

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 14.30 Uhr bis 15.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Fresenius Medical Care Deutschland:**

Herr Dr. Hofmann
Herr Dr. Müller
Frau Dr. Brock
Herr Prof. Dr. Ehlers

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vifor Pharma GmbH:**

Herr Braunhofer
Herr Dr. Rakov

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Aachen:**

Herr Prof. Dr. Floege

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik III: Nephrologie, Klinikum Coburg GmbH:**

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Piehl
Herr Temme

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V, frühe Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei chronischer Nierenerkrankung. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2014, die zu dem Ergebnis kommt, dass hier kein Zusatznutzen gesehen wird, weil die vorgelegten Studien für eine Ableitung desselben nicht geeignet seien.

Stellung genommen haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zum einen Fresenius Medical Care Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Shire Deutschland, Herr Professor Dr. Floege vom Uniklinikum Aachen, Herr Professor Dr. Ketteler vom KfH Nierenzentrum Coburg und vom Uniklinikum Coburg und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute als Teilnehmer – ich muss Sie wegen des Protokolls aufrufen – Herrn Dr. Hofmann, Herrn Dr. Müller, Frau Dr. Brock und Herrn Professor Dr. Ehlers für Fresenius, Herrn Braunhofer und Herr Dr. Rakov von Vifor Pharma GmbH, Herrn Professor Dr. Floege, Herrn Professor Dr. Ketteler, Herrn Dr. Piehl und Herrn Temme sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch.

Der guten Ordnung halber noch der geschäftsleitende Hinweis dahin gehend, dass wir Wortprotokoll führen und Sie deshalb gebeten werden, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution zu benennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon zu benutzen.

Wir werden uns heute aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Akzeptanz der Studie PA-CL-05A/05B beschäftigen müssen und der Frage, ob die hier vorgenommenen Dosierungen zulassungskonform sind. Dann werden wir uns über die Akzeptanz der separaten Darstellung der Teilpopulation A2 unterhalten, und wir werden aus meiner Sicht auch noch kurz über die Patientenzahlen sprechen müssen, da die vom pU ermittelten Zahlen vom IQWiG als Überschätzung angesehen werden. Dies soll aber nur ein kurzer Aufriss der Punkte sein, die für mich interessant sind, Ihnen ist selbstverständlich freigestellt und unbenommen, auch zu allen anderen Punkten Stellung zu nehmen. Zunächst hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, noch einmal die wichtigsten Punkte seiner schriftlichen Stellungnahme herauszuarbeiten, die wir alle kennen. Insofern muss die nicht im altgriechischen Versmaß nochmals akklamiert werden. – Herr Hofmann, Sie haben sich schon startklar gemacht. Ich erteile Ihnen das Wort. Bitte schön

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für das Wort. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Gelegenheit zur Diskussion. Ich möchte, wenn Sie erlauben, beginnen – Sie haben die einzelnen Teilnehmer schon aufgerufen – und kurz noch einmal alle durchgehen, warum wir hier sitzen. Mein Name ist Wolfgang Hofmann, ich bin Arzt und leite den Arzneimittelbereich bei der Fresenius Medical Care. Ebenfalls von der Fresenius Medical Care ist Herr Dr. Winfried Müller hier. Herr Dr. Müller kennt sich im Markt und in der Verschreibung aus. Von der Firma Vifor, unserem Kooperationspartner – wir haben das Produkt, um das es geht, in Kooperation zwischen Fresenius Medical Care und Vifor entwickelt – haben wir Dr. Rakov. Dr. Rakov war an der Durchführung der wesentlichen Studien maßgeblich beteiligt und kennt sich hier sehr gut aus. Ebenfalls von der Firma Vifor ist Herr Braunhofer, er vertritt den Bereich pharmazeutische Medizin. Wir sind in der Erstellung des Dossiers von der Firma HealthEcon beraten worden, zu meiner Linken Frau Dr. Brock. Frau Dr. Brock war maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt. Nicht zuletzt sind wir in Verfahrensfragen immer hervorragend beraten worden von Professor Ehlers. Als externen Experten haben wir Herrn Professor Floege von der Universität Aachen gebeten, dazuzukommen. Professor Floege war

Principal Investigator der 05A/05B-Studie, kennt sich in Fragen der Dosierung und Auswertbarkeit der Studie ausgezeichnet aus. Professor Ketteler vom Klinikum Coburg ist wie auch Professor Floege ein führender Nephrologe Deutschlands, war ebenfalls an den Studien beteiligt und kennt sich zu Fragen der Praxis in der Tiefe aus.

Die Tagesordnung, die uns zugeschickt wurde, sieht vor, dass wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beginnen. Aber ich möchte gerne Ihre Anregung aufnehmen, dass wir zunächst auf die Kritikpunkte des IQWiG zu sprechen kommen. Ich möchte kurz eine Aussage zum Produkt machen, danach zur Bewertung des IQWiG, unserer Stellungnahme dazu und dann zum Zusatznutzen kommen. Die Grundlage dazu ist unsere schriftliche Stellungnahme, die Sie schon erwähnt haben.

Sucroferric Oxyhydroxide ist ein Phosphatbinder für den Dialysepatienten. Der Dialysepatient ist ein chronisch kranker Patient, dessen Niere nicht mehr funktioniert und der deswegen das Phosphat in seinem Blut nicht mehr ausscheidet, das wir täglich über die Nahrung zu uns nehmen. Nicht behandelt führt der hohe Phosphatspiegel zum Knochenschwund, zu Frakturen, zu Gefäßverkalkungen und zu einer hohen Mortalität. Die Therapie stützt sich einerseits auf Ernährung, zweitens auf die Dialyse als technische Behandlung und drittens auf die medikamentöse Therapie durch Phosphatbinder.

Zur medikamentösen Therapie stehen jeweils für einen umgrenzten separaten Bereich einerseits kalziumhaltige Phosphatbinder und andererseits kalziumfreie Phosphatbinder zur Verfügung. Unser neues Präparat ist aus der Gruppe der kalziumfreien. Kalziumfreie und kalziumhaltige Phosphatbinder sind dabei nicht beliebig gegeneinander austauschbar, sondern es gibt genau umgrenzte klinische Situationen, in der die eine oder die andere Kategorie verschrieben wird. Das zeigt auch ein Blick auf die Leitlinien. Wenn ich hier zum Beispiel die NICE-Guidelines aus England zitieren darf – das sind die jüngsten und auch die schärfsten, die es dazu gibt –, so sehen die ganz klar vor, dass zunächst jeder Patient mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder therapiert wird, danach werden je nach klinischer Situation – Kalziumspiegel, Phosphatspiegel, Parathormonspiegel, Gefäßverkalkung des Patienten – kalziumfreie entweder als Mischung dazugenommen oder später die kalziumhaltigen völlig abgelöst durch die kalziumfreien, aber es ist niemals beliebig.

Etwas besser untereinander austauschbar sind nach dem Muster wie oben beschrieben Präparate innerhalb der jeweiligen Kategorie, zum Beispiel Sevelamer gegen Lanthan, gegen Sucroferric Oxyhydroxide. Aber dem Arzt stehen gerade bei den kalziumfreien Phosphatbindern nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Dies ist eine neue, die da sehr hilfreich ist. Das Ziel ist, den Patienten über lange Jahre therapietreu zu halten. Gerade in einer Klientel, wenn man sich die Versorgungsrealität anschaut, die mit 10 bis 40 Tabletten pro Tag behandelt wird und bei der der Arzt dem Patienten gesagt hat: „Aber trinken Sie nicht zu viel, weil Ihre Niere das Wasser nicht mehr ausscheidet“, ist diese hohe Tablettenlast geradezu eine Einladung zum selbstständigen Einsparen. In der Tat ist die Tablettenlast bei den Hämodialysepatienten eine der höchsten, vielleicht die höchste unter den chronischen Krankheiten überhaupt. Studien haben gezeigt, dass eine hohe Tablettenlast gerade bei Dialysepatienten einerseits direkt mit einer niedrigen Lebensqualität und andererseits mit einer niedrigen Therapietreue in Verbindung steht. Wir haben mit Vifor Pharma zusammen dieses Präparat entwickelt, um genau in dieser Versorgungsrealität eine neue Therapieoption zu schaffen.

Die IQWiG-Nutzenbewertung bemängelt unser Dossier in verschiedenen Punkten. Einigen davon können wir sogar zustimmen, bei anderen ist es uns ganz wichtig, zu differenzieren. Ich möchte sie kurz der Reihe nach durchgehen.

Der erste Punkt ist, dass die Studie 03A nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde und nicht titriert wurde. Das stimmt. Diese Studie wurde nicht titriert. Es war aber auch gar nicht Zweck der Studie, zu titrieren, sondern es war eine Dosisfindungsstudie, eine Phase-II-Studie, auf der die späte-

re Dosierung in der Studie 05A/05B basierte. Es konnte hier nicht titriert werden. Die Dosis bei Sevelamer entsprach nach Aussage des IQWiG nicht der Fachinformation; darauf gehen wir gleich ein. Bei der Dosierung in der Studie 05A ist es ein äquivalenter Sachverhalt.

Zweiter Punkt. Wir haben die Subanalyse in der Gruppe A1 nicht gezeigt, das ist richtig. Wir haben uns, weil wir dort einen besonderen Nutzen gesehen haben, erst einmal nur auf die Gruppe A2 und die Gesamtpopulation fokussiert. Wir reichen, wenn es gewünscht wird, gerne die Daten für die Gruppe A1 nach. Wir haben das erst einmal nicht getan. Wir haben aber die Gruppe A2 aus Transparenzgründen mit dargestellt.

Wichtig sind uns die folgenden drei Punkte. Davon ist der erste, dass die Dosierung in der Studie 05A/05B nicht den Fachinformationen entsprach und daher nicht auswertbar ist. Das sehen wir, mit Verlaub, deutlich anders. Diese Studie war eine internationale Studie, die auch in Deutschland, aber nicht nur in Deutschland, durchgeführt wurde. Wir haben uns bei der Dosierung an internationale Standards und Leitlinien und die evidenzbasierte Medizin gehalten. Diese Leitlinien sind in Deutschland gültig, aber auch in anderen Ländern, und wir haben uns daher an internationale Standards der evidenzbasierten Medizin, wie in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses gefordert, gehalten. Die Studie ist daher aus unserer Sicht insgesamt auswertbar. Dr. Rakov wird sich nach mir, wenn Sie erlauben, noch in der Tiefe dazu äußern.

Der zweite wichtige Punkt ist die Auswertbarkeit der Extension der Studie 05, nämlich die Studie 05B. Wir haben hier eine große Anzahl von Patienten in der Studie 05A eingeschlossen, weil wir wussten, es handelt sich hier um eine chronische Krankheit. Wir haben also mit einer hohen Ausfallrate für die Extension gerechnet, haben aber dennoch über 500 Patienten in der Extension der Studie verbleibend. Wir haben es nachgerechnet. Die Randomisierung ist in der Extension nicht durchbrochen worden. Wir sehen daher auch diesen Anteil der Studie, den Teil 05B, als auswertbar.

Der dritte wichtige Punkt ist die Kritik des IQWiG, dass der multiple Behandlungsansatz nicht durchgeführt worden ist. Aus unserer Sicht wurde er ganz klar durchgeführt; auch hier gleich von Dr. Rakov in der Tiefe mehr.

Zwei kleinere Punkte, auf die wir jetzt nicht besonders eingehen möchten – hier verweisen wir auf die Stellungnahme –, sind einerseits die Wortwahl, die wir vorgenommen haben, und die Algorithmen zur Literatursuche. Ich denke, aus unserer Sicht ist hier unsere schriftliche Stellungnahme ausreichend.

Als Schlussfolgerung erlauben Sie mir festzustellen, dass aus unserer Sicht die Studie 05A/05B, die Extension und die darin enthaltenen Daten auswertbar sind. Wenn wir sie auswerten gemäß den Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses gegenüber Sevelamer als Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation, bekommen wir einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen in den Feldern Therapietreue, Tablettenlast, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE).

Einen Blick lohnt – wobei wir uns auf die Gesamtpopulation fokussieren – auf die Gruppe A2. Hier haben wir einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA in den Feldern Tablettenlast, Hypokalzämie, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE). Einen besonderen Hinweis verdient aus unserer Sicht der Unterpunkt der leichten Diarrhö, die wir in der Studie als unerwünschte Nebenwirkung vermerkt haben. Interessanterweise stellt sich das in der Praxis als für den Patienten ganz anders dar. Die Patienten sind häufig chronisch belastet mit Obstipation. Wir haben schon häufig gehört, dass sie es als durchaus erfreuliche Erleichterung empfinden, einen lockeren Stuhlgang durch dieses Präparat zu haben. Das heißt, diese unerwünschte Nebenwirkung hat in der Praxis ein ganz anderes Gewicht.

Wenn Sie erlauben, würde ich gerne, um die drei wesentlichen Fragen, die Kritikpunkte der Dosierung, der Extension und des multiplen Behandlungsansatzes, noch einmal anzuschauen, gerne zur Frage der Dosierung an Dr. Rakov übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielen Dank, Herr Hofmann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erlauben Sie mir bitte, auf die Frage der Dosierung von beiden Präparaten einzugehen und mit Sucroferric Oxyhydroxide anzufangen. An dieser Stelle möchte ich betonen, dass die sogenannte 05A/05B-Studie eine Entwicklungsstudie, eine Zulassungsstudie war. Als wir das Studiendesign entworfen haben, lag natürlich noch keine Fachinformation zu Sucroferric Oxyhydroxide vor. Die Basis für die Entscheidung über die Anfangsdosierung von Sucroferric Oxyhydroxide war die Studie 03A, das ist eine Phase-II-Studie, eine sogenannte Dosisfindungsstudie. Während des Verlaufs der Phase-III-Studie haben wir gesehen, dass die durchschnittliche Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide 3,3 Tabletten betrug, umgerechnet etwa 1,7 g Sucroferric Oxyhydroxide pro Tag.

Wie ich schon erwähnt habe, haben wir die Dosis als Startdosis mit 1 g Sucroferric Oxyhydroxide definiert. Allerdings wurde im Verlauf der Studie festgestellt, dass bereits nach acht Wochen der Behandlung, der sogenannten Titrationsphase, mehr als 80 Prozent der Patienten mit einer höheren Dosierung behandelt wurden, sodass am Ende der Studie, nach 52 Wochen, es nur 11 Prozent der Patienten waren, die mit 2 Tabletten, sprich: 1 g Sucroferric Oxyhydroxide, behandelt wurden. Das ist auch in der Fachinformation reflektiert. Wir haben in der Fachinformation auch die Möglichkeit vorgesehen, dass ein kleinerer Anteil von Patienten die Möglichkeit bekommt, mit einer niedrigeren Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelt zu werden, sodass in der Fachinformation steht, dass die Dosis von Sucroferric Oxyhydroxide abhängig vom Serumphosphat sowohl nach oben als auch nach unten korrigiert werden kann. Von daher gesehen ist es kein Widerspruch in der Vorgehensweise in unserer Phase-III-Studie zu dem, was in der Fachinformation reflektiert wird. Daher möchten wir den Vorwurf, dass die Patienten nicht zulassungsgerecht behandelt wurden, zurückweisen.

Wenn wir über die Sevelamer-Dosierung sprechen, möchte ich an dieser Stelle auch betonen – Herr Hofmann hat es bereits erwähnt –, dass Phase III eine groß aufgelegte Studie war, eine multizentrische Studie, die international gelaufen ist, weil wir mit unserem Produkt auch eine internationale Zulassung angestrebt haben. Es ist zwar bekannt, dass die Fachinformation von Sevelamer eine niedrigere Dosierung als Startdosierung bei Patienten mit einem niedrigen Serumphosphatspiegel empfiehlt. Es ist aber auch bekannt – Sevelamer ist seit mehreren Jahren auf dem Markt –, dass die Dosis von 2,4 g pro Tag für die Mehrheit der Patienten nicht ausreichend ist. Diese Tatsache wurde, bevor wir mit der Studie angefangen haben, auch in mehreren Publikationen reflektiert, und nicht nur in Publikationen, sondern auch in Guidelines, wie zum Beispiel KDIGO, die Guideline von 2009, auch Publikationen von Arenas, von Tonelli, die eine Dosis von Sevelamer zwischen 4,8 g und 9,6 g als eine ausreichende Dosis für die Behandlung erwähnen. Allerdings haben wir auch in unserer Phase-III-Studie vorgesehen, dass die Möglichkeit besteht, die Patienten nach unten zu titrieren und eine niedrigere Dosis von Sevelamer einzureichen, 2,4 g. Wir haben aber gesehen, dass nach acht Wochen der Behandlung nur bei 3 Prozent der Patienten diese Dosis eingesetzt wurde und im Verlauf der Studie maximal 6 Prozent der Patienten mit dieser niedrigeren Dosierung von Sevelamer behandelt wurden. Trotz der Tatsache, dass es Baseline ist, könnte man, wenn man nach der Fachinformation vorgehen würde, etwa 50 Prozent der Patienten mit 2,4 g Sevelamer behandeln.

Wenn wir uns die Datenlage und die Ergebnisse aus der Studie anschauen, wenn wir auch zum Beispiel die Fälle von Hypophosphatämie in der Studie ansehen, so sind da sehr niedrige Phosphatkon-

zentrationen, die aufgrund von Überdosierung entstehen können. Wir sehen, dass es keine Patienten in der Sevelamergruppe gab, die aufgrund dieser Nebenwirkung aus der Studie ausgeschieden sind. Von daher sehen wir keinen Widerspruch in dem Vorgehen in unserer Studie, der Fachinformation und vor allem der üblichen klinischen Praxis, was die Dosierung von Sevelamer angeht.

Außerdem würde ich gerne betonen, dass, wenn wir in unserer Studie eine höhere Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide und bei zumindest einem Teil von Patienten eine niedrigere Dosierung von Sevelamer angewandt hätten, wir wahrscheinlich die Studie zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide gestalten würden und das existierende Design der Studie eher das Produkt Sucroferric Oxyhydroxide unterbewertet, insbesondere in Bezug auf die Effektivität.

An dieser Stelle möchte ich gerne an Herrn Professor Floege übergeben, damit er die Dosierung in der Studie noch einmal kommentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gerne. Herr Floege, bitte aus klinischer Praxis.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Ich habe die Phase-III-Studie geleitet und gleichzeitig eine jahrzehntelange Erfahrung in der Dialyse. Daher drei Aspekte aus meiner Sicht. Erstens. Wir haben mit Hyperphosphatämie eine nicht akut lebensbedrohliche Komplikation der Niereninsuffizienz vor uns. Ich glaube, es ist Common Sense, dass, wenn ich keine akut lebensbedrohliche Situation habe und gleichzeitig eine Population habe, die unter einer extrem hohen Tablettenlast leidet – 20 Tabletten frühmorgens sind eine Müslischale voll –, ich mit einer niedrigeren Tablettendosis anfangen, so niedrig wie möglich, und mich von unten an mein Ziel herantaste.

Zweiter Punkt. Als Dialysearzt interessiert mich die Anfangsdosis eigentlich sehr wenig. Das, was mich interessiert, ist, ob ich meinen Phosphat Spiegel damit leitliniengetreu kontrollieren kann oder nicht, und das finde ich durch Titration über wenige Wochen relativ schnell heraus.

Dritter Aspekt. Wir haben hier eine besondere Situation vor uns, weil die Anfangsdosis in dem Sinne, wie es in den Studien passiert, eigentlich im Alltag nie stattfindet. Wir haben im Alltag praktisch nie einen therapienaiven Patienten vor uns. Alle Dialysepatienten sind mit Phosphatbindern behandelt, bis auf die wenigen, die nichts mehr essen. Damit habe ich praktisch nie die Situation, dass ich nicht weiß, wie ich anfangen muss, sondern in der Regel weiß ich beim Dialysepatienten, ob der schwer kontrollierbar oder leicht kontrollierbar ist, und danach werde ich meine Anfangsdosis wählen. Das heißt, das Design der Studie mit einer Washout-Phase, wo das Phosphat hochschießt und dann vier Wochen hoch bleibt, entspricht nicht der Realität. Daher glaube ich, dass die relativ niedrige Einstiegsdosis hier unter einem klinisch-pragmatischen Aspekt keine Relevanz hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wollen Sie noch weiter ausführen?

Herr Dr. Rakov (Vifor): Herr Professor Floege, vielen Dank für Ihre Kommentare. In Bezug auf die Dosierung habe ich jetzt keine weiteren Kommentare.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann, noch einen Punkt.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Wenn Sie erlauben, würden wir jetzt gerne auf den Extensionsanteil der Studie 05 zu sprechen kommen, und dazu würde ich gerne wieder an Dr. Rakov übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, nächste Baustelle.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielen Dank. – Die zweite Frage betrifft das Einbeziehen der Daten aus der Extensionsstudie in die Auswertung. Unsere Hauptstudie lief über sechs Monate. Nach sechs Monaten durften die Patienten in eine Extensionsstudie einbezogen werden. Insgesamt wollten wir Daten über ein Jahr mit Sucroferric Oxyhydroxide generieren. Der Stellungnahme des IQWiG nach sind die Daten aus der Extensionsstudie nicht unbedingt auswertbar in Bezug auf den Zusatznutzen unseres Produkts, weil es zu Randomisierungsbrüchen durch eine höhere Ausfallrate der Patienten kommen könnte. Ich möchte dazu sagen, dass vorzeitiger Ausfall von Patienten aus der Studie, sogenannte Dropouts, in der klinischen Forschung absolut normal ist, vor allem wenn man solche Studien in Betracht zieht, die über einen längeren Zeitraum laufen, ein Jahr oder länger. Bei Studien, die solche Patientenkollektive einschließen, Patienten, die schwer krank sind, wie Dialysepatienten, Patienten, die viele Beschwerden aufweisen, die multimorbid sind oder unter einem hohen Risiko für Mortalität sind, wird eine Ausfallrate von 40 bis 50 Prozent in der klinischen Forschung als normal betrachtet. So sind auch wir vorgegangen. Wir haben im Voraus einen 50-prozentigen Dropout geplant. Es ist im Studienprotokoll reflektiert, es ist auch im sogenannten Statistical Analysis Plan reflektiert. Das hat seinerzeit auch die Fallzahlberechnung stark beeinflusst. Deswegen haben wir von Anfang an in unsere Studie einen großen Teil Dialysepatienten eingeschlossen. Es waren über 1.050 Patienten. Das war alles in allem eine der größten Zulassungsstudien mit Phosphatbindern, die bislang durchgeführt wurden. Wir haben auch von Anfang an geplant, dass wir mindestens 300 Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide in die Extensionsstudie einschließen und mindestens 150 bis 250 Sevelamer-Patienten. Wir haben dieses Ziel erreicht. Wir haben dieses Ziel sogar überschritten. Wir hatten mehr als 650 Patienten insgesamt in die Extensionsstudie eingeschlossen, und knapp 550 Patienten haben 52 Wochen Behandlung abgeschlossen.

Natürlich könnte man vermuten, dass trotz aller dieser Planung Differenzen zwischen den Patienten, die insgesamt in die Studie aufgenommen wurden, und Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, entstehen könnten. Wir haben beide Kollektive verglichen, die Gesamtpopulation und die Population von Patienten, die die Studie komplett abgeschlossen haben, und wir haben keine Differenzen in Bezug auf Baseline-Charakteristiken, in Bezug auf demografische Charakteristiken, wie zum Beispiel Alter des Patienten, Geschlechtsverteilung, Nationalität oder ethnische Charakteristiken, dauerhafte Dialyse vor Einstieg in die Studie, die Gründe für Nierenerkrankungen usw. festgestellt. Wir haben keine Differenzen zwischen diesen Populationen gesehen. Auch wenn wir die Ergebnisse der Effektivität der Behandlung betrachten, also das sogenannte Vor-Analysis-Set, das heißt alle Patienten, die in die Studie eingeflossen sind, und dies mit sogenannten Completers vergleichen, Patienten, die über 52 Wochen behandelt wurden, sehen wir keine Unterschiede. Von daher sehen wir keinen Anlass, zu denken, dass ein gewisser Randomisierungsbruch in der Studie stattgefunden hat. Daher sind die Daten aus der Extensionsstudie auch für die Zusatznutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide verwendbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war dann die Ausführung zu dem Punkt, den Sie adressiert hatten, Herr Hofmann, dass die Randomisierung in der Extension nicht durchbrochen ist.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Der dritte Punkt würde jetzt folgen, das war der multiple Behandlungsansatz, der aus unserer Sicht ganz klar durchgeführt worden ist. Da hätten wir auch noch Ausführungen von Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielleicht ganz kurz zu dem dritten Punkt. Wir sind mit der Kritik des IQWiG einverstanden, dass der multiple Therapieansatz in der Phase-II-Studie, der sogenannten 03A-Studie,

nicht unbedingt gehalten wurde. Das war wirklich eine sehr speziell konzipierte Studie, nämlich als Dosisfindungsstudie. Mit diesem Vorwurf in Bezug auf Phase III, der 05A/05B-Studie, sind wir nicht einverstanden, weil die Patienten in dieser Studie auch mit anderen Medikamenten behandelt wurden, so wie die lokalen oder internationalen Richtlinien vorschreiben. Wir können ein paar Beispiele nennen. Mehr als 70 Prozent der Patienten in unserer Phase-III-Studie wurden mit eisenbasierten Präparaten zur Behandlung der Anämie behandelt, mehr als 80 Prozent der Patienten haben auch eine EPO-Behandlung bekommen, auch für die Behandlung der Anämie bei diesen Patienten, 30 bis 40 Prozent der Patienten wurden mit Vitamin-D-Präparaten und Vitamin-D-Analoga behandelt, auch Cinacalcet wurde bei 15 bis 17 Prozent der Patienten eingesetzt. Wenn wir diese Zahlen mit Marktzahlen vergleichen, wie diese Präparate mit Allgemeinen verwendet werden, dann reflektieren sie die Realität. Von daher möchten wir behaupten, dass die Patienten in unserer Studie auch so behandelt wurden, wie es in der normalen Routine der klinischen Praxis stattfindet. Vielleicht kann einer unserer Experten, Herr Professor Ketteler, kommentieren.

Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg): Insbesondere der Aspekt mit Vitamin-D-Analoga und Cinacalcet ist wichtig, weil diese beiden Substanzen in einer ähnlichen Indikation eingesetzt werden und Phosphatwerte beeinflussen würden. Deshalb wurde vor allen Dingen auch die Empfehlung während der Studie ausgesprochen, dass man diese Medikamente fortsetzt und nicht die Dosis verändert, weil die sonst sekundäre Effekte auch auf Endpunkte der Studie gehabt hätten. Man kann sagen, dass der Kalziummimetika-Prozentsatz ziemlich genau dem deutschen Markt entspricht, bei Vitamin-D-Analoga ist er im Durchschnitt eine Idee höher, vielleicht 40 bis 50 Prozent der Dialysepatienten. Bei Erythropoetin und bei Eisenpräparaten ist es genau auch der repräsentative Einsatz in der Dialysepopulation in Deutschland. Insofern passt es ziemlich genau mit der Behandlungsrealität überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hofmann, bitte.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Ich möchte mir erlauben, kurz zusammenzufassen. Aus unserer Sicht haben wir die Dosierung in der Studie 05A/05B lege artis vorgenommen. Wir haben die Randomisierung in der Extension nicht durchbrochen. Wir haben den multiplen Behandlungsansatz durchgeführt. Das waren, glaube ich, die drei Kernpunkte, die das IQWiG dazu führten, zu sagen, unsere Studien und unsere Daten seien nicht auswertbar. Wir sind da, mit Verlaub, anderer Ansicht und bitten Sie daher, die Studien zur Auswertung zuzulassen, und möchten den Zusatznutzen beantragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die ausführliche Kommentierung unseres Berichts. Ich möchte vielleicht mit den Dingen anfangen, wo wir uns einig sind, dann können wir die schon einmal ad acta legen. Sie haben beschrieben, dass Sie die Studie 03A nicht primär zur Bewertung des Zusatznutzen vorlegen, weil auch Sie sehen, dass Sie da keine Titration ermöglicht haben, haben darauf hingewiesen, dass es eine Dosisfindungsstudie ist. Ich denke, wir sind uns einig, dass die Ergebnisse aus dieser Studie die Frage des Zusatznutzens nicht tangieren.

Wir sind uns auch einig, was den multiplen Therapieansatz angeht. Das Fehlen haben wir primär in der Studie 03A kritisiert. In der Studie 05A sehen wir das so, wie Sie es beschrieben haben, in ausreichendem Umfang auch umgesetzt.

Wo wir uns nicht einig sind, ist die Frage der Anfangsdosierung in diesen Studien. Ich kann nachvollziehen, wenn Sie beschreiben, dass Sie zu dem Zeitpunkt, als Sie die Studien geplant haben, die

Fachinformation noch nicht hatten. Nichtsdestotrotz ist die Frage, die hinter unserer Bewertung steht: Wenn ich den Einsatz gemäß Fachinformation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleiche, welchen Zusatznutzen sehe ich? Da ist es natürlich sehr kritisch, wenn die Dosierung nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde. Besonders schwierig in dieser Konstellation ist, dass Sie im Testpräparat, also in der Sucroferricgruppe, im Grunde genommen unterdosiert begonnen haben und in der Vergleichsgruppe, in der Sevelamergruppe, überdosiert begonnen haben. Dann haben Sie gesagt, das wäre dann höchstens zuungunsten von Sucroferric. Das stimmt, wenn wir über die Nutzen- seite reden würden. Das ist natürlich nicht der Fall, wenn wir über die Nebenwirkungen reden. Wenn man sich Ihre Ergebnisse anschaut, dann sehen wir primär Unterschiede zwischen den Gruppen in den Nebenwirkungen. Wir haben hier aus meiner Sicht eine ganz klassische Situation eines unfairen Vergleichs, was die Bewertung von Nebenwirkungen angeht. Sie schleichen sich mit Ihrem Präparat von einer niedrigen Dosierung hinein, während Sie bei Sevelamer mit einer zu hohen Dosierung be- ginnen. Es ist aus unserer Sicht nicht beurteilbar, ob die Unterschiede, die Sie bei den unerwünsch- ten Ereignissen sehen, auf dieses unfaire Studiendesign zurückzuführen sind oder ob es sich tatsäch- lich um einen Vorteil Ihres Präparats handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Floege, Sie hatten etwas sagen wollen.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Ich hatte nur den Kopf geschüttelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich einfach mal als Wortmeldung angesehen.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Vielleicht zwei Aspekte zum Thema unfaires Studien- design. Erstens. Wir haben in der Phase-III-Studie gesehen, dass die Nebenwirkungen, insbesondere der weiche Stuhl – Diarrhö, wenn man es so nennen will –, nicht dosisabhängig sind. Das heißt, wir sehen keinen Effekt, dass man durch eine niedrige Dosis weniger Diarrhö provoziert oder weniger weichen Stuhl provoziert.

Der zweite ganz wichtige Aspekt: Diese Patienten waren nicht therapienaiv. Das heißt, wir haben als ganz wichtigen Aspekt, 30 Prozent der Patienten, die auf Sevelamer randomisiert sind, hatten bereits vorher Sevelamer, und wenn überhaupt, ist das eine Unfairheit des Studiendesigns, dass ich eben keine naiven Patienten finden kann, sondern ich zu einem sehr signifikanten Teil Patienten finde, die bereits das Vergleichspräparat kannten und toleriert haben. Auch das ist etwas, was eher zum Nach- teil von Velphoro gereicht, als dass es, glaube ich, als unfaires Design gewertet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rakov, bitte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich bin absolut einverstanden mit dem, was Herr Floege kommentiert hat. Vielleicht darf ich noch ein paar Ausführungen in Bezug auf Adverse Events, Nebenwirkungen, die wir in unserer Studie gesehen haben, machen. Diarrhö oder weicher Stuhl, wie Herr Floege schon er- wähnt hat, war nicht dosisabhängig. Die meisten Beschwerden von Patienten in Bezug auf die Stuhl- änderungen kamen in der ersten und zweiten Woche der Behandlung, das heißt, während die Patien- ten nur mit 1 g Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden. Wenn wir die Dosis erhöht haben, weil es notwendig war, um gewisse Serumphosphathöhen zu erreichen, hatte man keine zusätzlichen Berich- te von Patienten in Bezug auf Nebenwirkungen gehabt. Das heißt, die Nebenwirkungen bei Sucrofer- ric Oxyhydroxide, auch gastrointestinale Nebenwirkungen, waren nicht dosisabhängig. Deswegen können wir nicht sagen, dass das einen gewissen Vorteil in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil für Sucroferric Oxyhydroxide verschafft hat.

Ein anderer Aspekt. Wie Herr Floege und auch Herr Ketteler schon erwähnt haben, sprechen wir hier von einer Langzeittherapie. Deswegen ist es sehr wichtig, dass die Patienten über die lange Zeit gut kontrolliert werden, was Serumphosphat anbelangt. Das ist das, was unsere Studie im Grunde genommen gezeigt hat. Die Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide, die durch diese Studie definiert wurde, ist dann in die Fachinformation eingeflossen. Daher kann man diese kürzere Periode von acht Wochen, die man in der Studie gebraucht hat, um Patienten auf die Dosierung zu bringen, die effektiv war, als relativ kurz betrachten in Bezug auf den Zeitraum, in dem die Patienten im Allgemeinen mit einem Phosphatbinder behandelt werden. Das sind im Grunde genommen Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rakov. – Nachfrage, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich meine, die Tatsache, dass Sie die Diarrhöen insbesondere am Anfang der Behandlung sehen, stützt eigentlich mein Argument, dass Sie hier mit einer einschleichenden niederen Dosierung vielleicht einen Vorteil für Ihr Präparat haben. Angenommen, Sie wären mit der zugelassenen Dosis hineingegangen, wäre gegebenenfalls der Anteil an Diarrhöen höher gewesen. Das können wir nicht beurteilen, einfach weil die Daten nicht vorliegen. Dagegen sind Sie bei Sevelamer bei der Hälfte der Population mit einer zu hohen Dosis hineingegangen. Ich kann Ihren Punkt nachvollziehen, dass da natürlich die Vorbehandlung eine Rolle spielt. Nichtsdestotrotz hatten die Patienten auch nach der Vorbehandlung einen Phosphatspiegel, der eigentlich eine niedrigere Sevelamer-Dosis gemäß Fachinformation vorgesehen hätte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich komme zu Ihrem letzten Einwand. Wie ich schon erwähnt habe, könnte man tatsächlich etwa 50 Prozent der Patienten, die mit der Sevelamer-Behandlung angefangen haben, mit 2,4 g Sevelamer behandeln. Wir haben aber in der Studie die Möglichkeit gegeben, dass die Dosis nach unten titriert wird, sollte der Patient zum Beispiel Hypophosphatämie aufweisen. Es ist nicht passiert. Wir hatten eine sehr kleine Zahl von Patienten, die mit niedrig dosiertem Sevelamer behandelt wurden, und wir haben keine Fälle von Hypophosphatämie in der Studie, die dazu dienten, um Sevelamer-Patienten aus der Studie auszuschließen. Für mich bedeutet das, dass dies ein eher theoretischer Ansatz wäre und dass diese Dosierung, wie auch viele Publikationen der letzten Jahre zeigen, für die Mehrheit der Patienten wirklich nicht ausreichend ist.

Ich komme auf das Nebenwirkungsprofil von Velphoro zurück. Ja, wir haben in Phase III keine Daten, um zu zeigen, wie die Diarrhörate gewesen wäre, wenn wir mit 1,5 g angefangen hätten. Wir haben aber die Daten aus Phase-III-Studien, wo Patienten mit 1 g, 1,5 g, 2 g und 2,5 g Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden. Auch bei diesen Patienten haben wir keine Unterschiede in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen gesehen. Es war zwar eine kleinere Studie, aber deswegen wollten wir die Daten aus dieser Studie auch vorlegen, damit volle Transparenz besteht. Als wir die Entscheidung zusammen mit den europäischen Behörden und den US-Behörden über die Anfangsdosierung getroffen haben, waren wir uns einig, dass eine effektivere Dosis für den Anfang der Behandlung mehr Vorteile als Nachteile bringen wird. Von den Märkten – das Präparat ist in den USA seit einem Jahr auf dem Markt – haben wir keine Signale, die darauf hindeuten würden, dass die Patienten, die mit drei Tabletten pro Tag anfangen, eine höhere Rate von Nebenwirkungen erfahren als in unserer Phase-III-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rakov. – Herr Dr. Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine Frage an Herrn Rakov. Ich entnehme der Unterlage des IQWiG, dass eine Verzerrung der 52-Wochen-Daten in der Studie 05B kritisch gesehen

wird, aufgrund des Ausschlusses von Patienten nach Phase II der Studie 05A, also Patienten mit niedriger Dosierung. Sehen Sie das auch so, oder wie stehen Sie dazu?

Herr Dr. Rakov (Vifor): Das stimmt. 50 Patienten, die in Phase II während der ersten Hälfte der Studie behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es wurde auch im Voraus geplant. Diese Phase II wurde uns von Behörden empfohlen. Vor allem die Behörden in den USA wollten einen Vergleich nicht nur zu einer aktiven Substanz, sondern auch zu Placebo sehen. In unserer Studie haben wir anstelle von Placebo niedrig dosierte Sucroferric Oxyhydroxide verwendet. Das haben wir bereits in Phase II gemacht, und das hat gut funktioniert, weil es einfach sehr schwierig ist, ein eisenbasiertes Placebo zu kreieren. Wir waren uns mit den Behörden einig, dass man 200-mg-Tabletten von Sucroferric Oxyhydroxide nimmt und das anstelle von Placebo verwendet. Nach diesem Konzept wurden nach 24 Wochen der Behandlung 100 Patienten, die zuerst in die Studie eingeflossen sind und dabei auch einen Phosphatwert hatten, der im Normbereich, im für diese Studie definierten Bereich, lag, wieder randomisiert, 50 Patienten wurden weiterhin mit ihrer Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, und 50 Patienten haben anstelle ihrer üblichen Dosierung die Lowdose Sucroferric Oxyhydroxide bekommen. Die Studie hat deutlich gezeigt, dass bei den Patienten, die mit Lowdose Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden, das Serumphosphat nach oben ging. Das heißt, wir haben auch bestätigt, dass unser Präparat nicht nur gegenüber dem Vergleichspräparat gleichwertig wirkt, sondern auch gegenüber Placebo überlegen ist. Die Entscheidung, warum diese Patienten nicht mehr in die Extensionsstudie aufgenommen werden durften, lag daran, dass wir nach dieser dreiwöchigen Behandlung diese Patienten wieder hätten abtitrieren müssen, und das würde natürlich wieder die Ergebnisse der Effektivität der Behandlung beeinflussen. Wir haben deswegen im Voraus vorgesehen, dass diese Patienten aus der Studie ausgeschieden werden.

Wiederum haben wir es auch in Fallzahlberechnungen vorgesehen. Deswegen gab es die hohe Zahl von 1.000 Patienten. Ursprünglich wurde es mit 960 Patienten geplant, ein bisschen mehr sind es geworden. Diese hohe Zahl von Patienten diente dazu, um alle diese Ausfälle zu berücksichtigen. Wiederum: Hätten wir diese Patienten in der Studie behandelt, hätten wir wahrscheinlich einen Vorteil eher für Sucroferric Oxyhydroxide verschafft, weil diese Patienten erstens nach 24 Wochen gut behandelt, gut eingestellt waren, alle im Normbereich bei Serumphosphat waren und zweitens diese Patienten, weil sie so lange in der Studie drin geblieben sind, auch keine großen Toleranzprobleme hatten. Diese Patienten haben in den ersten sechs Monaten schon etwas Positives beigetragen, aber wenn wir sie länger behandelt hätten, wären sie auch länger in der Studie geblieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler dazu, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Zu der Frage, ob die 52-Wochen-Auswertung aussagekräftig ist, gibt es verschiedene Aspekte. Sie haben jetzt die eingebettete placebokontrollierte Studie angesprochen. Hier ziehen Sie 50 Patienten aus der Gruppe heraus. Ein weiterer Punkt, der uns zu Bedenken Anlass gibt, ist, dass Sie eine relativ hohe Abbruchrate haben und dass diese Abbruchrate zwischen den Gruppen auch nicht gleich verteilt ist. Sie haben in der Sucroferricgruppe eine Abbruchrate von 45 Prozent der Patienten, in der Sevelamercarbonatgruppe von 65 Prozent der Patienten. Die potenzielle Verzerrung, die durch den Abbruch an sich und dann auch noch durch den differenziellen Abbruch und dadurch, dass Sie durch Ihre eingebettete Studie noch 50 Patienten herausziehen, zustande kommt, können Sie nicht auffangen, indem Sie die Fallzahl hochfahren, indem Sie einfach vorne mehr Patienten in die Studie hinschicken. Das löst das ganze Problem methodisch nicht. Insofern sehen wir in der 52-Wochen-Auswertung in der Vielzahl der Faktoren, die fraglich sind, eine zu hohe Unsicherheit. Sie haben dann beschrieben, dass Sie die Patientencharakteristika in Baseline mit denen in Woche

52 verglichen haben und Sie da keine großen Unterschiede sehen. Da können Sie natürlich wiederum nur die Faktoren betrachten, die Sie gemessen haben, die Randomisierung führe ich ja gerade durch, um nicht gemessene Confounder auszugleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rakov, bitte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich möchte dazu noch sagen, dass es ein gängiger Prozess ist, in die Fallzahlberechnung die hohe Dropoutrate einzurechnen. Das ist in allen klinischen Studien, die damit im Voraus rechnen, der Fall. Ich denke nicht, dass es dagegenspricht, dass diese Daten ausgewertet werden, wenn man das im Voraus plant und das nicht mitten im Lauf der Studie passiert. Das sollte eigentlich in Betracht gezogen werden. Die 50 Patienten, die aus der Studie herausgenommen wurden, waren „bessere“ Patienten für Velphoro, für Sucroferric Oxyhydroxide. Ich denke nicht, dass wir dadurch das Produkt künstlich aufwerten, eher umgekehrt. Natürlich gibt es viele verschiedene Faktoren, die man – demografische Charakteristiken, Baselineparameter – 100-prozentig ausschließen kann. Wir haben sowohl in 24-Wochen-Analysen wie auch in 52-Wochen-Analysen verschiedene statistische Auswertungen gemacht, auch multifaktorielle Auswertungen, die gezeigt haben, welche Faktoren die Ergebnisse beeinflussen könnten. Dabei haben wir demographische Charakteristiken berücksichtigt, dabei haben wir regionale Charakteristiken und einige Baselinecharakteristiken berücksichtigt. Einer der Faktoren, der Ergebnisse beeinflusst hat, war das Serumphosphat auf der Baseline. Das ist der einzige Faktor. Auch da haben wir keine Unterschiede zwischen dem Full Analysis Set und Completers. Daher finden wir, wenn wir diese Analysen auf diese Art und Weise machen, keinen Anhaltspunkt, zu sagen, die Randomisierung wurde gebrochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es ist richtig, dass es ein Standardverfahren in der Fallzahlplanung, in der Studienplanung ist, für einen gewissen Anteil an Dropouts die Fallzahl zu erhöhen. Da redet man aber in der Regel eher von 10, 15 Prozent als jetzt von 45 Prozent und 65 Prozent. Ich glaube, der Umfang des Dropouts und die differenzielle Rate des Dropouts sind ein Problem, das sich nicht ohne Weiteres dadurch beheben lässt, dass ich mehr Patienten rekrutiere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Braunhofer, bitte.

Herr Braunhofer (Vifor): Wir haben das im AMNOG-Dossier bezüglich der unterschiedlichen Anteile an Patienten thematisiert und die Ergebnisse der Studie 05B auf Studienebene als potenziell hochverzerrt eingestuft. Wir haben die Sache schon gesehen und betrachten diesbezüglich die Ergebnisse als potenziell hochverzerrt, aber nicht so hochverzerrt, dass eine Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich wäre. Das wäre da unsere Auffassung. Es gibt unserer Kenntnis nach keine ganz klar definierten Schwellenwerte, numerischen Werte, ab welchem Unterschied eine Studie sich jetzt nicht mehr für eine Nutzenbewertung qualifizieren würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Ich bin nicht Statistiker, aber, Frau Dr. Wieseler, Sie haben eben die differenzielle Ausfallrate hervorgehoben, die bei Sucroferric Oxyhydroxide 50 Prozent und bei Sevelamer 65 Prozent war. Immerhin ist das schon auch noch ein Anhaltspunkt, der das Thema Nebenwirkungen und die Verteilung der Nebenwirkungen berührt und in diesem Fall positiv für unser Präparat spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Darf ich gleich dazu fragen: Wenn ich die Daten hier richtig sehe, dann haben Sie eigentlich eine höhere Rate der Therapieabbrüche wegen UE. Was sind das dann für Abbrüche in der Sevelamergruppe, dass Sie da auf insgesamt mehr Abbrüche kommen? Haben Sie das gerade parat? Denn Sie haben insgesamt die Rate der Therapieabbrüche wegen UE in der Sucroferricgruppe höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Sie haben vollkommen Recht. Wir hatten generell eine höhere Abbruchrate im Vergleich zu Sevelamer und auch eine höhere Abbruchrate, die durch Nebenwirkungen entstanden ist. Herr Professor Floege hat aber eine sehr interessante Bemerkung gemacht, und ich möchte es noch einmal betonen. Sucroferric Oxyhydroxide war natürlich ein neues Präparat für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Mit Sevelamer hat man vor dem Studieneinschluss mehr als ein Drittel der Patienten behandelt. Das heißt, es gab von Anfang an einen Bias, dass die Patientenpopulation für Sevelamer präselektiert war. Ein Drittel der Patienten hat das Produkt genannt. Sie haben das Produkt vertragen, ansonsten hätten sie dieses Produkt im Laufe der Zeit auch nicht bekommen. Daher kann man auch vermuten, dass diese Patienten weniger Nebenwirkungen aufweisen und dadurch auch weniger Abbrüche der Therapie entstehen werden. Wenn wir Patientenpopulationen in der Sevelamergruppe vergleichen, die vorher nicht mit Sevelamer behandelt wurden, dann sehen wir, dass die Abbruchrate unter Sucroferric Oxyhydroxide und bei diesen Patienten viel näher kommt, als wenn wir generell zwei Gruppen in der Studie vergleichen. Ich denke, das muss man berücksichtigen. In früheren Publikationen über Sevelamer, insbesondere Sevelamerhydrochlorid, als das Präparat zum ersten Mal auf den Markt gekommen ist, lesen wir über eine viel höhere Nebenwirkungsrate, als wir in unserer Studie gesehen haben. Auch das ist in der Fachinformation von Sevelamer reflektiert. Wir hatten weniger Nebenwirkungen bei Sevelamer-Patienten gesehen, als es in vielen Publikationen beschrieben wird. Das könnte man wieder darauf zurückführen, dass Patientenpopulationen zum Teil für die Behandlung mit diesem Präparat präselektiert waren. – Darf ich das Mikrofon an Herrn Floege weiterreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn das ergänzend zur Beantwortung der Frage notwendig ist, bitte.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Das bezieht sich noch auf die Frage, ob wir in der Studie eine inakzeptabel hohe Dropout-Rate haben. Sie haben 10 bis 15 Prozent Dropout pro Jahr in den Raum gestellt. Für eine Dialysepopulation ist das unrealistisch. Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre, die haben eine exzessive kardiovaskuläre Mortalität, die jüngeren werden transplantiert, sodass Dropout-Raten weit über 20 Prozent die Regel und nicht die Ausnahme sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack.

Herr Lack: Zwei Fragen. Sie sprachen davon, dass die Abbruchraten bei den Patienten, die vorher nicht schon Sevelamer bekommen haben, näher an den Abbruchraten bei Sucroferric liegen. Liegen uns diese Daten vor, separat ausgewertet, dass wir das auch betrachten können?

Zweitens. Die Frage von Frau Wieseler wurde nicht beantwortet, so habe zumindest ich es jetzt verstanden. Ich möchte ihr aber nicht vorgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen Sie noch einmal, Herr Lack.

Herr Lack: Die Therapieabbruchraten wegen UE unter Sucroferric waren ja höher als unter Sevelamer, dennoch ist die Gesamtabbruchrate bei Sevelamer höher. Bezüglich dieser Differenz hatten Sie nachgefragt, und die wurde jetzt nicht erklärt. Haben Sie dafür noch irgendeine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Braunhofer, bitte.

Herr Braunhofer (Vifor): Zu den Therapieabbrüchen. Wir haben eine Post-hoc-Analyse gemacht, um zu sehen, wie die Sevelamer-naiven Patienten zu den nicht naiven Patienten sich verhalten. Bei den Patienten, die vorher Sevelamer bekommen haben, haben wir 25 Prozent Abbrüche mit Sucroferric versus grob aufgerundet 11 Prozent bei Sevelamer gehabt. Wenn wir uns jetzt die Patienten anschauen, die kein Sevelamer bekommen haben, dann reduziert sich dieses Delta. Dann haben wir bei Sucroferric 19 Prozent versus 11 Prozent, fast 12 Prozent bei Sevelamer. Die Differenz halbiert sich also von 15 auf 8 Prozentpunkte, allein durch den Effekt der Vorbehandlung mit Sevelamer.

Zu dem anderen Punkt. Wir haben in der 05B-Studie gesehen, dass ein höherer Anteil an Patienten ihre Zusage zu der Studie zurückgezogen hat, 19 Prozent versus 12 Prozent. Ich nehme an, dass auch das stark dazu beigetragen hat, dass das Verhältnis dort umkippt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie die Vorbehandlungsberechnung und die Halbierung um 50 Prozent noch einmal für den Juristen, der gemeinhin nicht rechnen kann, wiederholen? Iudex non calculat. Ich konnte Ihren Schritten nicht folgen.

(Frau Dr. Brock (Fresenius): Das steht im Dossier!)

– Das spielt aber keine Rolle. Es wäre ganz hübsch, wenn die Frage hier beantwortet würde. Ich meine, Sie müssen sie nicht beantworten, ich kann es auch im Dossier suchen. Es wäre nur schöner, wenn es hier noch einmal für das geneigte Publikum erörtert würde. Sie müssen hier gar nichts, Sie dürfen nur.

(Herr Prof. Dr. Ehlers (Fresenius): Wir machen es selbstverständlich!)

Herr Braunhofer (Vifor): Wir haben eine Gruppe, die vorher mit Sevelamer behandelt wurde. Da haben wir 25 Prozent Abbrüche in der Sucroferricgruppe versus 10,9, also 11 Prozent in der Sevelamergruppe, also fast 15 Prozentpunkte Differenz. Wenn wir uns die Gruppe anschauen, die vorher kein Sevelamer bekommen haben – das sind die Patienten, die an das Sevelamer nicht gewöhnt waren –, so haben wir 19 Prozent in der Sucroferricgruppe, die abgebrochen haben, versus 11 Prozent in der Sevelamergruppe, also nur noch 8 Prozentpunkte Differenz. Man sieht hier, dass der Selektionseffekt schon vorhanden ist. Ich glaube, etwas Ähnliches wurde auch in der Studie mit einem ähnlichen Produkt beobachtet, das unlängst durch den AMNOG-Prozess gelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich muss zugeben, das verwirrt mich mehr, als dass es etwas erklärt, weil Sie in der Sevelamergruppe identische Abbruchraten haben, unabhängig davon, ob die vorbehandelt sind oder nicht. Ich weiß nicht, ob ich da etwas missverstanden habe.

Herr Braunhofer (Vifor): Doch, in der Sevelamergruppe sind die nahezu identisch, aber in der Sucroferricgruppe gehen sie deutlich zurück.

Frau Dr. Wieseler: Aber Ihre These war doch, dass die Patienten, die mit Sevelamer vorbehandelt sind, weniger UE unter Sevelamer haben und deshalb auch weniger Abbrüche wegen UE auftreten.

Herr Braunhofer (Vifor): Das sind die Daten. Ein Punkt, der vielleicht dazu beiträgt, ist die 2 : 1-Randomisierung.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Darf ich dazu auch einen Kommentar abgeben? – Es ist auch bekannt, dass die Patienten unter der Sevelamer-Behandlung sehr häufig unter Obstipation leiden. Es ist ein Effekt, den wir beobachtet haben, dass die Patienten, die von Sevelamer auf Sucroferric Oxyhydroxide umgestellt wurden, häufiger Diarrhö berichtet haben als die Patienten, die vorher nicht mit Sevelamer vorbehandelt wurden. Wir erklären es auch dadurch, dass die Patienten unter Sevelamer-Behandlung eher mit Stuhlgangproblemen zu tun haben, eher an Obstipation leiden und dann durch den Effekt der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide insbesondere in den ersten Wochen sich über diese Nebenwirkung, den weichen Stuhl, beschwerten und dann auch aufgrund dieser Nebenwirkung aus der Studie ausgeschieden wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfragen? – Keine. – Wortmeldungen? – Keine. Dann möchte ich denen, die bislang noch nicht zu Wort gekommen sind, diese Möglichkeit jetzt einräumen. Herr Rasch, möchten Sie noch etwas sagen?

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir haben unsere Anmerkungen hinsichtlich der Interpretation der Dosierungen in der schriftlichen Stellungnahme hinreichend ausführlich kommuniziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auf die nehmen Sie wie üblich Bezug, und dann ist es okay. Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmern – wir haben es hier mit einer Kooperation zu tun – noch einmal die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht zusammenfassend die wesentlichen Punkte darzustellen, und danach werden wir die Anhörung schließen. Herr Hofmann, bitte schön.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Vielen Dank für die Diskussion. Meine Damen und Herren, wir haben versucht darzustellen, dass wir in drei Punkten die Studien richtig durchgeführt und analysiert haben. Erstens die Dosierung, zweitens die Auswertung – das ist der Punkt, der als letzter offenblieb, die Extension der Studie 05. Da sind wir aber der Ansicht, dass die Studie, da die Randomisierung nicht durchbrochen wurde, auswertbar ist und auch die Daten auswertbar sind. Wir sind der Ansicht, dass der multiple Behandlungsansatz durchgeführt worden ist. Wir möchten daher noch einmal die Anerkennung des Zusatznutzens gegenüber Sevelamer als ZVT beantragen mit dem Hinweis auf den geringen Zusatznutzen in den schon zitierten Bereichen Therapie-treue, Tablettenlast, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE). Ansonsten kann ich mich nur für die Aufmerksamkeit und die Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu wägen und in die Entscheidung einzubeziehen haben, was heute hier diskutiert worden ist. Wir bedanken uns dafür, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal; man sieht sich hier in relativer Regelmäßigkeit. Wir beenden damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15.37 Uhr