

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Patiromer

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2018
von 13:00 Uhr bis 14:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Müller

Herr Neujean

Herr Schleibner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Herr Prof. Dr. von Haehling

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-
forschung e. V. (DGK):**

Frau Prof. Dr. Angermann

Herr PD Dr. Kreusser

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Fliser

Angemeldeter Teilnehmer vom **Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen (HGZ):**

Herr Prof. Dr. Remppis

Angemeldeter Teilnehmer für **Peri Cor AG Kardiologie (Peri Cor):**

Herr Dr. Helms

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS):**

Herr Prof. Dr. Böhm

Angemeldeter Teilnehmer **Einzelstellungnehmer:**

Herr Dr. Placke

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

Frau Melchior

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, frühes Nutzenbewertungsverfahren Patiromer. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni, die wir kennen und zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, dann von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, dann als Kliniker von Frau Dr. Andrea Mitzner, von Herrn Dr. Jens Placke, von Herrn Professor Michael Böhm und von Herrn Professor Andrew Remppis und Herrn Dr. Thomas Helms, dann vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie.

Da wir Wortprotokoll führen, muss ich zunächst für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren. Für Fresenius müssten da sein Herr Dr. Hardt, Herr Dr. Müller, Herr Neujean und Herr Schleibner; gut. Dann müsste da sein Herr Professor Dr. Sauerbruch, der fehlt aber noch; wir hoffen, dass er noch eintrifft, abgemeldet ist er nicht. Dann Herr Professor Dr. von Haehling, den habe ich gesehen; Frau Professor Dr. Angermann ist auch da, ebenso Herr PD Dr. Kreusser von der DGK, dann Herr Professor Dr. Fliser von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Herr Dr. Placke als Einzelstellungnehmer, Herr Professor Böhm vom UKS, Herr Dr. Helms von der Peri Cor Arbeitsgruppe Kardiologie, und dann wieder Herr Rasch und Herr Werner. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Jawohl, ich habe Sie: Herr Professor Remppis vom Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen. Dann haben wir Sie alle. Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, Namen, entsendende Institution, Fachgesellschaft, Firma nennen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend die wesentlichen Punkte darzustellen. Wir sollten uns und müssen uns darüber unterhalten, welche therapeutischen Maßnahmen im Versorgungsalltag zur Senkung des Kaliumspiegels durchgeführt werden. Dann müssen wir darüber sprechen, dass das einzig zugelassene Arzneimittel in der Indikation Hyperkaliämie die Polystyrolsulfonate als Natrium- oder Calciumsalze sind, SPS oder CPS, die in der Studie OPAL-HK explizit verboten waren. Welche Patienten kommen für eine Therapie mit diesen Arzneimitteln infrage? Relativ wichtige Frage jetzt bezogen auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das sind aber nur zwei Punkte von vielen, die selbstverständlich erörtert werden können. Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer? - Herr Neujean.

Herr Neujean (Fresenius): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, verehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit, Ihnen heute im Rahmen des Prozesses der Nutzenbewertung von Patiromer Rede und Antwort stehen zu können. Mein Name ist Pascal Neujean, ich bin Geschäftsführer der Firma Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland und die wiederum ist innerhalb des Vifor Pharmakonzerns mit der Vermarktung von Patiromer in Deutschland betraut. Ich freue mich natürlich, ein sachkundiges Team neben mir zu haben, das möchte ich auch gleich kurz vorstellen: Zu meiner Linken Dr. Werner Müller, unser medizinischer Direktor und gleichzeitig auch Facharzt für Allgemeinmedizin. Herr Dr. Müller ist Ansprechpartner für alle klinischen und spezifischen Fragen rund um Patiromer, zu meiner Rechten Herr Schleibner, Herr Schleibner ist ebenfalls Humanmediziner und verantwortet als unser Medical Manager die wissenschaftliche Begleitung von Patiromer, das heißt, die mit Patiromer zusammenhängenden Studien und alle anderweitig relevanten Studiendaten. Neben Herrn Schleibner sitzt Dr. Thomas Hardt; Herr Dr. Hardt ist unser Leiter Market Access und damit für alle

Fragen rund um Versorgungsrealität und Kosten zuständig. Unser heutiges Ziel ist es, Patiomer und seinen Innovationscharakter noch einmal zu erläutern. Patiomer ist konkret der erste seit mehr als fünfzig Jahren neu zugelassene Kationenaustauscher und unterscheidet sich von den herkömmlichen weltweit im Markt befindlichen Kationenaustauscherharzen vor allem durch eine neuartige Molekülstruktur mit anderer Partikelform und Partikelgröße. Dadurch ergibt sich für die relevanten Patienten sowohl eine bessere Wirksamkeit als auch eine einfachere Anwendung und ein Mehr an Sicherheit. Ganz speziell möchten wir heute auch Hinweisen und Fragen, die sich aus zahlreichen Gesprächen mit Ärzten bzw. Anwendern in den letzten Monaten, aber auch aus dem Stellungnahmeverfahren und der Nutzenbewertung ergeben haben, nachgehen und ergänzend sehr gerne beantworten. Was die Nutzenbewertung von Patiomer betrifft, kommt das IQWiG zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Wir stimmen in vielen Punkten mit der Bewertung des IQWiG überein, kommen allerdings in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens. Die wesentlichen Punkte hierfür möchten wir noch einmal zusammenfassend vorneweg stellen und, sehr geehrter Herr Vorsitzender, wenn Sie erlauben, möchte ich dafür gerne noch das Wort an meinen Kollegen Herrn Schleibner weitergeben.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, lassen Sie mich kurz einen Überblick geben über Patiomer, die Indikation Hyperkaliämie, die wesentlichen therapeutischen Möglichkeiten, und dann werde ich noch einmal auf das Patiomer und die Nutzenbewertung zurückkommen.

Patiomer ist seit dem Jahr 2017 in Europa zugelassen unter dem Handelsnamen Veltassa zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. Die Zulassung beruhte vor allem auf der randomisiert-kontrollierten Studie OPAL-HK, die wir ebenfalls für die frühe Nutzenbewertung herangezogen haben. Zur Indikation Hyperkaliämie: Eine erhöhte Serumkaliumkonzentration ist keine klinische Blickdiagnose, ist auch kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern zunächst einmal ein Laborbefund. Die assoziierten Symptome sind inkonstant und sind unspezifisch beschrieben, sind Kribbelgefühle in den Extremitäten, Müdigkeit. Hyperkaliämie ist aber auf jeden Fall ein Alarmsignal und ein Warnzeichen, denn unkontrollierte Hyperkaliämie kann zu Störungen des Herzrhythmus bis zum Herzstillstand führen, das heißt, Hyperkaliämie erfordert in jedem Fall Kontrolle, Abklärung und Therapie. Die Leitlinien geben die Therapiemöglichkeiten der Hyperkaliämie vor, und die Leitlinien betonen auch, dass fallweise vom behandelnden Team entschieden werden muss, wie der Kaliumspiegel gesenkt werden kann. Fraglos ist bei schwerer Hyperkaliämie eine stationäre Behandlung der Patienten zur notfallmäßigen Therapie und zur Überwachung unumgänglich. Hyperkaliämie tritt häufig bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz auf. Diese Patienten werden bevorzugt mit einer bestimmten Medikamentengruppe behandelt, mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, abgekürzt RAAS. Diese Medikamente ihrerseits haben das Potenzial, den Kaliumstoffwechsel im Körper zu verschieben, deshalb gilt für diese Patienten in besonderem Maße Kontrolle der Kaliumwerte und gegebenenfalls Therapie. Lassen Sie mich an dieser Stelle darauf hinweisen in Richtung Hyperkaliämie, dass Patiomer die Notfallbehandlung der lebensbedrohlichen Hyperkaliämie nicht ersetzen soll; so steht es auch in der Fachinformation. Bei anhaltender Störung der Nierenfunktion kommt es zur chronischen Hyperkaliämie, da die Kaliumausscheidung durch die Nieren dann beeinträchtigt ist. Die medizinische Behandlung dieser Patienten ist oftmals erschwert oder verzögert. Ein Beispiel: Mit einem Kalium von 6 besteht keine Narkosefähigkeit, das heißt, invasive Diagnostik, operative Therapie können nicht oder nur verzögert durchgeführt werden, das natürlich zum Nachteil der Patienten, und deshalb ist Langzeitbehandlung vonnöten, um die Versorgung dieser Patienten zu optimieren, um schwerwiegenden Komplikationen, Rhythmusstörungen, Herzstillstand vorzubeugen und um wiederholte Notfallbehandlungen und Hospitalisierungen abzuwenden.

Welche Möglichkeiten gibt es zur Langzeitbehandlung der chronischen Hyperkaliämie? Die sind eingeschränkt. Die Reduktion der Kaliumzufuhr durch Diätbeschränkungen wird als nicht ausreichend dargestellt; wir wissen auch, dass es schwierig ist, eine Diät über längere Zeiträume einzuhalten. Die Gabe von harntreibenden Medikamenten, Schleifendiuretika, kann die Urinausscheidung erhöhen und die Kaliumausscheidung steigern; wir wissen, dass diese Medikamente nicht immer verträglich und nicht immer wirksam sind. Gleichzeitig ist das behandelnde Team immer aufgefordert, die Begleitmedikation im Auge zu behalten und abzuklären, ob man durch Revision der Begleitmedikation eine Verbesserung der Hyperkaliämie erzielen kann. Relativ leicht ist das bei zum Beispiel Antirheumatika, schwierig und kritisch wird es bei den schon genannten RAASi-Inhibitoren, da diese Medikamente als leitlinienkonforme Therapeutika der ersten Wahl bei Herzinsuffizienz und auch bei Niereninsuffizienz verabreicht werden, ohne diese Medikamente verschlechtert sich die Prognose der Patienten.

Wenn Diät und Medikamentenanpassung nicht ausreichend sind, kann die Hyperkaliämie auch durch die Gabe von Polystyrolsulfonaten therapiert werden; Sie haben das ja einleitend angesprochen. Zur medikamentösen Therapie zugelassen sind die Polystyrolsulfonate, kurz SPS und CPS, allerdings mit strengen Auflagen. Tägliche Laborkontrollen sind vorgeschrieben, dazu muss der Patient täglich die Arztpraxis oder das Labor aufsuchen. Die Therapieentscheidung „Behandlung mit SPS/CPS“ muss täglich neu getroffen werden. SPS muss bei einem Kaliumwert von < 5 abgesetzt werden. Die Fachinformation und auch die wissenschaftliche Literatur weisen auf Nebenwirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen, nämlich Nekrosen des Magen-Darm-Traktes, hin. Die Patienten müssen während der Therapie dauerhaft überwacht werden, und jedem Hinweis auf Veränderungen des Gastrointestinalsystems muss nachgegangen werden. Polystyrolsulfonate sind als Medikament zur dauerhaften Sicherung einer Normokaliämie also nur bedingt geeignet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine chronische Hyperkaliämie sicher und dauerhaft behandelt werden muss, die Möglichkeiten einer dauerhaften Behandlung jedoch eingeschränkt sind, das heißt, es besteht ein Bedarf nach Kaliumsenkern, die eine zuverlässige, sichere und patientenverträgliche Langzeitanwendung ermöglichen, ohne dass täglich der Kaliumspiegel kontrolliert werden muss. Dieser neue Therapieansatz wird mit Patiromer beschritten. Wir haben anhand der vorgelegten Studien AMETHYST und OPAL gezeigt, dass mit Patiromer erstmals die Möglichkeit einer zuverlässigen, sicheren und verträglichen Langzeitanwendung besteht. Das Therapieprinzip ist bekannt, eine unzureichende Kaliumausscheidung durch die Nieren wird kompensiert durch Bindung im Darm und enterale Kaliumausscheidung. Neu und anders bei Patiromer ist ein neues Molekül, die Größe und Form der Partikel ist neu, die Dosierung ist neu, und wir verfügen erstmals über prospektiv erhobene Daten einschließlich Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit des Produktes. Patienten mit chronisch rezidivierender Hyperkaliämie haben einen Bedarf nach sicherer Langzeittherapie und wurden deshalb als Patientengruppe für die klinischen Entwicklungsstudien der Phasen II und III gewählt. Sie kennen diese Studien, wir haben sie im Dossier vorgestellt: die Studie AMETHYST, eine Phase-II-Dosisfindungsstudie über zwölf Monate, und die Studie OPAL, eine randomisierte und kontrollierte Studie mit einer Gesamtdauer von zwölf Wochen. Die Studie AMETHYST zeigte, dass bei Patienten mit chronischer Hyperkaliämie durch Gabe von Patiromer innerhalb weniger Tage eine anhaltende Normokaliämie erreicht wurde. Die Studie zeigte auch, dass Patiromer in der täglichen Anwendung, Dauertherapie über zwölf Monate, effektiv und sicher ist. Die Ergebnisse einer Zwischenauswertung dienten der Dosisfestlegung für die nachfolgende Studie OPAL. In der Studie OPAL konnten wir im randomisierten Anteil zeigen, dass bei Medikation mit Patiromer Normokaliämie bestand und eine bestehende Therapie mit RAASi-Inhibitoren fortgeführt werden konnte. Im Vergleichsarm, in dem die Patienten zusätzlich zur patientenindividuellen Therapie ein Placebo erhielten, traten

erneut bei mehr als der Hälfte der Patienten Hyperkaliämien auf. Diese Hyperkaliämien wurden durch Intervention wie Gabe von Schleifendiuretika, Modifikation der Medikation nicht befriedigend kontrolliert.

Es wurde also in Studien gezeigt, dass durch Patiromer eine chronische Hyperkaliämie gut und sicher behandelt werden kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patiromer die leitliniengerechte Dauertherapie herz- und niereninsuffizienter Patienten mit RAASi-Inhibitoren ermöglicht. Wir sind uns der Limitierungen der vorgelegten Evidenz bewusst. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar und die Aussagesicherheit ist begrenzt. Wir sehen aber – das wird uns auch durch die Behandlungsroutine berichtet –, dass Patiromer eine sehr gute Akzeptanz hat durch den Wegfall der täglichen Laborkontrollen, die – das sei angemerkt – natürlich auch einen enormen psychischen Stress für die Patienten bedeuten. Patiromer weist eine gute Verträglichkeit auf, eine geringe Zahl von Nebenwirkungen und keine Bedenken wegen des Auftretens von Darmnekrosen. In der Summe besteht ein deutlicher Vorteil für die Patienten durch die Anwendung von Patiromer als Therapie der Hyperkaliämie. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese heutige Anhörung möchten wir gern nutzen, um die Wertigkeit und die Bedeutung der Befunde darzulegen und zu diskutieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich möchte anschließen mit der ersten Frage an das, was Sie gerade gesagt haben. Die Frage richtet sich an die Kliniker. Das IQWiG hat ja gesagt, dass die zVT nicht umgesetzt wurde; Sie haben gerade dargestellt, dass im Rahmen der Zulassungsstudie, die ja Placebo-kontrolliert war, die zVT zumindest bedingt umgesetzt worden sei, weil eben eine Optimierung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen vor Einchluss in die Studie erfolgt sei, Anpassung der RAASi-Therapie und Gabe von kaliumsenkenden Diuretika erfolgt sei. Des Weiteren sei eine Ernährungsumstellung und Beratung bei jedem Termin erfolgt, die Gabe des Austauschharzes SPS sei für den Vergleichsarm nicht klinisch angemessen; das ist das, was wir gehört haben. Da ist aber doch die Frage, die sich mir stellt, wenn ich jetzt beurteilen muss, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt worden, wir haben hier eine rein Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie: Ist da im Einzelfall – das kann ja eigentlich nicht der Fall sein – eben dann eine Abwägungsentscheidung getroffen worden, lagen jetzt Kontraindikationen für die von Ihnen sicherlich zu Recht als in manchen Fällen kritisch beschriebene RAAS-Inhibitoren oder für SPS und CSP vor? Das wird auch in den Stellungnahmen der Kliniker so ein bisschen deutlich, indem dort geschrieben wird, dass Patiromer zumindest die Möglichkeit zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer RAAS-Inhibitortherapie in wirksamer Dosierung ermögliche, aktuell aber hier wegen des Risikos von Hyperkaliämien in vielen Fällen eben nur eine unterdosierte Anwendung erfolgt - das ist ja auch alles richtig, mag ja auch so sein, aber die Frage ist: Ist das hier irgendwie dokumentiert, ist das hier sauber abgeschichtet worden? Sie verweisen auf die weitreichenden Konsequenzen für die Langzeitprognosen von Patienten, für mich ist die entscheidende Frage, und die stelle ich jetzt an die Kliniker: Wenn das im Einzelfall jetzt im Rahmen einer nachgelagerten Studie patientenindividuell dokumentiert worden wäre, „für den kommt eine RAAS-Inhibitortherapie nicht infrage, für den kommt etwas anderes nicht infrage“, so dass man hier sagt, da ist man am Ende der Kette und muss jetzt patientenindividuell hier in die Wirkstoffklasse umswitchen, dann wäre das für mich nachvollziehbar. Aber das gab es ja bei der Zulassungsstudie nicht. Da haben wir Placebo versus den in Rede stehenden Vergleichsarm gehabt, und da möchte ich gern von den Klinikern, soweit Sie sich dazu einlassen möchten, wissen: Wie hätte man so eine Abschichtung hinbekommen können, oder ist das im Rahmen der Zulassungsstudie erfolgt? Nach meiner Wahrnehmung nicht, weil da wirklich nur Placebo als weitere Medikamentengabe in Betracht kam und der Hinweis auf Ernährungsumstellung – das ist ja selbst gesagt worden von Ihnen, das halten die Leute nicht durch –, das ist alles ein bisschen schwie-

rig. Das macht es für mich ein bisschen komplex. Dann Studiendauer, für mich auch ein wichtiger Punkt. Wir sagen normalerweise bei chronischen Erkrankungen 24 Wochen; alles, was drunter ist, ist hübsch, bringt uns vielleicht auch der Wahrheit näher, ist aber doch hochproblematisch, um daraus eine Nutzenbewertung abzuleiten. Da hätte ich gerne auch von den Klinikern eine Aussage, wenn Sie das tun möchten. Wer möchte? Keiner? Dann fangen wir an, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (UKS): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es um zwei Punkte hier. Das eine ist die Nichtverwendung einer Therapie, und das zweite ist, was Sie als „Abschichtung“ sagten, die Dokumentation der Herzinsuffizienz begleitenden – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wieso eben eine Alternativtherapie nicht in Betracht kam.

Die notwendige Therapie mit RAAS-Inhibitoren ist gut dokumentiert in der RAAS-Inhibitions-Studie, was RAAS-Inhibitoren angeht und mineralokortikoide Antagonisten. Unter Patiromer haben doppelt so viele Patienten diese Therapie vertragen, also unter kontrollierten Bedingungen. Also dieser Punkt ist dokumentiert in Studien wie OPAL und anderen. Das zweite ist die Vergleichstherapie. Es gibt aus meiner Sicht als Kliniker keine Vergleichstherapie; SPS und so Dinge habe ich persönlich nur akut eingesetzt unter Inkaufnahme vieler Nebenwirkungen und eines lebensbedrohlichen Ileus. Das Internet ist voll von den Darmperforationen, das ist kein abstraktes Problem, das heißt, die Behandlungsintensität in den Herzinsuffizienten-Kollektiven ist so niedrig, dass es gar keine verlässlichen Zahlen gibt, weil jeder Kliniker davor abschrecken würde, es auf Dauer zu nehmen, und auch eine Therapie über diese Wochen wäre nicht möglich gewesen. Also aus meiner Sicht, in meinen Situationen gibt es zwei Dinge. Erstens, ich muss eine Studie designen, und zweitens, ich sitze in einer Ethikkommission. Punkt eins: Im Design einer Studie so eine Vergleichstherapie zu initiieren würde zu so vielen Therapieabbrüchen führen, dass die Studie schon in der Planung ad absurdum geführt werden würde. Das Zweite ist: Als Mitglied einer Ethikkommission würde ich dem wahrscheinlich nicht zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Böhm. – Herr Professor von Haehling bitte und dann hat Herr Helms – – Sie hatten sich auch gemeldet? Sie hatten jedenfalls genickt, dann sind Sie der Nächste. – Herr von Haehling bitte.

Herr Prof. Dr. von Haehling (DGIM): Ich kann Herrn Professor Böhm da nur zustimmen an der Stelle, dass es keine vergleichbare Therapie gibt, weil es gerade auch für die natriumhaltigen Kationenaustauschharze so ist, dass man gerade bei den Herzinsuffizienten große Schwierigkeiten hat, sie einzusetzen, weil es zu einer Verschiebung des Wasserhaushaltes kommen kann. Dazu kommt, dass die Studien, die Zulassungsstudien für das SPS zum Beispiel, im Schnitt nur zwischen einem bzw. sieben Tagen Dauer waren, das heißt, es gibt keine Langzeitdaten. Auch ich habe dieses Resonium, um das es hier ja im Wesentlichen geht, äußerst selten eingesetzt und habe es wenn, dann eben tatsächlich nur über wenige Tage eingesetzt, weil man die Risiken kennt und weil es tatsächlich gerade in der Herzinsuffizienz praktisch keine Sicherheitsdaten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Dr. Helms und dann Frau Professor Angermann.

Herr Dr. Helms: Ich wollte nur noch einmal ergänzend sagen zu dem, was Professor Böhm Ihnen mitgeteilt hat: Es erlaubt uns, eben eine leitlinienkonforme RAASi-Therapie beizubehalten, weil häufig Medikationen wie Aldactone und andere Substanzen reduziert oder abgesetzt werden müssten. Das ist bei diesem Medikament ein extremer Vorteil für uns als Behandler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als Nächste Frau Professor Angermann.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGK): Danke, dass ich hier für die Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung sprechen darf. Ich bin Kardiologin und Herzinsuffizienzspezialistin und habe vielleicht aus diesem Hintergrund eine besondere Perspektive. Ich wollte noch einmal den Punkt hier zur Diskussion bringen, dass es, etwas anders als im Dossier bzw. der Dossierbewertung dargestellt, sich bei der chronischen Hyperkaliämie ebenso wie bei der akuten Hyperkaliämie um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handelt, was unsere Möglichkeiten beim Studiendesign auch einschränkt. Wir müssen einfach sicherstellen, dass diese Patienten gut kontrolliert und sicher therapiert werden. Das bedeutet, dass wir bestimmte Patienten, also Patienten mit schwerer Hyperkaliämie, Werte über 5,5 Millimol pro Liter, überhaupt in solche Studien nicht gerne einschließen würden. Man setzt solche Patienten in einem lebensbedrohlichen oder potenziell lebensbedrohlichen Zustand auch nicht gern dem Risiko aus, eine unsichere Diätberatung und Therapie oder mit Nebenwirkungen behaftete Therapie zu erhalten. Noch sind solche älteren, oftmals gehbehinderten alleinstehenden und immobilen Patienten gut in der Lage, zu täglichen Kaliumkontrollen in Praxen aufzuschlagen. Es gibt ja leider noch keine Point-of-Care-Bestimmungen von Kalium und Natrium. Solche Dinge sind aber in der Entwicklung; das ist interessant, es wird auch diese Art der Therapie sehr beeinflussen und die Kosten, die dafür entstehen. Aber diese Patienten brauchen eine durch Evidenz gesicherte sichere Therapie, sodass wir vonseiten der DGK eigentlich gerne zur Diskussion stellen wollen, dass auch Kaliumspiegel, Hyperkaliämie, per se ein patientenrelevanter Endpunkt ist und dass die Senkung durch die Studienlage, anders als die Effekte auf klinische Endpunkte wie Tod und Hospitalisierung, eigentlich recht gut und überzeugend dargelegt sind, sodass wir auch aus Sicht der DGK für einen nicht bestimmbareren Zusatznutzen plädieren würden. Tatsächlich würden wir andererseits aber auch mehr Wissen darüber, in welcher Schichtung solche Therapien dann im Einzelfall erfolgen, gerne haben und daher eben eigentlich auch darum bitten, diesen limitierten Zusatznutzen einerseits zu gewähren, andererseits aber auch systematische Dokumentation der Therapieverläufe anmahnen, sodass wir über die Therapieintensität, Effekte, dauerhafte Wirkungen, eventuell auch Nebenwirkungen, noch mehr Daten und auch an größeren Kollektiven gewinnen können.

Einen letzten Punkt wollte ich gerne gleich hier auch anschließen. Der betrifft letztlich die Kosten der Hyperkaliämie. In der Dossierbewertung gibt es ja einen Kostenabschnitt, und aus Balancegründen würde ich eigentlich sehr begrüßen und dafür plädieren, dass man auch die Kosten der Hyperkaliämie per se, gemessen in Krankenhausaufnahmen wegen Hyperkaliämien und Todesfällen, die aus diesem Grund eintreten, in diese Kostenrechnung mit einbezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Angermann. Zum letzten Punkt will ich nur sagen: Wir machen – ich sage: Gott sei Dank – hier an der Stelle üblicherweise keine Kosten-Nutzen-Bewertung und keine gesundheitsökonomische Bewertung dergestalt, dass wir Langzeitbetrachtungen, die wir ja bei vielen anderen Erkrankungen auch haben, Hospitalisierungen, etc. pp., in die Bewertung mit einbeziehen. Sie haben für eine Nachbeobachtung, um den Evidenzkörper zu vergrößern, und, damit verbunden, für eine Befristung sich ausgesprochen, damit man nach zwei oder drei Jahren schauen kann: Wie bildet sich das in der Versorgungspraxis auch in der Realität ab? Herr Remppis dazu? – Ja.

Herr Prof. Dr. Remppis (HGZ): Wir haben es hier mit Erkrankungen zu tun, die eine sehr, sehr hohe Mortalität haben. Gerade die Herzinsuffizienz und die Niereninsuffizienz in Kombination, zudem noch mit Diabetes sehr häufig gemeinsam auftretend, haben eine Mortalität, die schlimmer noch ist als neoplastische Erkrankungen, als Tumorerkrankungen, und in der täglichen Routine wie wir sie auch in der Entwicklung großer Herzinsuffizienzregister in Deutschland erlebt haben, die wir selber mit aufgebaut haben, stehen wir täglich einer Versorgungslücke gegenüber. Wir wissen aus großen Studien, dass maximal 30 Prozent der Patienten leitliniengerecht aufdosiert werden mit den Medikamenten,

die das Leben verlängern. Bis zu 15 Prozent der Patienten haben überhaupt keine Therapie. Das ist sehr, sehr häufig geschuldet eben gerade der Tatsache der Hyperkaliämie, und wir benötigen gerade ... (akustisch unverständlich) wegen dieser Medikamente, dieser lebensrettenden Medikamente eine gesicherte Langzeittherapie, um die Hyperkaliämie als solche zu verhindern. Jetzt kommt noch etwas dazu: Aus der täglichen Routine ist im Allgemeinen der Kardiologe immer noch dazu angetan, hohes Kalium zu haben oder zu glauben, die kardiologische Katastrophe, der Rhythmustod, würde dadurch zurückgedrängt. Wir wissen jetzt aus verschiedensten Studien, dass wir einen sehr engen Bereich haben für Kalium, in dem wir optimal agieren können. Der ist so eng gefasst, dass wir den im Grunde genommen in der Routine ständig überlaufen. Wir müssen uns aber von den großen Studien auch vorhalten lassen, dass bereits bei leichter, moderater Hyperkaliämie bereits die Mortalitätskurve ansteigt. Wer da wo die Grenze ziehen mag, das sollen Statistiker entscheiden, aber wir sind täglich eigentlich schon über das normale Maß hinaus, haben uns daran gewöhnt. Wenn man sich die Daten angeguckt, darf man das eigentlich nicht tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis und für diese Darstellung. – Frau Wieseler und Herr Heckemann.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde vielleicht noch einmal kurz auf Ihr Statement zurückkommen, dass wir die Studie nicht anerkannt haben, weil vielleicht nicht bei allen Patienten diese Polystyrole eingesetzt wurden. Sie haben beschrieben, dass eine solche Studienplanung nicht möglich wäre und es auch nicht möglich wäre, eine solche Studie durch eine Ethikkommission zu bekommen. Das war überhaupt nicht die Anforderung, die wir an eine Studie oder an eine Umsetzung der zVT gehabt hätten. Die zVT des G-BA ist ja eben genau diese patientenindividuelle Anpassung des gesamten Therapieumfelds, das in diese Hyperkaliämie hineinwirkt, und eben nicht die Behandlung aller Patienten mit zum Beispiel den zugelassenen Polystyrolen. Genau diese patientenindividuelle Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten haben wir nicht gesehen in der Studie. Sie haben beschrieben, die Therapie der Patienten sei vor der Studie optimiert worden in Bezug auf das Problem Hyperkaliämie. Das sehen wir in Ihrem Protokoll nicht. Also das Protokoll beschreibt genau nicht, dass die Patienten – damit meine ich jetzt alle Medikamente, die in diesen Komplex hineinwirken, dass die angepasst oder optimiert werden sollten vor der Studie, was ja vielleicht auch gar nicht möglich ist, weil Sie eigentlich ja eine Reaktion auf die akute Situation benötigen. Also, Sie haben vor der Studie keine Optimierung in Bezug auf das Problem, dazu kommt, dass Sie in der Studie außer bei den RAASi-Inhibitoren keine Anpassung der Begleitmedikation erlaubt haben. Sie haben vielmehr explizit darauf hingewiesen, dass die andere Therapie stabil gehalten werden sollte, zum Beispiel Betablocker. Auch so etwas wirkt der patientenindividuellen notwendigen Anpassung entgegen. Aus diesen Gründen haben wir die zVT des G-BA als „nicht umgesetzt“ angesehen, und nicht, weil nicht jeder Patient die Polystyrole bekommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie das kommentieren? – Herr Schleibner, bitte.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir waren und wir sind der Meinung, dass in der kontrollierten Studie OPAL die zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend umgesetzt wurde. Dazu kurz zu Ihren aufgeführten Punkten. Das Studienprotokoll schrieb vor, dass die Patienten hinsichtlich Grunderkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, gut eingestellt sein mussten. Das Studienprotokoll erlaubte oder schrieb vor, die Diätberatung als obligates Mittel. Bei der Begleitmedikation macht das Studienprotokoll zwei Aussagen. Einmal im Sinn der Auswertbarkeit die Begleitmedikation nach Möglichkeit konstant zu halten, gleichzeitig aber auch patientenindividuell nach medizinischer Notwendigkeit die Begleitmedikation zu modifizieren, das heißt, Schleifendiuretika ansetzen, Dosis erhöhen, RAASi-Medikation in der Dosis modifizieren bis absetzen. In der Summe glauben wir, dass die Begleitmedikation und die anderen Maßnahmen der zVT gut abgebildet sind.

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

Herr Dr. Heckemann: Ich hätte da noch eine ein bisschen theoretischere Frage: Es gibt ja von diesem Medikament drei verschiedene Dosierungen, kann man damit, also mit der höchsten Dosierung, jede Hyperkaliämie in den Griff bekommen, also in den Normbereich, den man haben will? Das wäre die erste Frage, die zweite wäre: Es gibt ja offensichtlich ein wesentlich geringeres Hypokaliämierisiko als bei Resonium, und da wäre für mich einfach die chemische Erklärung dafür, warum das so ist, schon noch einmal interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Die Dosierung wurde angesprochen. Die Studien AMETHYST und OPAL wurden einer Nachauswertung unterzogen im Rahmen der Medikamentenzulassung. Dabei wurde festgestellt, dass eine Tagesdosis von 8,4 Gramm die wirksamste Dosis darstellt in dem Sinn, dass bei dieser Dosierung eine Wirksamkeit nachweisbar ist. Die Zulassung lässt uns dann einen Korridor zwischen 8,4 und 25,2 Gramm, sodass patientenindividuell im Bedarfsfall eine Aufdosierung möglich ist. Für Ihre zweite Frage erlaube ich mir, an meinen Kollegen Dr. Thomas Hardt weiterzuleiten.

Herr Dr. Thomas Hardt (Fresenius): Zu Ihrer Frage des geringeren Hypokaliämierisikos. Die Ursache ist, dass Patiomer eben nicht hochspezifisch wirkt und nicht hochselektiv, sodass mit nachlassender Kaliumkonzentration im Darmvolumen auch die Menge an Kalium, die entfernt wird, sinkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Die erste Frage war jetzt noch nicht beantwortet. Sie hatten ja nur gesagt, die Wirkung, Dosiswirkungsbeziehung lässt dann nach bei einer höheren Dosierung, bei der dreifachen; aber meine Frage war, ob man jede Hyperkaliämie damit in den Normalbereich bekommt. Die Antwort hatte ich jetzt noch nicht gehört.

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

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wie gesagt, die Therapie wird in jedem Fall patientenindividuell gestaltet. Wir können dokumentieren, dass wir im Einzelfall durch sozusagen Auftitration befriedigende Behandlungsergebnisse erzielen. Wir können Ihnen aber nicht garantieren, dass in jedem Fall ein Patient durch Patiomer normokaliämisch wird. In diesem Fall gibt es andere Therapiemöglichkeiten, und die muss man dementsprechend auch nutzen.

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

Herr Lack: Dann habe ich hier noch eine Frage. Die Studie war doch aber so aufgebaut, dass nur in den ersten vier Wochen Patiomer eingesetzt wurde, und nur die Patienten, die damit in den Zielbereich kamen in den ersten vier Wochen oder ausreichend angesprochen haben, wurden dann fortgeführt, und das waren doch weniger als die Hälfte der Patienten, mit denen die Studie fortgeführt wurde in dem randomisierten Teil, in Teil B. Das heißt also, in vier Wochen erreichen Sie bei mehr als der Hälfte der Patienten eben nicht diesen Normbereich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Es ist tatsächlich so, dass der angestrebte Normbereich bei der Mehrzahl der Patienten, nicht bei der Hälfte, sondern bei der Mehrzahl der Patienten erreicht wurde und dass protokollkonform dann eine Selektion der Patienten vorgenommen wurde, die in den randomisierten Bereich eintraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Remppis nein, Herr Lack wird gleich noch einmal nachfragen, nehme ich an, – Herr Remppis, aber jetzt zunächst noch einmal Herr Lack und danach Herr Korst.

Herr Lack: Wenn ich das jetzt gerade richtig verstanden habe, sind also ungefähr 60 Prozent nicht in den Normbereich gekommen; Sie sagen ja auch, mehr als die Hälfte, die Mehrzahl, das ist ja richtig, und nur mit denen haben Sie die Behandlung fortgeführt. Ist das denn zeitabhängig? Würden die 60 Prozent oder die im weiteren Verlauf der Studie Ausgeschlossenen irgendwann auch noch einmal in den Normbereich kommen? Mir erschließt sich jetzt nicht so richtig die Rationale, warum man die Studie nur mit einem Teil der Patienten fortführt, warum nur mit denen, die in den Normbereich kommen, und die anderen lässt man dann außen vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir haben hier einen Streitpunkt um die 60 Prozent, die Sie postulieren. Nur tatsächlich ist es so, dass durch die Gabe von Patiromer 90 Prozent der Patienten in den gewünschten Kaliumbereich kamen. Das Protokoll machte Vorschriften. Die Vorschriften waren in Absprache mit regulatorischen Behörden, dass nicht alle diese Patienten in den randomisierten Bereich herübergenommen werden sollten oder durften. Aber tatsächlich ist es so, dass durch Gabe von Patiromer die große Mehrzahl der Patienten normokaliämisch wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da muss ich jetzt doch nachfragen. Also entweder hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung hier fehlerhafte Angaben gemacht oder Sie. Mir erschließt sich aus den zugrundeliegenden Daten, die ich habe, dass bei annähernd 60 Prozent der Patienten der Kaliumspiegel nicht zwischen den 3,8 und 5,1 Millimol-Prozentbereich lag und deswegen die Patienten nicht in die B-Phase eintraten. Welche denn von Ihnen, von den regulatorischen Behörden gemachten Absprachen oder Kriterien gab es denn, die Patienten nicht in B zu lassen, wenn es denn nicht der Kaliumwert war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Die regulatorischen Behörden haben die sozusagen Auflage erteilt, dass nur Patienten, die mit einem Kaliumwert von $> 5,5$ in die Studie eintreten in die Phase B kommen. Das war der wesentliche Grund, warum in der randomisierten Phase eben nur 60 Prozent der Patienten drin sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Verstehe ich nicht mehr.

Herr Prof. Dr. Remppis: Aber noch einmal: 90 Prozent kommen in den Normbereich, ja? 90 Prozent kommen in den Normbereich. Aber jetzt sprechen Sie davon, im Teil B waren nur die, die über 5,5 waren?

(Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Initial.)

– Ach, initial. Warum hat man die anderen dann überhaupt eingeschlossen, wenn die gar keine Chance hatten, in Teil B zu kommen? Oder gab es da noch einmal zwischendurch eine Absprache mit der Zulassungsbehörde? Aber die hätten doch gar keine Chance, mit einem anderen Ausgangswert in den Teil B zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir kommen gerne zu gegebener Zeit– –

Herr Dr. Müller (Fresenius): Dazu möchte ich vielleicht etwas sagen. Diese Studien, OPAL, sind natürlich mit einem ganz anderen Hintergrund aufgesetzt worden, wir können diese Daten gerne nach-

reichen, was die genauere Rationale der Einschlüsse in die Phase A, Phase, B war. Auf Ihre Frage – das war ja der Trigger von Ihnen, Herr Heckemann – bezüglich der Dosierung 8,4 Gramm können alle Hyperkaliämien mit dieser Auftitration bis zu 25,2 Milligramm therapiert werden: Da vielleicht einfach die historischen Daten, die wir jetzt in den USA seit zwei Jahren am Markt sehen. Meines Wissens bekommen dort 85 Prozent der Patienten mit diagnostizierter Hyperkaliämie die 8,4-Dosierung und nur ein sehr, sehr geringer Prozentsatz muss auftitriert werden, um egal welche Hyperkaliämie in den Griff zu bekommen. Bezüglich der Studiendaten: Wie gesagt, da können wir diese Frage von Ihnen gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Remppis und Herrn Korst.

Herr Prof. Dr. Remppis (HGZ): Es gab vorher noch die Frage nach einem theoretischen Grund, warum Hypokaliämien nicht drohen unter der Therapie. Die Regulation des Kaliumhaushaltes im Körper ist deutlich komplexer, als man sich das so vorstellt, und es wird nicht nur über die Niere das Kalium eliminiert. Man weiß, dass gerade bei kranken Patienten mit Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes usw. aufgrund erhöhter Kaliumwerte Ersatzausfuhrmechanismen in Gang treten; so ein ganz wichtiger Ausfuhrmechanismus führt über den Darm. Der wird deutlich hochgefahren, gerade für Nephrologen ist interessant, dass es über den Darm vermehrt über die Expression von Kaliumpumpen zu einer weiteren Ausscheidung von Kalium kommt. Das ist sehr gut vorstellbar, dass, wenn wir das Kalium senken, dieser Druck auf diese Ersatzausfuhr nachlässt und das sozusagen langsam zurückgeht, und wir somit eine sanfte Landung in den Kaliumbereich bekommen. Das also, weil es vorhin eine Frage zum theoretischen Verlauf der Kaliumkurven gab. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war die zweite Frage von Herrn Heckemann. – Jetzt hat sich Herr von Haehling gemeldet. Herr Professor von Haehling, bitte.

Herr Prof. Dr. von Haehling (DGIM): Ich wollte aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin auch noch einmal betonen, wie extrem wichtig tatsächlich die Auftitration für die herzinsuffizienten Patienten von dem Spironolacton und damit dem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten ist, die als Nebeneffekt in der Zulassungsstudie in 5 bis 25 Prozent zu Hyperkaliämie geführt haben. Aber diese Substanzen wiederum führen zu einer bis zu 25-prozentigen Reduktion des relativen Risikos zu sterben. Man kann die Bedeutung dieser Substanzen wirklich nicht überbewerten. Leider ist die Therapie häufig mit einer Hyperkaliämie, die, – das haben wir ja bereits gehört – in vielen Fällen als durchaus lebensbedrohlich anzusehen ist, assoziiert. Ich wollte nur noch einmal die Bedeutung der verschiedenen RAASi-Inhibitoren für die Therapie herausstellen.

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

Herr Korst: Ich habe noch eine Frage zum Studiendesign. Aus der EMA-Studie bzw. dem EMA-Zulassungsdokument oder aus der OPAL-Studie geht hervor, dass die Patientengruppen „chronische Nierenerkrankung im Stadium V, die nicht an der Dialyse sind“, aber auch „chronische Nierenerkrankung im Stadium V, die an der Dialyse sind“, sehr stark unterrepräsentiert waren, also zumindest wird bei der Zusammenfassung davon gesprochen, dass nur begrenzte klinische oder halt keine Daten vorliegen für Dialysepatienten, gut, Kinder, ist klar, aber auch Patienten mit terminaler Nierenerkrankung. Dann ist auch unklar, wie halt die Langzeitsituation aussieht, wobei, wie gesagt, ich noch sagen muss: Bei Dialysepatienten spielt das Thema natürlich schon eine große Rolle und es wäre auch schon wünschenswert, wenn neben der Ernährungsberatung eine weitere Möglichkeit wäre. Aber gerade für diese Patientengruppe gibt es da keine belastbaren Daten. Oder gibt es mittlerweile mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? Ja, Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Im Rahmen der Studienplanung, die unter Zulassungsaspekten durchgeführt wurde, kam man damals überein, dialysepflichtige Patienten nicht in die Studie aufzunehmen, um ein möglichst greifbar homogenes Patientengut zu erzielen. Sie haben Recht, bei Dialysepatienten gibt es auch diese Fragestellung. Die Fragestellung, wie man mit Patiromer bei Dialysepatienten therapeutisch eingreifen kann, wird durch diese Studie nicht beantwortet.

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

Frau Dr. Wieseler: Sie haben in Ihrem Dossier ja beschrieben, dass Sie eine Langzeitstudie begonnen haben oder planen – das ist mir nicht ganz klar –, eine RCT mit patientenrelevanten Endpunkten gegen die zVT des G-BA. Sie sprechen da von Endpunkten wie Arrhythmien, Mortalität und Hospitalisierung; das ist ja sicherlich etwas, was interessant ist. Können Sie absehen, wann diese Studie abgeschlossen sein wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Dr. Müller (Fresenius): Das möchte ich ganz gern beantworten. Wesentlich der Limitierungen der Studiendaten, die wir im Dossier eingereicht haben, haben wir natürlich, sobald wir vor circa 15 Monaten mit in die Verantwortung kamen nach Kauf dieses Produktes dieser Firma in den USA, alles daran gesetzt, die zweckmäßige Vergleichstherapie im Early Advice mit dem G-BA in jede Studienplanung mit aufzunehmen, die zu diesem Produkt fortgeführt wird. Wir wissen momentan für diese DIAMOND-Studie, – die ist noch in der Planungsphase, in der Diskussion –, das ist eine aus der Expertengruppe aus den USA getriebene Studie zusammen mit unserem Headquarter in Zürich. Es wird Studienzentren in Deutschland geben, also wir haben hier sofort genau die zweckmäßige Vergleichstherapie mit genau den Punkten, die Sie beschrieben haben, also auch longitudinale Dokumentation der entsprechenden Anpassung von Ernährung, von Medikamenten, definitiv kein Ausschluss von SPS, also auch SPS in dem Basket der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufrechtzuerhalten; das haben wir alles eingebracht. Die Studie ist wie gesagt in Planung, und sobald wir mehr darüber wissen, sobald wir Details haben, möchten wir dazu natürlich sehr, sehr gerne mit dem G-BA in eine entsprechende Diskussion gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Fliser und dann Frau Angermann.

Herr Prof. Dr. Fliser (DGfN): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, ich sitze hier für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und möchte ein bisschen zurück auf die Frage kommen, wie der Versorgungsalltag von Patienten mit präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz aussieht. Wir haben das Glück, dass wir seit diesem Jahr zum ersten Mal zuverlässige und verlässliche Daten haben zu diversen Aspekten der präterminalen Niereninsuffizienz aus der DOPPP-Studie. Lassen Sie mich ganz kurz sagen, was das ist. Das ist eine weltweite Studie, in der mittlerweile 14 000 Patienten beobachtet werden. Sie ist prospektiv, sie ist sehr streng randomisiert, und zwar werden in allen Ländern – das sind die USA, Japan, Brasilien, Frankreich und Deutschland – die Zentren und die Patienten randomisiert ausgesucht. In Deutschland haben 30 niedergelassene Praxen teilgenommen, es wurden 3 000 Patienten randomisiert untersucht. Hier habe ich die ersten Daten, die übrigens auch jetzt in Kopenhagen bei der europäischen Gesellschaftstagung der Nephrologie vorgestellt wurden. Wir haben bei Patienten, die eine präterminale Niereninsuffizienz im Stadium 4 haben, das heißt, wenn man das so salopp sagen darf, eine Nierenfunktion deutlich unter 30 Prozent, etwa 10 Prozent Patienten mit einer Hyperkaliämie von über 5,5 Millimol, und Sie können glauben, das sind alles Patienten, bei denen alle Maßnahmen ausgeschöpft wurden, weil diese Patienten in 5 bis 9 Prozent der Fälle eine kurzfristige Gabe eines Kalium-Binders, – in dem Fall war das natürlich SPS in Deutschland oder CPS – bekommen haben. Übrigens

interessante Daten: In den Vereinigten Staaten gibt es diese Gabe praktisch nicht, weil die amerikanischen Ärzte angehalten sind, SPS nicht mehr zu verordnen wegen der gefährlichen Nebenwirkungen. Also in Amerika haben wir 0,2 Prozent Einnahme von SPS; bei uns immerhin 5 bis 9 Prozent. Trotzdem haben wir eine Hyperkaliämie in 2 Prozent dieser Patienten von über 6 Millimol pro Liter, das heißt, hier haben Sie nur noch eine einzige Möglichkeit, nämlich Hämodialyse anzufangen, und ich glaube, versorgungstechnisch, – das sind sehr belastbare Daten – wäre ein Medikament, das das noch ein bisschen hinauszögert, wunderbar. Auf Ihre Frage zurückkommend: Wir haben solche Daten auch aus der DOPP-Studie; das ist die Studie, die speziell Dialysepatienten führt. Dort haben bis zu 16 Prozent aller Dialysepatienten permanent ein Kalium von über 6 Millimol pro Liter, permanent.

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

Frau Prof. Dr. Angermann (DGK): Ich möchte sehr gern auch in Anlehnung an Ihre Frage noch einmal auf die in Planung befindliche DIAMOND-Studie zurückkommen und ergänzen, dass wir aus Sicht der Fachgesellschaft glauben, dass die aktuelle Datenlage zu dem klinisch relevanten Endpunkt Hyperkaliämie, dessen Implikationen wir sehr, sehr genau kennen, eigentlich recht ausreichend ist, auch wenn jetzt nicht sehr viele Patienten in diesen Studien waren, dass wir tatsächlich als Fachgesellschaft nicht gerne warten wollen, bis mehrere Jahre später diese Endpunktstudie fertig ist; denn ich denke, diese Dreiecksbetrachtung, dass wir die deletären Auswirkungen von Hyperkaliämie einerseits sehr genau kennen und dass die gut belegt sind, und dass wir andererseits den verlässlichen und sicheren Effekt auf die Hyperkaliämie durch diese Studien ganz gut belegt haben, dass das für uns als Fachgesellschaft eigentlich ausreicht, dieses Medikament möglichst zeitnah sehr gerne zur Verfügung haben zu wollen, ähnlich wie es vielleicht die Kollegen, die präterminal niereninsuffiziente Patienten versorgen, auch empfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Angermann. – Weitere Fragen? Sehe ich nicht. Wen haben wir dort hinten? – Herr Dr. Placke, bitte.

Herr Dr. Placke: Ich komme aus Rostock und betreibe dort eine Herzinsuffizienz-Schwerpunkt-Praxis, die zertifiziert ist. Wir haben in den letzten drei Jahren eine Verdopplung unserer NYHA-3-Patienten in der ambulanten Betreuung und unsere Aufgabe ist es, zu verhindern, dass die Patienten in die Klinik müssen, und da benötigen wir eine optimale Therapie, eben mit RAASi, und wir haben in der letzten Zeit zwei Patienten eingeschlossen, die wirklich von dieser RAASi-Therapie auch profitiert haben, die kompensiert durch den Alltag gehen und mit einer Hyperkaliämie konfrontiert wurden, die dann dazu geführt hätte, dass man die RAASi absetzen oder reduzieren müsste mit der Folge, dass die Therapie nicht mehr optimal ist. Also das ist so aus der Versorgungsrealität einfach einmal ein Einblick. Wir sehen uns mit einer zunehmenden Anzahl auch dieser Konstellationen konfrontiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einschätzung, Herr Dr. Placke. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pU noch die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht den Verlauf der letzten guten Stunde darzustellen. – Bitte schön, Herr Neujean.

Herr Neujean (Fresenius): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, verehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit einer abschließenden Bewertung aus Firmenperspektive. Ich glaube, die Fragen haben recht deutlich gemacht, dass wir die vorliegende Evidenz zu Patiomer betreffend zweifelsohne noch Informationslücken füllen müssen. Die Diskussionsbeiträge konnten gleichzeitig aber auch, denken wir, unterstreichen, dass mit Patiomer im Vergleich zu den bis dato verfügbaren Therapieoptionen nun eine wichtige Versorgungslücke geschlossen werden kann. Zusammenfassend möchten wir daher festhalten, dass erstens wir die vorliegende Evidenz innerhalb dieses Verfahrens für bewertbar und verwertbar halten, zweitens, dass wir formale Lücken in der Evidenz durch unser zukünftiges in

Planung befindliches Studienprogramm zu schließen hoffen, drittens, dass die Therapie der chronisch wiederkehrenden Hyperkaliämie bis dato nur unzureichend bzw. mit großen Limitationen möglich war und viertens, dass wir mit Patiromer nun erstmalig ein Produkt in den Händen halten, das Patienten die langfristige sichere Kontrolle der chronischen wiederkehrenden Hyperkaliämie ermöglicht ohne den Aufwand und Stress täglicher Laborkontrollen. Abschließend, fünftens, dass Patiromer unter Berücksichtigung dieser Punkte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zugestanden werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Vertreter des Unternehmens, die Vertreter der Fachgesellschaften, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung mit einzubeziehen haben, was hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich dafür, dass Sie da waren. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr