

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Etelcalcetid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2017
von 13.55 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dornstauder
Herr Dr. Fraass
Herr Dr. Michailov
Frau Weber

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik II (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) der Uniklinik der RWTH**:

Herr Prof. Dr. Floege

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

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmerin vom **Dialysezentrum Zwickau, Fachärztin für Innere Medizin/Nephrologie**:

Frau Martin

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Schraishuhn

Beginn der Anhörung: 13.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist zwar noch ein bisschen vor der Zeit, aber trotzdem schon herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel, beim Verfahren der frühen Nutzenbewertung Parsabiv.

Die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017 ist die Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen AMGEN als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für die Einreichung des Dossiers, dann eine ganze Reihe von Klinikern, zum einen Herr Dr. Kai Hahn und Frau Diplom-Medizinerin Heike Martin Stellung genommen, zum anderen die Herren Professor Dr. Floege, Professor Dr. Girndt, Professor Dr. Ketteler, Professor Dr. Kunzendorf und Professor Dr. Radermacher. Für die Verbände haben der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Verband Deutsche Nierenzentren e. V. Stellung genommen.

Heute müssten anwesend sein – das muss ich für das Protokoll feststellen – für die Firma AMGEN zum einen Herr Dornstauder – er ist da –, dann Herr Dr. Fraass – er ist auch da –, Herr Dr. Michailov – auch da – und Frau Weber – jawohl. Weiter müsste Frau Martin anwesend sein – ja –, ebenso Herr Professor Ketteler – er fehlt noch. Dann sollte Herr Professor Floege anwesend sein – ja –, ferner Herr Rasch und Herr Schraishuhn für den vfa – jawohl. Dann haben wir Sie alle, die da sind, außer Herrn Ketteler. Hoffen wir, dass Herr Ketteler vielleicht noch später kommt.

Verfahrensleitender Hinweis. Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb jeweils das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen etc. pp.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit gebe, einführend die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, nenne ich zwei, drei Fragestellungen, die für uns von Bedeutung sind und die wir vielleicht mit den Klinikern, also mit Herrn Floege und mit Frau Martin, erörtern könnten. Das ist zum einen die Frage, ob die Studiendauer von 26 Wochen in dieser Indikation ausreichend ist, um Aussagen über den Zusatznutzen des Wirkstoffs zu treffen. Zum anderen ist auch die Frage wichtig, ob die in der Studie gewählten Titrationsschemata sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm geeignet und zulassungskonform sind. Hierbei ist insbesondere die Fragestellung wichtig, ob die in der Studie eingesetzten Maximaldosen der zVT aus Sicht der Kliniker auch den maximal tolerierbaren Dosen der zVT entsprechen oder entsprechend der IQWiG-Kritik noch weitere Dosissteigerungen in der Studie nötig gewesen wären. Ein weiterer Punkt, der wichtig ist: Welche Endpunkte erscheinen auch in Bezug auf die Chronizität der Erkrankung patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet? Das sind drei Fragestellungen, mit denen wir uns auf alle Fälle beschäftigen sollten.

Zunächst ist aber jetzt Gelegenheit für den pharmazeutischen Unternehmer, einleitende Bemerkungen abzugeben. Wer möchte das machen? – Herr Michailov, bitte.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir mit den einleitenden Worten beginnen und auch auf die Themen zu sprechen kommen, Herr Professor Hecken, die Sie gerade angesprochen haben, würde ich gerne kurz das Team von der AMGEN GmbH vorstellen: Zunächst ist das zu meiner Rechten Herr Dr. Fraass: Er leitet bei AMGEN den Bereich Kardiologie und Nephrologie; er ist der medizinische Leiter dort. Zu meiner Linken sitzt Herr Dornstauder. Er arbeitet in der Abteilung Gesundheitsökonomie und hat die Erstellung des Nutzendossiers verantwortet. Auch wieder auf der linken Seite ganz außen sitzt Frau Weber. Sie vertritt heute den Bereich Marktzugang und ist entsprechend für solche Fragestellungen zuständig. Mich

kennen Sie bereits; Michailov ist mein Name. Ich leite die Abteilung Gesundheitsökonomie bei der Firma AMGEN. – Jetzt möchte ich gerne für das Eingangsstatement an Herrn Fraass überleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gern. – Bitte schön, Herr Fraass.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Danke sehr für die Erteilung des Wortes, Herr Vorsitzender. – Heute steht mit Etelcacetid eine wichtige Substanz in der Nephrologie zur Diskussion. Etelcacetid verbessert die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus, einer schwerwiegenden metabolischen Störung bei Dialysepatienten. Wir sind davon überzeugt, dass die Substanz einen Zusatznutzen hat, und möchten im Folgenden auf vier Themenbereiche dazu abheben, erstens auf den Hintergrund des sHPT und dessen Bedeutung für die betroffenen Dialysepatienten und zweitens auf die Blockade des Calcium-Sensing-Rezeptors, die sich bewährt hat und ein effizientes Therapieprinzip darstellt. Drittens ist die orale Therapie bei Dialysepatienten eine immense, bisher nicht lösbare Herausforderung. Viertens geht es um die Angemessenheit der Head-to-Head-Studie gegenüber Cinacalcat zum Beleg des Zusatznutzens.

Zum ersten Punkt, Hintergrund des sHPT: Auf dauerhafte Nierenersatztherapie angewiesen zu sein heißt, eine schlechte Prognose zu haben. So liegt zum Beispiel das mittlere Überleben an der Dialyse bei gleichzeitigem Diabetes und schweren kardialen Begleiterkrankungen in der Größenordnung eines metastasierten kolorektalen Karzinoms. In Deutschland gibt es etwa 88.000 Hämodialysepatienten. Davon leiden mehr als 21.500 an sHPT. Viele pathologische Vorgänge schreiten beim sHPT unweigerlich voran. Besonders sind vitale Organstrukturen betroffen, zum Beispiel Gefäße und Herzklappen. SHPT erhöht das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. Frakturen zu erleiden. Das Mortalitätsrisiko der Betroffenen steigt deutlich. Der Therapiestandard beim sHPT und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Cinacalcat. Oft geht die Erkrankung allerdings in ein unkontrolliertes Stadium über, bei dem nur noch die Entfernung der Nebenschilddrüse bleibt.

Zum zweiten Punkt, der Blockade des Calcium-Sensing-Rezeptors, einem bewährten Therapieprinzip: Der zentrale Kontrollparameter des sHPT ist Parathormon. Calcimimetika senken das Parathormon nachhaltig. AMGEN entwickelte mit dem Calcimimetikum Cinalcalcat die erste zielgerichtete sHPT-Therapie. Die Klasse der Calcimimetika stellt somit eine sogenannte Targeted Therapy dar. Sie greifen an dem zentralen Stellglied, dem sogenannten Calcium-Sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüse, an und drosseln nachhaltig Sekretion des Parathormons und führen ebenso zur Herabregulation dessen Neusynthese.

Lassen Sie mich kurz den Wirkstoff charakterisieren. Es handelt sich um ein Biologicum, ein kurzes Peptid. Die Substanz wirkt am selben Rezeptor wie Cinacalcat, jedoch an einer unterschiedlichen Bindungsstelle. Etelcalcetid hat im Gegensatz zu Cinacalcat eine längere Halbwertszeit, wodurch es nur dreimal pro Woche verabreicht werden muss. Etelcalcetid wird nicht an der Leber metabolisiert. Somit hat es kein Risiko einer pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkung. Herauszuheben ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber Cinacalcat, nämlich, dass es i.v. verabreicht werden kann, und dies einfach und ohne logistischen Mehraufwand. Die Verabreichung erfolgt am Ende einer jeweiligen Dialysesitzung durch den bestehenden venösen Zugang, also ohne zusätzliche Belastung des Patienten, ohne zusätzliche Venenpunktion und ohne separaten Arzttermin bzw. Anreise. Das führt erwartungsgemäß zu besserer Therapietreue.

Wir greifen hier also auf ein etabliertes Therapieprinzip zurück, das jedoch mit der neuen Substanz Etelcalcetid verbesserte patientenrelevante Eigenschaften hat.

Zum dritten Punkt, der oralen Therapie beim Dialysepatienten, einer zentralen Herausforderung. Der Dialysepatient hat ungünstige Bedingungen, Compliance bei oraler Therapie zu erreichen. Dazu zäh-

len einerseits hohe Tablettenlast – so muss ein Dialysepatient im Durchschnitt 19 Tabletten pro Tag einnehmen – und andererseits die begrenzte Flüssigkeitszufuhr und gastrointestinale Beschwerden. Patienten klagen während und nach der Dialyse häufig über Übelkeit. Zudem ist die Trinkmenge reduziert. Dies steht der Therapietreue bei einer oralen Therapie, bei Tabletten klar entgegen. Diesen Umständen kann man nicht wirksam genug begegnen, auch nicht durch Arzneimittel-Reminder-Programme. Die Therapiesituation ist aus dieser Perspektive banal: Nur die Substanz, die eingenommen wird, kann wirken. Folgenreiche Therapiepausen und Unterbrechungen treten ein. Sie führen sogar dazu, dass der Nephrologe gegebenenfalls die Cinacalcet-Dosis erhöht, weil er meint, die Dosis wirke nicht. Eine i.v.-Therapie belastet die Patienten nicht und erleichtert die therapeutische Entscheidung des Arztes. Einsatz und Therapiekontrolle liegen also mit Etelcalcetid verlässlich in der Hand des Nephrologen.

Zum vierten Punkt: Die Head-to-Head-Studie ist angemessen und belegt einen Zusatznutzen gegenüber Cinacalcet. Wir sind der Überzeugung, dass die Head-to-Head-Studie eine valide konzipierte Studie darstellt. Entgegen der IQWiG-Bewertung erhalten wir unsere Forderung nach einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufrecht. Es konnte eine Überlegenheit des Etelcalcetids gegenüber Cinacalcet gezeigt werden. Die Überlegenheit trat nicht zu dem Preis einer verschlechterten Verträglichkeit bzw. einer geminderten Lebensqualität ein.

Nachfolgend gehen wir auf die Einwände des IQWiG ein und möchten zu deren Entkräftung Stellung nehmen.

Zum ersten Punkt: Die Studienlänge ist angemessen. Es handelt sich um eine Wirksamkeitsstudie anhand der Reduktion des Parathormons. Dazu reicht die gewählte Studiendauer von 26 Wochen aus. Die Studienlänge wird gemäß des Beurteilungszeitraumes der Zielvariablen gewählt. Das war hier der Fall. Alle vormaligen Studien zu Cinacalcet mit Parathormonreduktion als Endpunkt dauerten ebenso 26 Wochen. Dies entspricht der EMA-Bewertung aus dem Jahr 2011, die ebenso eine Beobachtungslänge von 26 Wochen vorsah. Wir entsprachen somit der behördlichen Vorgabe zur Studienlänge. Ebenso ist zu betonen, dass bei allen Phosphatbinder-Studien in einer ähnlichen Indikationsstellung eine Dauer von 24 Wochen als angemessen betrachtet wurde.

Zum zweiten Punkt, den Titrationsregeln: – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich dazu einmal nachfragen? 24 Wochen, hatten Sie gesagt?

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Bei den Phosphatbindern, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Alles klar. Danke.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Zu den Titrationsregeln: Die Titrationsregeln bevorteilen keine der beiden Studiengruppen. Die Titration erfolgte verblindet durch das computergestützte System anhand des Parathormons und des Serumcalciums, also nicht arbiträr durch Arztbeurteilung. Beide Substanzen haben eine unterschiedliche PTH-reduktive Potenz. Das ist auch in der SmPC jeweils festgehalten. Die Titration entsprach also den jeweilig bewährten Titrationsregeln. Aus den unterschiedlichen Schritten ist kein Vor- oder Nachteil für Cinacalcet bzw. Etelcalcetid ableitbar. Nicht die möglichen, sondern die tatsächlich erforderlichen Dosisanpassungsschritte sind entscheidend. Die maximal erreichbare Auftitration war in beiden Studiengruppen schon vor Ablauf der Titrationsphase erreicht.

Zum letzten Punkt, der Angemessenheit der Wirksamkeitsbeurteilungsphase: Eine Variabilität des Parathormons ist auch noch nach Abschluss der Titrationsphase möglich, zwar in geringerer Häufig-

keit, aber dennoch möglich. Durch die Möglichkeit, die Wirksamkeitsbeurteilung nach Abschluss der Titration vorzunehmen, entsteht kein Bias. Es erfolgt ein valider Endpunktvergleich, da auch nach Abschluss der Titration noch durch etwaige Gegensteuerungsmaßnahmen wie zum Beispiel Dialysatkalzium sich das PTH noch ändern könnte. So war dies auch bisher in allen Phase-III-Cinacalcet-Studien gehandhabt.

Aus dem Besagten erlauben wir uns wie folgt zusammenzufassen: Parathormon ist ein valider Parameter zur Bemessung der Wirksamkeit einer Therapie des sHPT. Etelcalcetid verfügt über eine robuste Datenlage zur überlegenen Wirksamkeit und zur Sicherheit. Beide Wirkstoffe hatten in der Head-to-Head-Studie gleiche Chancen zur Zielerreichung. Ein Bias liegt nicht vor. Die Daten aus den Verlängerungsstudien, in denen Patienten unverblindet bis zu drei Jahren weiter mit Etelcalcetid behandelt werden konnten, zeigen eine bleibende PTH-Reduktion, ohne dass das gute calcimimetikatische Sicherheitsprofil verschlechtert wurde.

Deswegen plädieren wir nach wie vor für die Zuerkennung des beantragten Zusatznutzens und heben dabei insbesondere auf die grundlegende Bedeutung der Therapietreue ab, die nach unserem Dafürhalten eine unabdingbare Voraussetzung für die Wirksamkeit jeder Substanz ist und in dem vorliegenden Fall mit Etelcalcetid erreicht wird. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage. Ich gehe einmal zurück und sage, wie die Fragestellung ist. Die Fragestellung lautet ja eigentlich: Hat Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet einen Zusatznutzen, sofern beide innerhalb ihrer Zulassungen angemessen angewendet worden sind? Wenn man sich die Fachinformationen zu den beiden Wirkstoffen anguckt, dann sieht man durchaus, dass es Unterschiede auch in der Art und Weise gibt, wie titriert wird oder titriert werden soll. In der Fachinformation von Cinacalcet ist ein zwei- bis vierwöchiger Titrierungsrythmus benannt, während das bei Etelcalcetid nicht der Fall ist. Von daher frage ich mich, wie Sie auch in der Stellungnahme gesagt hatten, inwiefern es dann, wenn man die zweiwöchentliche Dosiserhöhung bei Cinacalcet angewendet hätte, verzerrend gewesen wäre. Ich frage mich, ob das im Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung, wie ich ja eben schon angedeutet hatte, tatsächlich so ist, ob es nicht eigentlich so hätte sein müssen, dass beide Wirkstoffe gemäß ihrer Fachinformation möglichst hätten ausgeschöpft werden müssen. Das heißt: Hätte es nicht unter Cinacalcet so sein müssen, dass nicht eine zwangsweise zweiwöchige und auch nicht eine zwangsweise vierwöchige, sondern eine gemäß den Anforderungen in der Fachinformation zwei- bis vierwöchige Titration hätte möglich sein müssen?

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

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Falls ich die Frage richtig verstanden habe, wollten Sie noch einmal auf die unterschiedlichen Fachinformationen hinweisen. Tatsächlich ist es so: In der Fachinformation zu Cinacalcet steht „zwei bis vier Wochen“. Hier wurde tatsächlich der Vierwochenzeitraum gewählt, um entsprechend – das ist eine verblindete Studie gewesen – dann auch die richtigen – – Man müsste sonst die Patienten häufiger einbestellen, alle zwei oder vier Wochen. Wie wollen Sie das festlegen? Das müsste dann ja bei jedem Patienten – – # [individuell geschehen.] Wie wollen Sie das Ganze verblinden? Das ist uns noch nicht so richtig klar.

Auf der anderen Seite ist es so, dass wir aus der Realität wissen, dass gerade bei Cinacalcet eine vierwöchige Titrierung eigentlich eher der Realität entspricht, und diese ist natürlich fachinfokonform. Also, ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass das, was in der Studie geschah, fachinfokon-

form für beide Substanzen war. Bei Etelcalcetid brauchen Sie natürlich eben diese vier Wochen, weil dort ja auch nur die vier Wochen zugelassen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die vier Wochen sind innerhalb der Fachinformation; das ist richtig. Nur ist dort auch erwähnt, dass es halt nicht alle vier Wochen sein soll, sondern eben tatsächlich zwei bis vier Wochen. Das ist ein Unterschied. Daher ist es so, wie wir es im Bericht gesagt haben. Daher rühren auch diese Unterschiede in der Art der Titration, dass es nämlich unter Etelcalcetid hätte sein müssen, dass man in Abständen von zwei bis vier Wochen titriert. Natürlich kann man das auch in einer verblindeten Art und Weise machen, indem man tatsächlich Patienten öfter einbestellt und dann nach zwei Wochen sieht, ob man titrieren muss oder nicht. Das ist sicherlich in einem Studiendesign möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik, Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Wie gesagt, wir sehen das tatsächlich anders. Wir sind auch der Meinung, dass man hierbei natürlich auch die Versorgungsrealität mit berücksichtigen sollte. Das ist ja auch das, was man immer haben möchte, nämlich Antwort auf folgende Frage: Inwieweit entsprechen klinische Studien überhaupt der Versorgungsrealität? Wir wissen tatsächlich aus der Versorgungsrealität heraus, dass die vier Wochen genau das sind, was mit Cinacalcet gemacht wird, und dem trägt die Studie Rechnung, um ehrlich zu sein. – Gerne können wir auch die Experten dazu hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das wollte ich gerade veranlassen. Ich erteile das Wort. – Herr Professor Floege, Sie hatten sich gerührt.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Ich denke auch, diese Diskussion geht an der Versorgungsrealität vorbei. PTH wird in der Regel quartalsweise bestimmt – das heißt, wir reden gar nicht über vier Wochen, sondern über 12 Wochen –, und entsprechend titriere ich dann meine Dosis. Ich glaube, das Wichtige in der Head-to-Head-Studie, was in der Diskussion etwas untergeht, ist, dass beide Substanzen, Cinacalcet und Etelcalcetid, in 30 Prozent der maximal zugelassenen Dosis eingesetzt worden sind. Beide Substanzen hätten in der Studie noch weiter hochtitriert werden können, sind es aber nicht, und das deckt sich im Fall von Cinacalcet exakt mit sämtlichen Zulassungsstudien, die sagen, dass 60 Milligramm die obere Grenze im Median sind, und mehr wird einfach nicht toleriert. Dann fangen mir meine Patienten an zu erbrechen, und ich muss es absetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht kurz dazu. Mehrere Stellungnehmer hatten ja gesagt, dass es dann zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt. Sieht man sich die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Studie an, so sind es ungefähr 20 Prozent der Patienten, die solche Symptome überhaupt äußern. Von daher glaube ich, dass das nicht als alleiniges Erklärungsmerkmal dienlich ist, dass es nicht weiter hätte hochtitriert werden können.

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

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Nein, nein, das ist nicht das alleinige. Das andere ist, dass Sie das PTH nicht weiter senken können. Wenn Sie bei 60 sind, haben Sie in der Regel den maximalen Ef-

fekt, und wenn ich bis 180 hochgehe, dann wird das PTH unter Cinacalcet nicht weiter gesenkt. Also, das ist eine duale Situation, vor der ich da stehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. – Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zu den Gründen, warum jetzt nicht, wenn ich es richtig verstanden habe, weiter in den beiden Armen die Dosis gesteigert worden ist. Ich habe es so verstanden: Sie haben eine Doppel-Dummy-Studie gemacht. Eine Verblindung lag auf jeden Fall vor. Vielleicht können Sie einmal erläutern, wie das mit der Dosissteigerung überhaupt funktioniert hat. Es hat ja sicherlich eine Analyse im Nachhinein stattgefunden, aus welchen Gründen dort nicht weiter gesteigert worden ist. War das jetzt tatsächlich das Erreichen des PTH-Wertes, war das das Auftreten von Hypokalzämien oder von Übelkeit? Dazu gibt es doch sicherlich auch Auswertungen.

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

Herr Dornstauder (AMGEN): Es gab natürlich verschiedene Gründe, warum die Dosis nicht weiter erhöht werden konnte. Dazu sind eben im Studienbericht fünf Gründe erfasst. Das heißt, wenn innerhalb der letzten drei Wochen ein Patient drei i.v.-Gaben in einem der Arme nicht erhalten konnte, konnte keine Dosiserhöhung stattfinden. Wenn eine Dosisreduktion innerhalb der letzten drei Wochen stattfand, konnte die Dosis nicht erhöht werden, wenn ein UE oder eine Hypokalzämie vorlag, die eine weitere Dosissteigerung verhinderte, und wenn der Serum-PTH-Spiegel in der vorherigen Woche schon unter 300 Mikrogramm pro Milliliter lag. Natürlich liegen auch die Gründe vor, aber wenn wir uns das gesamte Sicherheitsprofil über den gesamten Zeitraum anschauen, ist es ausgeglichen. Auch über die Gründe hinweg ist es in beiden Armen ausgeglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Also, über die Feststellung hinaus, dass es ausgeglichen ist, können Sie jetzt nicht genauer ausführen, welches die Gründe waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Wie gesagt, wir können nicht sagen, welche Gründe vereinzelt jetzt –
– Die fünf genannten waren genau die Gründe, die letzten Endes in diesem automatischen System festgehalten wurden und die für beide Arme absolut gleich waren. Das heißt, es war nicht die Entscheidungsfreiheit des Arztes, sondern das erlaubt ja letzten Endes auch eine objektive Beurteilung der beiden Therapieregime, um ehrlich zu sein. Die genauen Gründe wissen wir nicht, ebenso, zu welchen Anteilen sie letzten Endes zum Tragen gekommen sind. Das waren im Prinzip, wie gesagt, die fünf Kriterien, nach denen eine Hochtitration erfolgen sollte; sie war sozusagen für beide Therapieregime absolut so einzuhalten. Das sind die Gründe, und das ist auch das, was bei der Studie herausgekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel und Herrn Dr. Rodewyk.

Frau Bickel: Sie haben eben ausgeführt, dass man letztendlich den Patienten nicht häufiger als alle vier Wochen einbestellen wollte. Dazu habe ich noch einmal eine Nachfrage. Es handelt sich doch hierbei um Dialysepatienten; sie sind doch sowieso wahrscheinlich dreimal in der Woche bei der Dia-

lyse. Das Argument habe ich jetzt noch nicht so ganz verstanden, warum man sagt, alle vier Wochen wäre das Maximale, was man bei den Patienten tolerieren könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Es ging eigentlich jetzt nicht um die konkrete Einbestellung in dem Sinne, sondern es ging darum, wie häufig der PTH-Wert gemessen wird und wie häufig man letzten Endes überhaupt eine Therapieänderung vornimmt, weil das ja dann entsprechend zu einer Entblindung führen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Ergänzend, Frau Martin.

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Ich bin niedergelassener Arzt und behandle die Patienten wirklich am Krankenbett. Ich muss sagen, in der Praxis ist es tatsächlich so, dass man Cinacalcet, wenn man es auftitriert, wenn man einen neuen Patienten anfängt zu behandeln, im vierwöchigen Rhythmus kontrolliert. Cinacalcet ist mit 28 Tabletten in der Packung so gedacht, dass man es gibt, dann die Kontrolle veranlasst, bevor die Packung zu Ende ist, und anschließend über die nächste Dosis entscheidet. Das ist jetzt über Jahre in der Praxis so üblich. Ein Titriermechanismus nach 14 Tagen ist einfach nicht praxisrelevant. Das wird in Deutschland nicht gemacht.

Wenn es dann eingestellt ist, wenn man die maximale Dosis erreicht hat, je nachdem – – Meine Erfahrung ist: Ich habe in meiner ganzen Praxis noch nie jemanden gehabt, der 120 Milligramm vertragen hat. Selbst bei 90 Milligramm ist es so, dass viele Patienten eine gesplittete Dosis brauchen, 60 Milligramm und 30 Milligramm, damit sie das überhaupt nehmen. Dann ist es so, dass man sagt: Wenn ich das erreicht habe, dann kann ich, wie Professor Floege es gesagt hat, in einen dreimonatigen Rhythmus in der Verordnung übergehen. Aber zwei Wochen, das ist nicht deutscher Standard. Deutscher Standard sind vier Wochen, und ich meine, so, wie die Studie gelaufen ist, ist es genau das, was für uns als niedergelassene Ärzte wirklich relevant ist und wozu man auch sagen kann, so mache ich das.

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

Herr Dr. Rodewyk: Wir haben folgendes Problem: 180 Milligramm ist die theoretische Maximaldosis. Sie sagen: Das schafft eh kein Patient in einer solchen Studiensituation. Wie hoch sind Sie denn gegangen, wenn Sie nun nicht wussten, kriegt er das jetzt, oder kriegt er das nicht? Haben Sie gewartet, bis er erbrochen hat, oder haben Sie – jetzt in der Cinacalcetgruppe – die Dosis weiter gesteigert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Das ist eben genau der Punkt. Wie gesagt, solange eines der Kriterien erfüllt wurde, um keine Dosissteigerung vorzunehmen, wurde die Dosis auch nicht gesteigert. Dazu gehören UEs natürlich auch. Das heißt, man hat immer letzten Endes darauf geachtet, dass die entsprechenden Kriterien für eine Dosissteigerung erfüllt sind, und nur dann wurde die Dosis erhöht. Wenn sie nicht möglich war, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen, wurde sie nicht vorgenommen, aber das auch entsprechend für beide Arme, absolut objektiv, also sozusagen nach Kriterien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oder – ich rufe in Erinnerung, was Herr Floege eben gesagt hat – wenn der Zielwert erreicht war. – Herr Floege ergänzend und dann Herr Rodewyk.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Vielleicht muss man auch noch einmal auf Folgendes hinweisen – ich war in der Head-to-Head-Studie beteiligt –: Ich habe ja gar keine Wahl gehabt, das selber zu steuern, weil es der Computer für mich gemacht hat. Das ist sicherlich der Goldstandard, was man überhaupt machen kann, um diese Studie möglichst objektiv und jenseits meiner subjektiven Einschätzung zu fahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Was ist dann als durchschnittliche Dosis Cinacalcet am Ende herausgekommen?

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Pi mal Daumen 60 Milligramm, wie in allen Zulassungsstudien vorher.

Herr Dr. Rodewyk: Okay.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Das heißt, selbst bei dieser völlig computergesteuerten, „menschenfreien“ Steuerung kommt wieder dieselbe Dosis heraus, die wir immer gefunden haben: 30 Prozent der maximalen Tagesdosis.

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

Herr Dr. Heckemann: Dann wäre noch meine Frage: Wie viel Prozent der Patienten erreichen mit 60 Milligramm nicht den Zielwert unter 300?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Floege.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Wir sehen in allen Zulassungsstudien, dass ich so etwa 40 Prozent der Patienten in den Zielbereich mit Cinacalcet bekomme, wobei man sich meines Erachtens ein bisschen von dieser Zielbereichsdiskussion freimachen muss, weil ein Patient, der von einem PTH von 1.000 auf 700 herunterkommt, davon einen Benefit haben wird. Er ist deutlich weniger – das wissen wir aus der großen EVOLVE-Studie – dafür prädestiniert, parathyreoidektomiert zu werden, zum Beispiel ein sehr invasiver Eingriff. Wer dieses Hungry Bone Syndrome hinterher einmal gesehen hat, weiß: Das ist fast vital bedrohlich. Das heißt, ich würde das Erreichen des Zielbereiches nicht überinterpretieren. Natürlich ist es das, was mir die Leitlinien vorgeben, aber jede Absenkung des PTH bei diesen schwer hyperparathyreoiden Patienten ist ein klinischer Benefit.

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

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir hatten jetzt eine Studie mit dem primären Endpunkt PTH-Senkung. Welche klinischen Parameter oder welche klinischen Therapieziele stecken bei Ihnen in der Versorgungspraxis primär dahinter, wenn Sie bei einem Patienten mit CKD-Stadium V eine parathormonsenkende Therapie initiieren? Sind das die kardiovaskulären Folgen, sind das die ossären Schäden, oder sind es die hyperkalzämischen Krisen? Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen?

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

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Das sind all die Parameter, die wir in der EVOLVE-Studie untersucht haben. Das war ja die große kardiovaskuläre Outcome-Studie. Ja, ich will einen kardiovaskulären Benefit haben. Wir haben gesehen, dass ich Frakturen reduziere, wir haben gesehen, dass ich, wie er-

wähnt, Parathyreoidektomien erheblich reduziere. Inzwischen gibt es auch zumindest Hinweise darauf, dass ich andere Ereignisse mit reduziere. Das ist aber ein Diskussionsstadium, ob ich zum Beispiel Infektionen bei diesen Patienten reduziere, was ein gewaltiger Benefit wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Genau. Vielleicht eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sind denn Studien geplant, die solche Endpunkte analog der EVOLVE-Studie bei Cinacalcet abdecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fraass.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Studien in der Dimension, wie es bei EVOLVE vorlag, sind nicht geplant. Wir müssen ja heute darauf abheben, dass die von Ihnen oder vom G-BA zuerkannte Vergleichstherapie Cinacalcet ist, und aus biometrischen Überlegungen und Überlegungen der Effektgröße ist es, glaube ich, mit der Beobachtungslänge nicht möglich, nochmals in ein Design EVOLVE II letztlich einzusteigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Rodewyk: Wenn wegen der oralen Auftitrationsmöglichkeit die Zielwerte bei der oralen Therapie nicht erreichbar sind, dann müssten Sie ja mit Ihrer Dosis oder mit der parenteralen Applikationsform 100 Prozent Zielerreichung hinbekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Martin.

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Ich glaube, das ist ein Wunschgedanke. Es wäre natürlich super, wenn das so wäre. Aber es ist ja so, dass wir in der Praxis Patienten sehen, die einen Hyperpara haben, der schon unwahrscheinlich lange existiert, weil Patienten gar nicht beim Nephrologen ankommen. Die sind schon jahrelang irgendwo krank in der Ambulanz. Außerdem entwickelt sich der Hyperpara ja nicht erst an der Dialyse, sondern das geht ja viel früher los, sodass natürlich auch schon adenomatöse Anteile in der Nebenschilddrüse sind. Also, es wäre super, wenn wir da ein Präparat hätten. Aber ich glaube, das ist ein Wunschdenken. Wir sind froh, wenn wir jetzt ein Präparat in der Hand haben, mit dem wir wirklich eine gute Senkung bekommen. Ich bin als Niedergelassene besonders froh, wenn wir das haben, sodass wir am Ende eine Tablette sparen.

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

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Sie müssen dazu auch noch einmal den Wirkmechanismus sehen. Das Cinacalcet moduliert den Calcium-Sensing-Rezeptor und gaukelt der Nebenschilddrüse vor, Hyperkalzämie, bitte mach weniger PTH. Im schweren Hyperpara kommt es zu einem Verlust des Calcium-Sensing-Rezeptors, und Sie können sogar im Extremfall die Gabe von Cinacalcet und das absolute Nichtansprechen nehmen, um darauf die Entscheidung zur OP zu basieren; denn dann werden Sie es medikamentös nicht mehr schaffen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich will noch einmal zu den patientenrelevanten Endpunkten ossäre Wirkungen und kardiovaskuläre Wirkungen kommen. Wie lange müsste denn eine Studie sein, die solche Endpunkte erfasst? Kritikpunkt war hier, zwölf Monate. Würde das aus Ihrer Sicht ausreichen,

oder wären da drei, vier Jahre oder noch länger erforderlich, um diese Endpunkte in einer Studie zu erfassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Floege.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Ich war im Leitungsgremium der EVOLVE-Studie. Die EVOLVE-Studie hat getestet, ob Cinacalcet Überleben und kardiovaskuläre Endpunkte bei diesen Patienten verbessert. Das war die größte jemals weltweit durchgeführte Dialysestudie mit circa 3.000 Patienten. Die Studie hat von Konzeption bis Publikation circa sechs bis sieben Jahre gedauert. Die eigentliche Studiendauer war endpunktgetrieben und hat etwa drei Jahre gedauert. Die Studienkosten sind nicht ganz gut bekannt, lagen aber irgendwo zwischen 200 und 300 Millionen US-Dollar, für ein Ergebnis, das uns am Ende gesagt hat: Möglicherweise ist ein Effekt da, aber ganz genau wissen wir es nicht, weil diese Patienten extrem multimorbide sind, weil diese Patienten – Sie haben es gerade gehört – schneller sterben als ein Malignompatient. Es ist ein unglaublicher Aufwand, solche Studien zu treiben, und ich kann AMGEN gut verstehen, dass sie diesen Aufwand scheuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov, ergänzend.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich möchte dazu auch noch eine Ergänzung äußern. Die gerade zitierte EVOLVE-Studie war eine placebokontrollierte Studie. Wir vergleichen hier Folgendes, und das ist letzten Endes auch das, was man innerhalb eines AMNOG-Verfahrens sehen möchte: Was ist letzten Endes die Überlegenheit wert? Das ist in einer Outcome-Studie um einiges schwieriger nachzuweisen, weil Sie natürlich dann auch unter Cinacalcet Benefits zu erwarten haben, Sie aber zeigen müssen, was noch on top kommt. Das heißt, dies würde die Dauer der Studie verlängern und auch die Patientengröße um einiges erhöhen. Das heißt, das ist eigentlich praktisch nicht mehr durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch eine andere Frage. Es waren hier Dialysepatienten, die untersucht wurden. Wie lange waren die Patienten bereits an der Dialyse? Wie weit fortgeschritten waren denn bei ihnen auch schon kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei Dialysepatienten – das haben Sie selber gesagt – auftreten? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Wie groß ist die Chance, bei einem Dialysepatienten im fortgeschrittenen Stadium tatsächlich einen Effekt zu sehen? Also, ich kann es mir bei jemandem vorstellen, der gerade an die Dialyse kommt. Aber wie ist es, wenn er längere Zeit schon dort ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Floege, bitte.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Sie müssen das Grundproblem der Dialysepatienten sehen. Hier werden extrem heterogene Patienten zusammengewürfelt. Genauso könnten Sie eine Studie bei Autofahrern machen. Da finden Sie auch alles vom 18-Jährigen bis zum 80-Jährigen hinter dem Steuer. Genau dieses Problem haben Sie mit Dialysepatienten. Problem 1: Sie haben eine extrem heterogene Population mit ganz unterschiedlichem Risikoprofil. – Problem 2: Wenn Sie Patienten nehmen, die im Schnitt schon fünf Jahre an der Dialyse sind, dann haben Sie schon eine erheblich positive Auswahl. Das sind die Überlebenden, die es geschafft haben, fünf Jahre überhaupt zu überleben. Damit haben Sie automatisch „gesündere Patienten“ in der Studie. Dennoch haben diese Patienten zu 80, 90 Prozent kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, und sei es nur eine Hypertonie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Fraass.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Erstens möchte ich ergänzen, dass ohne Zweifel diese Heterogenität besteht, dass wir aber, was Dialyse Vintage, also Zeit an der Dialyse, und andere prädiktive Einflussparameter angeht, ein vergleichbares Bild in der Head-to-Head-Studie haben. Zweitens möchten wir nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir bewusst auch angesichts der Prämisse des vergleichbaren oder des gleichen Wirkortes, nämlich des Calcium-Sensing-Rezeptors, darauf zurückgegriffen haben, dass eine Non-Inferiorität, wie sie als Endpunkt in dieser Studie gelagert war, auch an dem Parathormon zu beurteilen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Die beiden Fragen, die ich eingangs hinsichtlich der Auftitration und einer Anpassung alle zwei bzw. vier Wochen gestellt hatte, haben wir ja doch mehrfach von vorne nach hinten und von hinten nach vorne beleuchtet. Aber ich hatte auch die Studiendauer von 26 Wochen genannt; das war einer der wesentlichen Kritikpunkte des IQWiG. – Herr Floege, Frau Martin, vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie Sie das sehen: Ist es adäquat, bei einer chronischen Erkrankung, über die wir hier reden, auf einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen zu gehen, oder hätte man sich das länger vorstellen können oder sogar wünschen müssen?

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Wenn ich jetzt von meiner Praxis ausgehe, dann sehe ich den Patienten mit dem sHPT und fange an zu behandeln. Dafür habe ich verschiedene Möglichkeiten: Ich habe Phosphatbinder, die ich einsetzen kann; ich habe Cinacalcet. Von dem Titrationsmechanismus her, von dem ich bereits gesprochen habe – ich fange an, erhöhe nach vier Wochen die Dosis, gehe weiter, kontrolliere wieder nach vier Wochen –, reicht die Zeit aus. Wenn ich mit 30 Milligramm Cinacalcet aktuell angefangen habe, dann bin ich nach vier Wochen bei dem Schritt, da ich überprüfe, wie mein Parathormon liegt, weil es ja das ist, was ich jetzt erst einmal beurteile. Wenn ich den sHPT behandle, dann gehe ich auf 60, dann gehe ich auf 90, und da bin ich gerade einmal am Ende der achten Woche, und dann kann ich gucken. Aber wie gesagt, nach meiner Erfahrung kann man nicht sehr viel höher gehen. Aber selbst, wenn man auf 120 gehen könnte, dann sind es noch einmal vier Wochen.

Diese Dauer der Studie ist für den Praxisalltag vollkommen ausreichend; denn alles andere, die Herz-Kreislauf-mäßigen Aspekte, kann ich später beurteilen. Aber um erst einmal zu sehen, ob ein Präparat wirkt und wohin ich mit dem Parathormon komme, ist das ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Floege.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Sie haben ja nur zwei Extremvarianten, einmal eine biochemisch getriebene Endpunktstudie und dann die „klinische Endpunktstudie“. Für die biochemische gilt, genau wie Frau Martin es sagt: Was Sie nach 26 Wochen nicht erreichen, erreichen Sie nicht. Das ist schon längst in der Steady-State-Phase. Für eine klinische endpunktgetriebene Studie müssten Sie diesen riesigen Dreijahresaufwand treiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir ja eben.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Hinzu käme das Problem der Vergleichssubstanz. Das heißt, Sie müssten irrsinnige Patientenzahlen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Rodewyk, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Jetzt meine Frage: Wenn man sich das Ergebnis Ihrer Untersuchung anguckt, so schaffen Sie eine Parathormonsenkung mit beidem. Nach Ihren Ausführungen hätte man ja erwarten müssen, dass die Patienten, die das Medikament parenteral bekommen haben, jetzt glücklich und zufrieden sind und sehr viel weniger Nebenwirkungen haben. In Ihrer Studie kommt das aber nicht so wirklich heraus. Liegt das daran, dass sie sowieso mit Übelkeit und Erbrechen zu tun haben, weil das eine Urämieproblematik ist? Es wäre zu überlegen, ob die orale Unverträglichkeit eines solchen Medikaments ein Grund ist, um zu sagen, die Tablette funktioniert zwar, aber sie hat viele Nebenwirkungen. Aber genau das kommt in Ihrer Studie gar nicht heraus. Sie haben keinen großen Unterschied, was die Übelkeit angeht, was gastrointestinale Verträglichkeit und was Lebensqualität des Patienten angeht. Das ist zumindest erstaunlich, und das würde ich gerne verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Martin und dann der pU, bitte.

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Ich habe auch erst gedacht, dass das so ist, muss ich sagen. Aber wenn man es sich genau anguckt, dann ist es ja so, dass man sagt: Wir haben gleiche Nebenwirkungen von zwei Präparaten. Wir haben das Cinacalcet, und wir haben das neue Präparat bei gleicher Nebenwirkung, haben aber bei gleicher Nebenwirkung eine deutliche Senkung, eine bessere Senkung des Parathormons erreicht. Die gleiche Nebenwirkungsrate, wenn man das sich anschaut, hat trotzdem eine bessere Senkung, und das ist schon ein Riesenvorteil, weil man wahrscheinlich, wenn man den Zielbereich und den Ausgangspunkt anguckt, von dem aus man startet, jetzt mit weniger Nebenwirkungen eine bessere Senkung bekommt. Also, ich habe am Anfang auch gedacht: Ist das so? Aber in meinen Augen ist auch das Ergebnis, was man jetzt sieht, schon ein Fortschritt.

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

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Um vielleicht noch die Urämie zu kommentieren: Wenn Sie einen Dialysepatienten haben, der urämisch erbricht, haben Sie ihn schlecht behandelt. Das darf er nicht.

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

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Floege bezüglich der Studiendauer. Wir hatten ja jetzt sehr auf die Wirksamkeit fokussiert. Würden Sie sagen, dass für die langfristigen Nebenwirkungen auch eine Studiendauer von 26 Wochen ausreichend ist? Wir haben da Herzinsuffizienz als mögliches Signal gesehen.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Ja, das ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ausreichend. Wir wissen aus der EVOLVE-Studie, dass sich zum Beispiel die wesentlichen Nebenwirkungen wie Übelkeit sehr rasch manifestieren. Die andere wesentliche und auch genuine Nebenwirkung Hypokalzämie tritt ebenfalls ganz früh auf; das sind die ersten zwölf Wochen.

In der Head-to-Head-Studie war ein völlig überraschendes Herzinsuffizienzsignal: scheinbar mehr Herzinsuffizienz im Etelcalcetidarm als im Cinacalcetarm. Wenn man sich aber alle anderen Studien dieser Welt anschaut, dann sticht die Head-to-Head-Studie dadurch heraus, dass im Cinacalcetarm deutlich weniger Herzinsuffizienz als erwartet da war, ungefähr Faktor 5 zu wenig. Es ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein statistischer Zufall, dass zufällig in der Cinacalcetgruppe in der Head-to-Head-Studie sehr wenige Herzinsuffizienzereignisse aufgetreten sind oder – und das ist das Bedeutsame – so codiert worden sind. Herzinsuffizienz beim Dialysepatienten zu codieren oder festzustellen ist ein Albtraum, selbst für Kardiologen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Zwei Punkte möchte ich auch noch anmerken. Es ist tatsächlich so, dass wir nicht nur diese 26 Wochen haben, sondern wir haben daneben ja tatsächlich Extensionsstudien, die genau die Effekte von Etelcalcetid im Schnitt jetzt auch schon über zweieinhalb Jahre nachverfolgt haben. Da sieht man überhaupt keine sicherheitsrelevanten Signale und auch keine Wirksamkeitseinbußen. Das heißt, diese Daten liegen auch schon vor. Sie wurden jetzt hier natürlich nicht in Gänze vorgestellt, weil das eben keine Head-to-Head-Daten sind. Aber bezüglich der Sicherheit braucht man diese auch nicht, um da wirklich auf der sicheren Seite zu sein. Zusätzlich ist es so, dass zwei Studien versus Placebo durchgeführt wurden, und dort hat man auch bezüglich der Herzinsuffizienten keinen Nachteil für Etelcalcetid, also versus Placebo; das betone ich noch einmal. Das heißt, auch da hat sich kein Signal ergeben.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage zur PTH-Senkung. Wir haben ja eben gehört, dass es darum geht, ossäre und kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden. Nun war dies ja hier in der Studie der primäre Endpunkt. Sie, Frau Martin, hatten gesagt, dass es dann auch ausreichend ist, um die Wirksamkeit zu zeigen, wobei Wirksamkeit und Nutzen nicht unbedingt das Gleiche sind oder Zusatznutzen nicht das Gleiche ist. Könnten Sie vielleicht noch einmal erläutern, wo der direkte patientenrelevante Nutzen der PTH-Senkung in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität ist?

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

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Der Zusatznutzen der Parathormonsenkung in Bezug auf Mortalität? – Nein. Das wollten Sie jetzt nicht? Ich habe Sie bestimmt falsch verstanden.

Herr Dr. Vervölgyi: Also, in der Nutzenbewertung geht es ja darum, einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu zeigen. Meine Frage zielt darauf ab, wo der Vorteil in einer größeren Senkung des PTH in Bezug auf diese Endpunkte liegt.

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Dass das Parathormon gesenkt werden soll, stellen wir jetzt nicht infrage?

(Herr Dr. Vervölgyi schüttelt den Kopf)

– Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dem Grunde nach nicht. Die Frage ist nur, was das für eine Bewandnis hat, bezogen auf die drei Endpunktkategorien, die Herr Vervölgyi genannt hat, weil wir manchmal sehr filigran zwischen Laborwerten, die sich in irgendeiner Form positiv beeinflussen, unterscheiden. Nur ist die Verbesserung eines Laborwertes an sich für uns nicht immer ein Wert per se, sondern er sollte sich mittel- oder langfristig in einer positiven Beeinflussung eines patientenrelevanten Endpunktes aus den drei Kategorien manifestieren, die Herr Vervölgyi benannt hat.

Frau Martin (Dialyse Zwickau): Für mich als niedergelassener Nephrologe ist es natürlich erst einmal so, dass ich mich nach den Leitlinien richte und sage, Zielbereiche sind logischerweise anzustreben. Aber etwas ist für mich eben ein ganz wichtiger Punkt: Was bringt mir speziell dieses Präparat in Bezug auf die Lebensqualität unserer Patienten? Das eine ist, dass ich sage: Parathormon muss her-

unter, muss in den Zielbereich; viele Studien haben gezeigt, dass es etwas mit den Knochen und mit Herz-Kreislauf-System zu tun hat. Aber was hat es mit Lebensqualität zu tun?

Ich frage jetzt einfach einmal hier in den Raum: Hat jemand schon einmal Durst verspürt? Hat jemand schon mal Durst verspürt, darf ich das einfach mal so fragen? – Also, ich habe es verspürt, und ich gehe davon aus, Sie auch. Meine Aufgabe ist es, mich zum Beispiel jeden Tag mit dem Thema Durst auseinanderzusetzen, jeden Tag. Wenn ich Durst habe, nehme ich solch eine Flasche, setze sie an und trinke.

Wenn ich früh Visite mache, dann heißt es: Haben Sie schon einmal meine Tabletten gesehen? Da diskutiere ich darum, dass vielleicht eine Blutdrucktablette mehr genommen werden muss. Ich habe das jetzt einmal mitgebracht.

(Die Rednerin hält einen durchsichtigen, mit Tabletten gefüllten Plastikbeutel hoch.)

Das sind Tabletten einer Patientin – das sind 27 Stück –, 65 Jahre alt, seit acht Jahren an der Dialyse, null Urinausscheidung, null. Null Urinausscheidung! Ich weiß nicht, ob jeder weiß, was das bedeutet. Das ist eine Trinkmenge von 700 Millilitern pro Tag, die der Patient trinken darf. Diese Tabletten werden eingenommen, die erste 30 Minuten vor dem Frühstück, die nächste zum Essen, welche werden nach dem Essen genommen, die letzte abends vor dem Schlafengehen. Das sind ungefähr sechs verschiedene Zeiten, zu denen man trinken muss.

Ich diskutiere wegen jeder einzelnen Tablette, die zusätzlich genommen werden soll, und da spielt es gar keine Rolle, was das ist, sondern es geht einfach darum: Die Patienten können nichts trinken oder können nicht viel trinken. Alles, was wir dort sparen können, ist wichtig. Wenn wir bei einem Präparat, das eine Bedeutung für das Herz-Kreislauf-System und für den Knochen hat, erreichen können, dass es der Patient auch wirklich nimmt, dass wir es i.v. geben können – – Wir können es i.v. auch viel besser steuern. Das hat ja auch etwas damit zu tun, was wir vorhin gehört haben: Wir erhöhen teilweise Dosen, nicht deshalb, weil sie nicht wirken, sondern weil der Patient die Tablette nicht genommen hat und wir es nicht wissen. Das hat für mich an dieser Stelle etwas mit Lebensqualität zu tun. Dass ich das Parathormon besser senken kann, ist das eine, weil ich es gut steuern kann. Aber dass ich alleine diese einzige Tablette sparen kann, das ist für mich extrem wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Floege. – Dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Vielleicht noch eine Ergänzung. Punkt eins: Frau Martin hat ja das komplexe Tablettenregime schon angeführt. Wir haben es bei dieser Patientenpopulation mit einem ganz hohen Prozentsatz von demenziellen Prozessen zu tun. Das heißt, meine Patienten bekommen das in der Regel gar nicht hin; das ist eine Illusion. Sobald der Patient Übelkeit verspürt, nimmt er das Medikament erst recht nicht, und es gibt die bemerkenswerte Beobachtung, dass, wenn sie unter Cinalcalcet Übelkeit haben, dies dann unter Etelcacetid nicht auftreten muss, und das ist wieder ein anderer Patient. Das heißt, es gibt noch nicht einmal einen Eins-zu-eins-Bezug, sodass man das bei einem Patienten, der Übelkeit hat, auch quasi als Rescue-Therapie sehen kann.

Punkt zwei zur Ergänzung. Es gibt eine Eins-zu-eins-Korrelation zwischen fortlaufend hohem und steigendem Parathormonspiegel und Parathyreoidektomien. Das wäre der „kleinste Nutzen“, den ich klinisch immer zeigen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, dazu?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, kurze Nachfrage. Wenn ich das so höre, dann scheint es ja so zu sein, dass die Vermeidung dieser einen Tablette ein Riesengewinn an Lebensqualität ist oder sein soll. Das müsste sich eigentlich relativ leicht in den Studien zeigen lassen. Gibt es da irgendwie Bestrebungen von AMGEN, das tatsächlich zu untersuchen, indem man kein Double-Dummy-Design wählt, sondern ein anderes, das wirklich die i.v.-Gabe gegen die Tablettengabe testet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dornstauder.

Herr Dornstauder (AMGEN): Wir hatten ja auch in der Stellungnahme noch eine Publikation zu einer Patientenpräferenzstudie eingereicht. In dieser Patientenpräferenzstudie kam heraus, dass 75 Prozent der Patienten eine i.v.-Gabe gegenüber einer Tablette wöchentlich oder täglich präferieren, und das ist doch schon ein Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, vielleicht gerade eine Stellungnahme zu der Präferenzstudie. Meines Erachtens ist es ganz wichtig, bei Präferenzstudien zu beachten, dass tatsächlich alle relevanten Endpunkte aufgenommen werden. Bei dieser Studie werden verschiedene Endpunkte gar nicht erwähnt, wie zum Beispiel Mortalität oder auch kardiovaskuläre Ereignisse etc. Ich glaube, dass man mit der Interpretation dieser Präferenzstudie vorsichtig sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte. – Hat sich erledigt. Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Frage zurückkommen, die Sie, Herr Professor Hecken, und auch Sie, Herr Vervölgyi, gestellt hatten, inwieweit letzten Endes PTH in eine dieser drei Kategorien eingeordnet werden kann. Ich meine, was wir aus epidemiologischen Studien sicherlich wissen, ist, dass tatsächlich erhöhte PTH-Level auch wirklich eine kausale Beziehung zur Mortalität haben. Was wir auch aus der EVOLVE-Studie wissen, ist natürlich, dass wir sowohl bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse und als auch bezüglich der ossären Ereignisse tatsächlich ebenfalls einen Vorteil sehen, wenn die PTH-Werte gesenkt werden. Das heißt, wir gehen davon aus – wie gesagt, noch einmal, Relevanz PTH –: Wenn der Parameter selber nicht relevant wäre, würde man sicherlich den Patienten auch keinen operativen Eingriff zumuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Herr Floege hat ja eben auch einen ganz konkreten Korrelationspunkt genannt.

Die spannende Frage, die sich hierbei für mich stellt, bezieht sich darauf, was eben von Frau Martin so in den Vordergrund gestellt wurde: Beide Wirkstoffe erreichen, so sage ich einmal, das gleiche Ziel. Ist jetzt hier der Vorteil der intravenösen Verabreichung ein so großer? Sie hatten die demenziellen Patienten angesprochen; Sie haben die Durst- oder Nicht-Durst-Problematik angesprochen. Die Absenkung, egal, ob das ein bisschen schneller geht oder ein bisschen länger dauert, die Annäherung an den Zielwert haben wir bei beiden Wirkstoffen. Der entscheidende Punkt ist eben: Welche Vorteile sind jetzt möglicherweise aus einem etwas schnelleren Absinken bei Ihrem Wirkstoff zu ziehen, und welche Vorteile sind aus der intravenösen Darreichungsform zu ziehen?

Das war auch das, was Sie im Eingangsstatement gesagt haben. Es ist für mich relativ einfach nachvollziehbar: Wenn ich im Anschluss an eine Dialyse den Leuten das Präparat injizieren kann, dann ist die Baustelle zu, um es einmal ganz platt zu sagen, und dann habe ich keine Compliance-Probleme, dann brauche ich nicht zu überlegen: Hat er es genommen, hat er es nicht genommen? Damit ist das

sicherlich einfacher handelbar. Die Frage ist: Ist daraus ein patientenrelevanter Nutzen, bezogen auf diese Endpunkte, abzuleiten? – Herr Fraass und dann noch einmal Herr Floege.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Ich möchte noch einmal zu der Fähigkeit, mit der Methodik einen Unterschied zu zeigen, Stellung nehmen. Es ist für die Patienten sehr bedeutend, wenn sie weniger Tabletten einnehmen müssen. Aber die Studienmethodik, das aufzuzeigen, was letztlich eine Tablette weniger an Lebensqualität ausmachen kann, ist schwierig. Was allerdings betrachtet werden muss, ist die Real-Life-Situation; denn unsere Ergebnisse in der Studie unterschätzen diesen Unterschied, weil in beiden Armen mit dem oralen Cinacalcet und dem Etelcalcetid ein sehr stringenter Algorithmus besteht. Das heißt, wir werden in dieser Studie eine solche Compliance vorfinden, wie wir sie in der Wirklichkeit mit Cinacalcet eben nicht vorfinden.

An dieser Stelle möchte ich noch einmal auf mein Ausgangsstatement zurückkommen. Die stete Suppression des Parathormons – das verlangt ja dieses Parathormon als Parameter – ist doch nur erzielbar, wenn ich das dauerhaft garantieren kann. Da gibt es eben mit einer oralen Therapie – es mag auch sein, dass wir das nicht exakt quantifizieren können – einen erheblichen kategorischen Vorteil, und zwar dadurch, dass der Nephrologe über sehr lange Zeiträume in dem Parameter monitoriert und die Kontrolle über die Einnahme des Medikamentes hat, nämlich an jeder Dialyse am Abhängen, am Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Floege und dann Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Sie haben eben gesagt, wir haben zwei Substanzen, die das PTH in gleicher Weise absenken, vielleicht das Etelcalcetid schneller. Der wesentliche Unterschied ist, dass Sie mit dem Cinacalcet das PTH um etwa 40, 50 Prozent senken, mit dem Etelcalcetid jedoch deutlich stärker. Das ist unabhängig in der Head-to-Head-Studie belegt worden und ganz unabhängig – ich glaube, das ist sehr wichtig – auch in Japan gefunden worden, eine deutlich stärkere Senkung des PTH, 70 Prozent, und damit einhergehend einer zweiten Substanz, die wir noch gar nicht diskutiert haben, die aber kausal verknüpft ist, nämlich des FGF 23, von dem wir heute wissen, dass es mit höchster Wahrscheinlichkeit die myokardialen Veränderungen beim Dialysepatienten steuert.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine kurze Nachfrage zur PTH-Senkung. Wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, wird die PTH-Senkung angestrebt, um nachher kardiovaskuläre und ossäre Komplikationen zu vermeiden. Gibt es Untersuchungen, die die Validität der PTH-Senkung als Surrogatendpunkt für diese Ereignisse analysieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dornstauder.

Herr Dornstauder (AMGEN): Das ist vielleicht hier noch ein ganz wesentlicher Punkt. Wenn wir uns die Qualitätssicherungsrichtlinien des G-BA anschauen, dann ist im Jahresbericht derzeit Folgendes festgehalten: Patientinnen und Patienten mit deutlich erhöhten PTH-Werten weisen häufig eine Hyperphosphatämie, eine weitere Komorbidität, auf; das wurde hier bereits bewertet. Das Mortalitätsrisiko ist sowohl bei deutlich nach oben als auch bei deutlich nach unten abweichenden Werten erhöht. Das kommt eben aus der Gesamtstudienlage und ist auch ein Schluss aus den Leitlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Diese Aussagen beziehen sich aber auf PTH als prädiktiven Biomarker. Das heißt: Habe ich mit hohen PTH-Werten ein höheres Risiko, diese Folgekomplikationen zu bekommen? Das macht aber keine Aussagen dazu, inwieweit es ein valides Surrogat ist, ob also dessen Senkung auch zu einer Senkung des Risikos führt. Das ist ja das, was ich wissen möchte, wenn ich mir einen Surrogatendpunkt anschau. Das, was Sie sagen, ist ein prädiktiver Biomarker, das heißt, hoher PTH-Wert gleich hohes Risiko; aber Senkung gleich Senkung ist damit nicht gezeigt.

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

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Das war ja die zentrale Frage der EVOLVE-Studie. Die EVOLVE-Studie ist in der Intention To Treat inkonklusiv ausgegangen. Wenn man eine einzige Korrektur einfügt, nämlich die Imbalance des Patientenalters in den beiden Gruppen herauskorrigiert – ein Jahr Altersunterschied bedeutet bei Dialysepatienten einen gewaltigen Mortalitätsunterschied –, dann haben Sie einen klar belegten Nutzen der Cinacalcet-induzierten PTH-Senkung auf das Überleben, den härtesten Parameter, den wir überhaupt haben. Ich glaube, weiter können Sie nicht gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wenn man sich aber die EVOLVE-Studie und auch die Verläufe der PTH-Werte anguckt, so sieht man natürlich, weil das eine placebokontrollierte Studie ist, im Vergleich zu der Studie, die wir uns jetzt hier anschauen, nämlich der Studie Vergleich von Etelcalcetid gegen Cinacalcet, ganz andere Unterschiede. Die Frage ist halt: Kann man die Unterschiede, die man da sieht, auf die Situation übertragen, die wir hier haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Floege.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Jetzt gehen Sie natürlich noch einen Schritt weiter. Jetzt wollen Sie nicht nur sehen, dass PTH-Senkung das Überleben verbessert, sondern auch, dass mehr PTH-Senkung es noch besser macht. Das ist die gerade diskutierte schlicht nicht durchführbare Studie, für die ich 10.000 oder 20.000 Dialysepatienten bräuchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht habe ich es falsch verstanden, aber ich würde jetzt, damit wir es am Ende auch alle richtig verstehen, noch einmal versuchen zusammenzufassen, was wir eben über die große Studie gesagt haben: 200 Millionen versus Placebo, und wir haben am Ende mit relativ großen Patientenzahlen versus Placebo keinen in letzter Konsequenz wissenschaftlich durchschlagenden Beweis dafür gefunden, dass die hier in Rede stehende Absenkung eines Surrogatparameters dann am Ende auf Endpunkte eine unmittelbare Relevanz hat. Oder habe ich Sie da falsch verstanden? Sie haben sich da ja sehr zurückhaltend geäußert.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Nein, nein. Sie haben völlig richtig verstanden, weil es eine komplexe Diskussion ist. Wenn Sie ein Hardcore-Statistiker sind, sagen Sie, Intention To Treat – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der bin ich nicht. Ich bin Jurist; damit überhaupt keine Missverständnisse aufkommen. Ich bin jenseits aller Bösgläubigkeit.

Herr Prof. Dr. Floege (RWTH): Also, der Hardliner sagt: Intention To Treat, kein signifikanter Unterschied; da mag ein Trend da sein, aber kein signifikanter Unterschied. Ich selber war an der Leitung dieser Studie beteiligt. Wir haben, ganz unerwartet, eine Baseline-Imbalance von einem Jahr. Die Cinacalcet-Patienten waren im Schnitt ein Jahr älter als die Placebo-Patienten. Ein Jahr Altersunter-

schied bei Dialysepatienten bedeutet 3 Prozent mehr Mortalität. Das versaut Ihnen, um es so zu sagen, jede Statistik. Wenn Sie diesen Altersunterschied herausnehmen, dann haben Sie eine hochsignifikante Reduktion der Mortalität.

Wir haben im Design der Studie einen gravierenden Fehler gemacht, einen 200-Millionen-Dollar-Fehler: Wir haben gesagt, wir korrigieren den Altersunterschied, nachdem wir den primären Endpunkt berichtet haben, nicht vorher. In der SHARP-Studie, ähnliche Größenordnungen bei CKD-Patienten, haben sie vorher korrigiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, das, was wir jetzt in der letzten Stunde hier diskutiert haben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen. Wer macht das? – Herr Michailov, bitte schön.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank noch einmal auch für die heutige Diskussion. Ich meine, wir haben heute sehr viele Themen diskutiert, auch sehr wichtige Themen. Ich hoffe, wir waren in der Lage, tatsächlich noch einmal darzustellen, dass nach unserer Einschätzung die Studie absolut valide durchgeführt wurde. Wir haben sowohl bei der Titration als auch bei der Studiendauer sehr valide Kriterien gewählt und haben tatsächlich eine überlegende PTH-Senkung zeigen können. Diese ist auch aufgrund der zum Beispiel mit EVOLVE dargestellten Evidenzlage aus unserer Sicht patientenrelevant. Tatsächlich ist es so, dass wir natürlich im Rahmen einer klinischen randomisierten Studie zum Beispiel den Therapiereuevorteil nicht unbedingt abwägen können; ihn gibt es aber. Mit Etelcalcetid haben Sie erstmalig die Möglichkeit, tatsächlich auch eine 100-prozentige Adherence zu erreichen, die sich sicherlich auch noch einmal in bessere Outcomes übersetzt. Das ist etwas, wovon wir überzeugt sind.

Vielen Dank noch einmal für die Diskussion. Wir hoffen, dass Sie positiv entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt hier zum Beantworten von Fragen und zur Diskussion zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt hier erörtert worden ist. – Danke schön, dass Sie da waren. Damit ist diese mündliche Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr