken met sevelamer een iets geringere daling van de fosfaatspiegel (zie tabel 2), maar dit verschil in gemiddelde serumfosfaatspiegel tussen beide armen valt zowel in de FAS- als in de PPS-analyse binnen de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 0,19 mmol/l. In de FAS analyse was het gemiddelde verschil 0,10 mmol/l en de 97,5% BI bovengrens was 0,16 mmol/l. In de PPS analyse was het gemiddelde verschil 0,08 mmol/l en de 97,5% BI bovengrens was 0,15 mmol/l.

De serumfosfaatspiegels bleven stabiel gedurende week 12-24.

Ook het percentage patiënten met het KDOQI-streefniveau, een fosfaatspiegel van 1,13-1,78 mmol/l was in de FAS analyse in de arm met sucroferric oxyhydroxide na 12 weken lager dan in de arm met sevelamer, nl resp. 44,8% (264/589) vs. 54,7% (174/318); OR=0,69; 95% BI 0,52-0,91. Na 24 weken was dit percentage in beide armen vergelijkbaar gebaseerd op 'observed cases', nl 52,6% (261/496) vs. 54,4% (155/285). In de EPAR (p. 92/130) wijst men er echter op dat het niet duidelijk is of de hogere respons in de arm met sucroferric oxyhydroxide na 24 weken toegeschreven kan worden aan het feit dat meer patiënten de streefwaarde bereikten. Immers –zoals blijkt uit de teller- het absolute aantal responders neemt niet toe, maar het aantal patiënten dat nog wordt behandeld (de noemer), is sterk afgenomen. In een ITT-analyse (EPAR p. 96/130) blijkt ook na 24 weken de respons in de sevelamer arm in beperkte mate groter dan in de arm met sucroferric oxyhydroxide, nl 44% vs. 37%.

Ook tijdens de vervolgfase, in studie 05B (in totaal tot 1 jaar gebruik) bleef de verlaging van de serumfosfaatspiegel in beide armen gehandhaafd.

In de 1e fase van de direct vergelijkende fase III studie was de uitval in de arm met sucroferric oxyhydroxide groter dan in de arm met sevelamer, 27,5% vs. 16% met sevelamer.

**Tabel 2 Non-inferiority van sucroferric oxyhydroxide tov sevelamer in verlaging van de gemiddelde serumfosfaatspiegel na 12 weken**

| <i>Floege, 2014*</i>           | <i>SO</i>                      | <i>sevelamer<sup>a</sup></i>   | <i>p-waarde<sup>b</sup></i> |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>PPS (met LOCF)</i>          | <i>N=461</i>                   | <i>N=224</i>                   |                             |
| Δ serumfosfaat vs baseline     | -0,71 mmol/l<br>(2,5 naar 1,8) | -0,79 mmol/l<br>(2,4 naar 1,7) |                             |
| Δ serumfosfaat SO vs sevelamer | 0,08<br>97,5% bovenste BI=0,15 |                                | <0,001                      |
| <i>FAS (met LOCF)</i>          | <i>N=694</i>                   | <i>N=347</i>                   |                             |
| Δ serumfosfaat SO vs sevelamer | 0,10<br>97,5% bovenste BI=0,16 |                                | <0,001                      |

SO= sucroferric oxyhydroxide; BI = betrouwbaarheidsinterval FAS=Full Analysis Set; PPS=Per Protocol Set; LOCF= Last Observation carried forward

\* 2-4 wk wash-out + 24 wk behandeling (8 wk titratie en 16 wk onderhoud)

<sup>a</sup> sevelamercarbonaat (Renvela)

<sup>b</sup> de non-inferiority marge was vooraf gedefinieerd op 0,19 mmol/l

Tussen haken wordt de gemiddelde uitgangswaarde en eindwaarde weergegeven (..naar ...)

In de 2<sup>e</sup> fase dosis-respons studie 03A was de gemiddelde afname in serumfosfaat van de armen met 1500 mg en 2000 mg sucroferric oxyhydroxide ongeveer vergelijkbaar met dat in de arm met sevelamer, nl 0,34-0,4 mmol/l in de FAS analyse na 6 weken. Belangrijke nadelen van deze studie zijn de kleine aantallen patiënten per arm, dat alleen vaste doses zijn vergeleken en het in geen van de armen mogelijk was te titreren. Daardoor konden tijdens de studie doseringen niet worden aangepast op geleide van de serumfosfaatspiegel en was er veel studieuitval, 31% in de arm met sevelamer en 20-45% in de armen met sucroferric oxyhydroxide.

#### Discussie

Sucroferric hydroxide is slechts in één fase III studie onderzocht, maar dit betrof wel een direct vergelijkende studie met een andere niet-calciumhoudende fosfaatbinder sevelamer. Hoewel er wel (significante) verschillen zijn, vallen deze binnen een vooraf gestelde marge en is non-inferioriteit van sucroferric oxyhydroxide ten opzichte van sevelamer aangetoond.

#### Kritiekpunten studie 05A:

- De open label opzet. Gebruik van placebo's werd niet mogelijk geacht door het grote aantal tabletten dat per dag moet worden ingenomen, gecombineerd met het feit dat sucroferric oxyhydroxide een kauwtablet is en de stoelgang verkleurt en dat sevelamercarbonaat geheel moet worden doorgeslikt. De mogelijke bias op een laboratorium eindpunt als het serumfosfaatgehalte zal echter beperkt zijn.
- De voor dit rapport relevante uitkomstmaat, nl non-inferioriteit van sucroferric oxyhydroxide ten opzichte van sevelamer, was in de studie een secundair uitkomstpunt. De EMA noemt in de EPAR dit secundaire uitkomstpunt echter van even groot belang als het primaire uitkomstpunt, omdat het informatie geeft over het absolute effect in de doelpopulatie en over de relatieve werkzaamheid ten opzichte van sevelamer.
- Er is geen ITT-analyse uitgevoerd; wel een FAS en een PPS-analyse. De FAS analyse (Full analysis Set) is gericht op gerandomiseerde patiënten die tenminste 1 studiedosis hebben gekregen en tenminste 1 evalueerbaar

eindpunt in de eerste studiefase hadden. De PPS (Per-Protocol Set)-analyse is gericht op gerandomiseerde patiënten die tenminste 1 studiedosis hebben gekregen, met tenminste 1 evalueerbaar eindpunt in de eerste studiefase op of na 12 weken en zonder belangrijke protocolschendingen. Voor de bepaling van het serumfosfaat eindpunt is voor ontbrekende data de last observation carried forward (LOCF)-methode gebruikt. Responders zijn alleen geanalyseerd op 'observed cases'. Hoewel de beschikbare FAS analyse is gericht op een zo groot mogelijk deel van alle gerandomiseerde patiënten, is de relatief grote hoeveelheid ontbrekende data een belangrijk nadeel. Voor invulling van de ontbrekende data via de LOCF-methode, is de laatste meting na baseline en vóór week 12 gebruikt. Bij PPS zijn er minder ontbrekende data.

- De doseringen van sucroferric oxyhydroxide en sevelamer waren in de studie niet conform de dosisaanbevelingen in de SmPC's: als startdosering was sucroferric oxyhydroxide ondergedoseerd (1000 mg ipv 1500 mg) en sevelamer voor een deel van de populatie overgedoseerd: 4,8 g/dag (ipv 2,4 g/dag verdeeld over drie maaltijden bij de populatie met een serumfosfaatuitgangswaarde tussen van 1,78–2,42 mmol/l.
- De klinische relevantie van de gekozen non-inferioriteitsmarge van 0,19 mmol/l serumfosfaatspiegel is niet duidelijk.
- 38% van de patiënten was al voor de start van de studie behandeld met sevelamer (en 6% met lanthaan). Onduidelijk is wat het effect van de eerdere behandeling op de uitkomst is.
- De studie is uitgevoerd over 161 centra, 48,4% in de VS, 23,3 % in Europa en 29,3% in de rest van de wereld. Het is niet duidelijk of de studie met voor bijna de helft Amerikaanse patiënten (en minder dan een kwart Europese patiënten) representatief is voor de Nederlandse situatie. Patiënten uit Amerikaanse centra gebruikten bv frequenter parenterale ijzerproducten dan patiënten uit Europa.

Sommige van de genoemde kritiepunten kunnen mede een verklaring vormen voor de het gemeten grotere effect van sevelamer vergeleken met sucroferric oxyhydroxide. Zo kan de relatief hoge startdosering van sevelamer en de te lage startdosering van sucroferric oxyhydroxide een invloed hebben gehad op het meetpunt na 12 weken. Ook dat een deel van de patiënten voor de studie al sevelamer gebruikte kan van invloed zijn geweest. Omdat non-inferioriteit is aangetoond, vallen de verschillen binnen de marge, en worden deze als niet klinisch relevant beschouwd.

Conclusie: Dus de gunstige effecten van sucroferric oxyhydroxide komen overeen met die van sevelamer.

#### *Ongunstige effecten*

**Tabel 3. Ongunstige effecten van sucroferric oxyhydroxide en sevelamer**

|                  | <i>sucroferric oxyhydroxide</i> <sup>10</sup>  | <i>sevelamer</i> <sup>11,12</sup>                                 |
|------------------|--|---|
| Zeer vaak (≥10%) | diarree, verkleurde ontlasting   | misselijkheid, braken, pijn in de (boven)buik, obstipatie         |
| Vaak (≥1- <10%)  | misselijkheid, constipatie, braken, dyspepsie, abdominale pijn, flatulentie, tandverkleuring | dyspepsie, flatulentie, diarree                                   |
| Ernstig          | maagdarmbloeding, duodenale bloeding   | darmobstructie, darmperforatie, diverticulitis, ileus en subileus |

Het overgrote deel van het ijzer in sucroferric oxyhydroxide is niet oplosbaar en wordt niet geresorbeerd. In de vervolgstudie (studie 05B) traden in de arm met sucroferric oxyhydroxide iets meer bijwerkingen op die toegeschreven kunnen worden aan een toegenomen ijzer inname (2,6%) dan in de arm met sevelamer (1,1%). Er is een laag risico op ijzerabsorptie, maar de EMA acht dit risico niet verwaarloosbaar.

Lange termijn gegevens over gebruik langer dan 1 jaar ontbreken.

De CHMP identificeerde diarree als een belangrijk veiligheidsrisico. Ook mogelijke ijzerstapeling en maskering van gastro-intestinaal bloedverlies door ijzer verkleurde (zwarte) ontlasting zijn als mogelijke veiligheidsrisico's van sucroferric oxyhydroxide aangemerkt.

De fabrikant moet daarom post-registratie nader onderzoek doen naar onder meer ijzer-gerelateerde bijwerkingen, maskering van mogelijk gastro-intestinaal bloedverlies en naar lange termijneffecten.

In de fase III studie (studie 05A) traden bij meer patiënten in de sucroferric oxyhydroxide arm tenminste 1 behandelgerelateerde bijwerking op dan in de arm met sevelamer, nl 83,2% vs. 76,1%. Bijwerkingen die frequenter optraden bij sucroferric oxyhydroxide vs sevelamer in de eerste fase van 24 weken: diarree, (20,1% vs. 7,5%) en verkleurde ontlasting (15,4% vs. 0,3%) en hyperfosfatemie (11,2% vs. 7,8%). Bijwerkingen die frequenter optraden bij sevelamer: constipatie (7,2% vs. 3,8%), misselijkheid (11,2% vs. 7,2%). Ernstige bijwerkingen traden even vaak op bij 1%. Sucroferric oxyhydroxide werd in deze studie iets slechter verdragen dan sevelamer: meer patiënten staakten het gebruik vanwege bijwerkingen, nl 15,7% vs. 6,6% (met name diarree, misselijkheid, abnormale smaak). In de vervolgstudie (05B) waren deze percentages resp. 8,2% en 4,9%. Een deel van het verschil tussen sucroferric oxyhydroxide en sevelamer kan mogelijk toegeschreven worden aan het feit dat een derde van de studiepopulatie al sevelamer gebruikte vóór de start van deze open studie.

Conclusie: De ongunstige effecten van sucroferric oxyhydroxide komen overeen met die van sevelamer.

#### *Toepasbaarheid*

##### Sucroferric oxyhydroxide:

Contra-indicaties: Hemochromatose of andere ijzerstapelingsziektes.

Waarschuwingen: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een recente voorgeschiedenis van peritonitis (binnen de afgelopen 3 maanden), aanzienlijke maag- of leverstoornissen en patiënten die ingrijpende gastro-intestinale chirurgie hebben ondergaan, omdat deze niet waren geïnccludeerd in klinische onderzoeken met sucroferric oxyhydroxide.

Er moet rekening gehouden worden dat het middel sucrose bevat.

De door ijzer verkleurde (zwarte) ontlasting kan gastrointestinale bloeding visueel maskeren.

Interacties: Geneesmiddelen waarvan al bekend is dat ze in wisselwerking treden met ijzer (zoals alendronaat en doxycycline) of waarbij de kans bestaat op wisselwerking, zoals met levothyroxine, dient men ten minste één uur voorafgaand aan of twee uur na sucroferric oxyhydroxide toe te dienen.

##### Sevelamer:

Contra-indicaties: Darmobstructie.

Waarschuwingen: Wegens onvoldoende gegevens is voorzichtigheid geboden bij slikklachten, onbehandelde of ernstige gastroparese, maagretentie, grote maag-darmoperatie in de anamnese, actieve inflammatoire darmziekten, verstoring van de darmmotiliteit en onregelmatige stoelgang. Patiënten met een chronische



nieraandoening hebben de neiging om metabole acidose te ontwikkelen; sevelamer kan de serumbicarbonaatspiegel beïnvloeden, controle van de bicarbonaatspiegels wordt aanbevolen. Door binding van galzuren kunnen lage spiegels van de vetoplosbare vitaminen ontstaan. Bij gebruik van sevelamerhydrochloride kan een grotere terugresorptie van chloride optreden, waardoor het serumchloride kan toenemen.

Interacties: Sevelamer vermindert de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacine met circa 50%; omdat ciprofloxacine eveneens met de maaltijd moet worden ingenomen kunnen sevelamer en ciprofloxacine niet samen worden gebruikt. Incidenteel is hypothyroïdie voorgekomen bij gelijktijdig gebruik van sevelamer en levothyroxine; aanbevolen wordt regelmatig de TSH-spiegel te bepalen. De spiegels van ciclosporine, mycofenolaat en tacrolimus kunnen lager worden.

Conclusie: Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat er tussen sucroferric oxyhydroxide en sevelamer geen relevante verschillen in toepasbaarheid zijn.

#### *Gebruiksgemak*

**Tabel 4. Gebruiksgemak van sucroferric oxyhydroxide en sevelamer**

|                       | <i>sucroferric<br/>oxyhydroxide</i> | <i>sevelamer</i> |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------|
| toedieningswijze      | oraal                               | oraal            |
| toedieningsfrequentie | 3x/dag                              | 3x/dag           |

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van sucroferric oxyhydroxide en sevelamer is het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde. Wel moet er voor een voldoende dosering meer tabletten sevelamer worden ingenomen dan van sucroferric oxyhydroxide: Het gemiddeld aantal tabletten sucroferric oxyhydroxide gedurende de 24 behandelweken van het fase III onderzoek 3,1 tablet/dag) en het gemiddeld aantal tabletten sevelamercarbonaat was 8,1/dag.

Het is echter niet bewezen dat het verschil in hoeveelheid tabletten, leidt tot verschillen in gunstige effecten en/of ongunstige effecten.

Conclusie: Het gebruiksgemak van sucroferric oxyhydroxide is vergelijkbaar met dat van sevelamer.

#### *Ervaring*

De ervaring met sucroferric oxyhydroxide is beperkt en geringer dan met sevelamer.

#### Overall conclusie:

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen sucroferric oxyhydroxide en sevelamer. Eerder is in het CFH-rapport over lanthaancarbonaat (CFH-rapport 06/02) geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen is tussen lanthaancarbonaat en sevelamer.

## **2.2**

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0V03AEAO, waarin opgenomen: sevelamerhydrochloride, sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat.

### **2.3**

#### **Standaarddosering**

De DDD van sucroferric oxyhydroxide is door de World Health Organisation (WHO) in oktober 2014 vastgesteld op 1500 mg ijzer. Deze voorgestelde DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. In de SmPC van Velphoro® wordt als gebruikelijke onderhoudsdosering aanbevolen: 1.500 mg tot 2.000 mg ijzer per dag (3 tot 4 tabletten).

De standaarddosering van sucroferric oxyhydroxide kan daarmee worden gesteld op 1500 mg per dag.

### **2.4**

#### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0V03AEAO.

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Sucroferric oxyhydroxide kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0V03AEAO met sevelamerhydrochloride, sevelamercarbonaat en lanthaancarbonaat. De standaarddosis voor sucroferric oxyhydroxide kan vastgesteld worden op 1500 mg.

## 4 Voorstel voor een FK-advies

### Voorstel:

Voor de behandeling van hyperfosfatemie bij (pre-)dialysepatiënten gaat de voorkeur uit naar calciumhoudende fosfaatbinders in aanvulling op dieet. Bij frequente episoden van hypercalciëmie, persisterend laag serum-PTH kan overgegaan worden op niet-calciumhoudende fosfaatbinders. Van de niet-calciumhoudende fosfaatbinders heeft sucroferric oxyhydroxide geen voordelen ten opzichte van lanthaancarbonaat en sevelamer; in een direct vergelijkend onderzoek werd wel non-inferioriteit gevonden, maar was sucroferric oxyhydroxide iets minder effectief en werd iets minder goed verdragen dan sevelamer. Vanwege de toxiciteit bij chronisch gebruik is aluminiumhydroxide laatste keus.

Toelichting: Er is slechts 1 fase III onderzoek; hierin was sucroferric oxyhydroxide iets minder werkzaam dan sevelamer en werd het iets minder goed verdragen; meer patiënten stakke het gebruik vanwege bijwerkingen. Het verschil in werkzaamheid viel echter binnen de vooraf vastgestelde marge voor non-inferioriteit. Verder is dit advies analoog aan dat van lanthaancarbonaat, dat bij de beoordeling in 2006 is vastgesteld:

'Voor de behandeling van hyperfosfatemie bij (pre-)dialysepatiënten zijn aluminiumhydroxide, calciumhoudende fosfaatbinders, lanthaancarbonaat en sevelamer beschikbaar. Een calciumhoudende fosfaatbinder heeft de voorkeur bij een laag serumcalcium, en een niet-calciumhoudende fosfaatbinder bij hoognormaal serumcalcium, frequente episoden van hypercalciëmie, persisterend laag serum-PTH, of bij reeds aanwezige cardiovasculaire calcificaties en/of adynamische botziekte. Vanwege de toxiciteit bij chronisch gebruik is aluminiumhydroxide laatste keus. De Commissie heeft de toepassing bij volwassenen met een chronische nieraandoening zonder dialyse nog niet beoordeeld.'

## 5 Literatuur

Zie eindnoten.

---

<sup>1</sup> CFH-rapport 06/02. Ianthaancarbonaat (Fosrenol®). Op 6 februari 2006 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

<sup>2</sup> Subcommissie CKD-MBD van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN), NfN richtlijn Mineraal-en botstoornis, 2010.

<sup>3</sup> KDIGO CKD-MBD Work Group. 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; 76(Suppl 113): S1–130.

<sup>4</sup> NICE clinical guideline 157. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. Issued: March 2013. [guidance.nice.org.uk/cg157](http://guidance.nice.org.uk/cg157).

<sup>5</sup> European Medicine Agency. Assessment report sucroferric oxyhydroxide Velphoro. London, 2014. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<sup>6</sup> Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86:638-47.

<sup>7</sup> Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:280-9.

<sup>8</sup> Clinical Study Report. Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B.

<sup>9</sup> Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of a novel iron (III)-based phosphate binder in dialysis patients. Submitted to *Clin J Am Soc Nephrol*.

<sup>10</sup> SmPC Velphoro® (sucroferric oxyhydroxide)

<sup>11</sup> SmPC Renagel® (sevelamer hydrochloride).

<sup>12</sup> SmPC Renvela® (sevelamer carbonaat).