

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Colestilan**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. August 2013  
von 12.06 Uhr bis 13.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Davies  
Herr Dr. Grapenthin  
Herr Dr. Müller  
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH:**

Herr Dr. Edigkauf  
Herr Gebhardt (nicht anwesend)

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

Herr Decker  
Frau Marzell  
Herr Dr. Hofmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Herr Wiegand

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer für das **Dialysezentrum Heidelberg:**

Herr Prof. Dr. Bommer

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

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmer für die **Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Wanner

Beginn der Anhörung: 12.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung. Ich darf mich Ihnen vorstellen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin nicht Herr Hecken, der Vorsitzende des G-BA, sondern sein Stellvertreter im Unterausschuss Arzneimittel. Ich bin der sogenannte benannte Vertreter, benannt von den Parteien der Selbstverwaltung. Ich heiße Sie jedenfalls ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung.

Wenn Sie erlauben, würde ich als Erstes die Liste der Anwesenden durchgehen, bevor ich noch die eine oder andere Erläuterung zu der Thematik von heute und auch zum weiteren Vorgehen mache.

Ich begrüße als Erstes Herrn Dr. Davies von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. Herzlich willkommen! Gleich eine Frage: Sprechen Sie Deutsch? Sprechen Sie fließend Deutsch? Wie sieht es mit dem Dolmetschen aus?

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Ich werde versuchen, es zu übersetzen, wenn Fragen an Herrn Dr. Davies gestellt werden, und dann zum Protokollieren rückübersetzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Da wäre nur meine Bitte, dass wirklich alles exakt aufgenommen wird. Mr. Davies, ich bitte Sie, es uns auch zu sagen, wenn wir etwas langsamer sprechen sollen, damit Sie es vielleicht besser verstehen, oder wenn Sie etwas nicht verstanden haben, damit wir uns Zeit nehmen bei weiteren Fragen. Wir bemühen uns, darauf Rücksicht zu nehmen. Jedenfalls herzlich willkommen.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Herzlichen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße Herrn Dr. Grapenthin, Herrn Dr. Müller – er hat soeben gesprochen – und Herrn Dr. Schneider von Mitsubishi sowie Herrn Dr. Edigkauer von Genzyme. Herr Gebhardt ist nicht da?

(Zuruf: Er ist krank!)

– Er fehlt. – Ich habe dann auf meiner Liste Herrn Decker, Frau Marzell und Herrn Dr. Hofmann von Fresenius. Ich begrüße Herrn Dr. Wilken und Herrn Wiegand vom BPI. Ich begrüße Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ich begrüße Herrn Professor Bommer vom Dialysezentrum Heidelberg, Herrn Professor Ketteler vom Klinikum Coburg und Herrn Professor Wanner von der Uni Würzburg. Ich glaube, ich habe alle Anwesenden hier genannt. Ich begrüße Sie noch einmal ganz herzlich. Ich freue mich, dass Sie zur Anhörung da sind.

Erlauben Sie mir einige einleitende Worte. Wir führen ein Wortprotokoll. Manche von Ihnen wissen das, ich muss es trotzdem für diejenigen wiederholen, die es noch nicht wissen. Meine Bitte wäre deswegen, wenn Sie sich melden, dass Sie sich ganz kurz in Erinnerung rufen mit Ihrem Namen und der Institution, die Sie vertreten.

Zweite Bitte. Wir haben – ich komme gleich noch einmal darauf – die Stellungnahmen von Ihnen erhalten. Meine Bitte wäre, dass Sie die Stellungnahmen hier jetzt nicht wortwörtlich referieren, sondern sich bei Ihrem Vortrag auf das Wesentliche konzentrieren, sodass wir dann in eine entsprechende Diskussion kommen.

Dritte Bemerkung von mir. Sie sollten nicht erwarten, wenn Sie Fragen stellen, dass dieser Ausschuss sofort antwortet, sondern dies hat den Charakter einer Anhörung. Es dient dazu, Dinge zu ver-

tiefen oder bei Dingen einmal nachzuhaken, nachzufragen, die vielleicht noch nicht ausreichend vorgetragen worden sind oder noch einmal der Betonung bedürfen. Ansonsten wäre meine Bitte, dass wir uns auf die wesentlichen Punkte konzentrieren und darauf achten, dass wir in einer gewissen Zeit durch die Anhörung kommen.

Von mir nach dem Studium der Unterlagen auch einige Hinweise. Ich glaube, es wird insbesondere um das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehen. Da gibt es, glaube ich, differierende Ansichten, insbesondere zu den Teilpopulationen AI, Patienten ohne Kontraindikationen, bzw. AII, Patienten mit Kontraindikationen. Dann gibt es natürlich Fragen der Berücksichtigung der Nebenwirkungen, der Gesamtrate, der Berücksichtigung der Extensionsstudie MCI-196, Fragen der Abbruchraten, die vom IQWiG thematisiert worden sind. Das sind, glaube ich, die Themen, die hier in der Sitzung eine Rolle spielen könnten, bis zum Thema, wie weit dann Dinge wie der Serumphosphat Spiegel patientenrelevant sind etc. Ich will Ihnen damit nicht andere Punkte abstreiten, aber meine Bitte wäre, dass wir uns auf die Hauptpunkte konzentrieren.

Eine Anregung von mir wäre, dass Sie von Mitsubishi, bevor wir in Einzelheiten einsteigen, mit einem generellen Statement beginnen, und wir dann weitergehen in Einzelheiten. Wer beginnt von Ihnen? – Ich sehe, Herr Dr. Müller, Sie rüsten sich. Ich gehe davon aus, dass Sie beginnen werden. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich Ihnen im Namen von Mitsubishi Pharma danken, die Gelegenheit zu erhalten, Fragen und offene Punkte, die im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Colestilan entstanden sind, hier zu diskutieren und möglichst auszuräumen.

Zunächst möchte ich kurz die Teilnehmer unserer Firma vorstellen. Das ist einmal Herr Dr. Martin Davies, Managing Director unserer europäischen Zentrale in London. Ich habe ihn deshalb mit hierher gebeten, weil er das Entwicklungsprogramm von Colestilan vom Anfang bis zum Ende geleitet und koordiniert hat und insofern wirklich prädestiniert ist, zu Fragen des Entwicklungsprogramms authentisch Antwort zu geben. Im Übrigen ist Mitsubishi Pharma Europe auch Lizenzhalter. Herr Dr. Grapenthin ist der Scientific Medical Advisor in meiner Abteilung von Scientific Medical Affairs und für Colestilan zuständig. Herr Dr. Dominik Schneider von Ecker + Ecker GmbH hat Mitsubishi Pharma federführend bei der Nutzenerstellung unterstützt. Ich bin Jürgen Müller und General Manager von Scientific Medical Affairs bei Mitsubishi Pharma und Verantwortlicher für dieses Projekt.

Wie Sie bereits eingangs betonten, Herr Vöcking, möchten wir schriftlich dargelegte Sachverhalte nicht in extenso referieren, sondern vielmehr offene Fragen erläutern und klären. Dennoch möchte ich gerne zur Einstimmung des Auditoriums die Sachlage in aller Kürze darlegen. Wir beleuchten heute die Indikation für Colestilan und befinden uns damit im Therapiegebiet der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5, die dialysepflichtig sind. Die Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Patienten ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erforderlich macht. Die Hyperphosphatämie bei diesen Patienten wird dadurch hervorgerufen, dass über die Nahrungsaufnahme resorbiertes überschüssiges Phosphat nicht mehr renal eliminiert werden kann. In der medizinischen Fachwelt ist allgemein anerkannt, dass erhöhte Phosphat Spiegel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, das heißt, dass Myokardinfarkte, Schlaganfälle und periphere vaskuläre Verkalkungen gehäuft mit entsprechenden Folgeerscheinungen auftreten und somit auch das Mortalitätsrisiko und entsprechend die Morbidität bei der Betrachtung eines ausreichend langen Zeitraums erhöht sind.

Daher wird versucht, die Resorption von Phosphat bei der Nahrungsaufnahme durch die Gabe von Phosphatbindern zu reduzieren. Es gibt verschiedene Wirkstoffklassen von Phosphatbindern – ich sage das deshalb, weil das auch in dem Beratungsgespräch, das wir im Oktober letzten Jahres bei Ihnen geführt haben, eine Rolle spielte –, nämlich solche, die durch Bildung unlöslicher Phosphatsalze im Gastrointestinaltrakt die Konzentration von dem resorbierbaren Phosphat im Nahrungsbrei reduzieren, und solche, die als nicht resorbierbare Polymere mit positiver Ladung die negativ geladenen Anionen des Phosphats binden und dadurch einer Resorption entziehen. Colestilan gehört der letzteren Gruppe von Phosphatbindern an. Die erste Gruppe der Phosphatbinder weist eine hohe Phosphatbindungskapazität auf, überschüssige Phosphatbinder werden jedoch aufgenommen, im Körpergewebe abgelagert und führen im Organismus zu Problemen verschiedener Natur. Darauf sind wir in unserem Dossier und auch in unserer schriftlichen Stellungnahme zum IQWiG-Report eingegangen.

Im Beratungsgespräch hat der G-BA die Zulassungspopulation in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt und jeweils entsprechend die zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert, nämlich in das Anwendungsgebiet AI, das Dialysepatienten betrifft, für die eine Therapie mit kalzium- oder aluminiumhaltigen Phosphatbindern infrage kommt, und in das Teilanwendungsgebiet AII, das Dialysepatienten betrifft, für die die soeben erwähnten Phosphatbinder kontraindiziert sind.

Lassen Sie mich die aus unserer Sicht vier wichtigsten Punkte, die einer Klärung bedürfen, nennen. Herr Vöcking war so nett und hat einige dieser Punkte bereits genannt.

Da ist erstens die Frage der Erstattungsfähigkeit von Colestilan im Teilanwendungsgebiet AI, die wir unter Betrachtung der gesetzlichen Vorgaben und Regularien als nicht gegeben ansehen, wobei wir selbstverständlich die Zulassung in dieser Patientensubgruppe nicht infrage stellen. Hier besteht eine divergente Auffassung zu der des IQWiG.

Zweitens die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung einer Langzeittherapie. Auch darauf ist das IQWiG in seinem Bericht eingegangen. Ganz wichtig ist aus unserer Sicht die Bewertung der Therapieabbruchraten, die Sie auch schon genannt haben. Hier bedarf es einer Erläuterung von Aspekten, die aus unserer Sicht zu einer Schlussfolgerung führen, die zu der, zu der das IQWiG gekommen ist, konträr ist.

Als dritten Punkt möchte ich noch den Einschluss von supportiven Daten in der Bewertung von Colestilan ansprechen. Wir sind der Meinung, dass es keinen plausiblen Grund gibt, die Daten der sogenannten E10-Studie – ich nenne sie kurz so; das MCI-196 lassen wir weg – aus der Bewertung auszuschließen.

Herzlichen Dank an Sie, Herr Vöcking, und an alle Teilnehmer an dieser Anhörung für die Möglichkeit, Ihnen diese Punkte aus unserer Sicht im Rahmen der Befragung darzulegen. Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Müller. – Ich schaue zunächst in die Runde, ob es zu Ihrem Eingangsstatement Fragen und Bemerkungen gibt. – Das sehe ich nicht. Ich bin etwas erstaunt.

Vielleicht von mir aus ein Hinweis: Mich würde interessieren, ob sich aus Ihrer Sicht durch die laufende Gesetzgebung eventuell noch eine andere Betrachtung bei den Teilpopulationen ergibt, ob die Vergleichstherapien da so anwendbar sind. Oder sehen Sie keine Themen, die sich da ergeben könnten?

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Im Hinblick auf die rechtliche Situation im Teilanwendungsgebiet AI stellt sich für uns eher die Frage: Sind wir erstattungsfähig? Wenn das nicht der Fall ist – so

sehen wir die Rechtslage –, dann wäre ja eine Nutzenbewertung für das Teilanwendungsgebiet AI nicht gegeben.

Für den Punkt, wie die Patienten zu definieren sind, die in das Teilanwendungsgebiet AI fallen – das war ja auch einer der kritischen Punkte; da sind ja laut Beratungsgespräch die Kontraindikationen laut Fachinformation zu berücksichtigen –, sehen wir aufgrund der vielfachen Gespräche, die wir mit Experten geführt haben, die die Patienten behandeln, durchaus nicht nur die Notwendigkeit, die Fachinformationen der Phosphatbinder, die für das Teilanwendungsgebiet AI als Komparator festgelegt worden sind, zu betrachten, sondern durchaus auch solche in die Betrachtung mit einzubeziehen, die letztendlich die Problematik, die sich aus der Anwendung der kalziumhaltigen und der aluminiumhaltigen Phosphatbinder ergibt, berücksichtigen.

Ich weiß jetzt nur nicht, Herr Vöcking, ob damit Ihre Frage konkret beantwortet ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe das bewusst etwas offen gelassen. Es gibt im Grunde auch noch andere gesetzliche Regelungen bei der zu betrachtenden Vergleichstherapie. Ich würde das aber noch einmal für Beratungen im Ausschuss selbst zurückstellen. Von mir aus war das einfach eine Frage der reinen Information halber, ob Sie da Themen oder Hinweise hätten. Mir reicht aber die Antwort. Insofern bin ich ganz dankbar dafür.

Vielleicht darf ich von mir aus noch zwei Fragen stellen. Sie haben ja Kritik an der Abwertung aufgrund der Therapieabbruchrate geübt. Wenn Sie das vielleicht noch einmal etwas näher erläutern könnten. Dann würde mich als Nächstes interessieren, wie das aus der Sicht der Fachexperten gesehen wird. Ich kenne es aus den schriftlichen Stellungnahmen. Mir wäre es aber recht, wenn dazu auch konkret noch einmal hier in der Anhörung etwas gesagt werden könnte. Aber vielleicht könnten Sie, Herr Dr. Müller, erst einmal dazu beginnen.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Gerne. – Zu den Therapieabbruchraten. Wir müssen ja differenzieren: Therapieabbruchrate allgemein und Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, die ja bei der Bewertung durch das IQWiG zu dieser negativen Sicht geführt haben.

Die entscheidende Frage in der Betrachtung dieser Bewertung ist die Tatsache, dass die Patienten, die in einem offenen Studiendesign entweder Sevelamer oder Colestilan erhalten haben, ja durchaus in der Vorphase vorbehandelt sein durften. Wenn sie das waren, mussten sie mindestens drei Monate stabil auf eine Phosphatbindertherapie eingestellt sein, bevor sie in die Randomisierung, bevor sie in die Wash-out-Phase der Phosphatbinder aufgenommen wurden. Ganz wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache – das ist auch in unserem Nutzendossier erwähnt worden –, dass über ein Drittel der Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden sind, Sevelamer bereits in der Vorbehandlung hatten. Wenn Sie sich nun den zeitlichen Verlauf von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen anschauen, so können Sie feststellen, dass beim Colestilan fast alle Patienten innerhalb der ersten 8 bis 10 Wochen aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben. Wenn man diese Fakten nun auf die Patientenpopulation von Sevelamer überträgt, die bereits Sevelamer stabil erhalten hatten, wären diese Patienten, die mit Sevelamer vorbehandelt waren, ja nie in die Studie aufgenommen worden. Das heißt, hier hatten wir eine deutliche Verzerrung.

Ein zweiter Aspekt, der auch zu einer Verzerrung zu Ungunsten von Colestilan führte, ist, dass Patienten, die irgendwann einmal im Rahmen der Vorbehandlung mit Phosphatbindern möglicherweise Sevelamer erhalten haben und es nicht vertragen haben, bei einer Frage, ob sie an einer Studie teilnehmen, bei der die Wahrscheinlichkeit 50 Prozent ist, wieder ein einmal nicht vertragenes Produkt zu erhalten, höchstwahrscheinlich ihre Zustimmung verweigert hätten.

Das sind für mich Aspekte, die einen wesentlichen Beitrag zu dieser Verzerrung geleistet haben. Somit ist eine Bewertung dieses Fakts in Richtung geringerer Nutzen meines Erachtens nicht zulässig. – Herr Grapenthin.

**Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma):** Ich darf vielleicht auch noch einen dritten Punkt ergänzen und anführen, dass die Studie ein Open-Label-Design hatte, das heißt, sowohl Arzt als auch Patient wussten: Werde ich mit einer etablierten Therapie – in diesem Fall Sevelamer – behandelt, oder werde ich mit einer experimentellen Substanz, die noch nicht etabliert ist, behandelt? Das führte sicherlich sowohl in den Augen vom Patienten als auch vom Arzt zu einer anderen Bewertung von Nebenwirkungen und kann natürlich auch dazu führen, dass die Therapie aufgrund einer leichten Nebenwirkung, die bei einer etablierten Therapie sonst toleriert worden wäre, dann eben abgebrochen wurde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Lack hat sich gemeldet.

**Herr Lack:** Sie haben ja Auswertungen nachgeliefert, wo das berücksichtigt worden ist, wo also die Patienten mit einer Sevelamer-Vorbehandlung separat betrachtet wurden. Diese Auswertung ist aber immer noch zuungunsten von Colestilan. Das heißt, das Risiko bei Colestilan für einen Therapieabbruch war immer noch statistisch signifikant höher. Sehe ich das richtig, oder habe ich da etwas falsch verstanden in Ihrer Stellungnahme?

**Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma):** Bevor ich versuche, auf die Frage zu antworten, möchte ich zunächst einmal zu der Betrachtung von vorhin ergänzen. Die IQWiG-Bewertung ist ja aufgrund der Übertragung der Ergebnisse von der Studien- auf die Zielpopulation entstanden. Ich denke, das wäre auch hier zutreffend, weil das nach unserer Ansicht nicht gegeben ist. Dem stehen erst einmal zwei Aspekte gegenüber:

Zum einen würde eine solche Übertragung voraussetzen, dass Studien- und Zielpopulation tatsächlich in allen Belangen vergleichbar und identisch sind. Wir können es hier allerdings nicht objektiv ausschließen, dass es doch Unterschiede gibt.

Insbesondere wichtig in diesem Zusammenhang finden wir zum anderen, dass, wenn wir von einer Übertragbarkeit, das heißt einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgehen würden, das auch bedeuten würde, dass die Kriterien, die ursprünglich zur Definition der Zielpopulation geführt haben, also namentlich die Kontraindikationen, letztendlich keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben und damit natürlich irgendwo auch die Festlegung der Vergleichstherapie infrage stellen. – Zunächst einmal so viel.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Lack.

**Herr Lack:** Entschuldigung, ich habe es vorhin vielleicht zu verkürzt dargestellt; deshalb muss ich noch einmal nachfragen. Mir ging es darum: Für die gesamte Studienpopulation, also ohne diese Einschränkung mit Kontraindikation für kalzium- bzw. aluminiumhaltige Phosphatbinder, bleibt die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse trotzdem statistisch signifikant nach Ihrer Stellungnahme. Die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation kann man sicherlich noch einmal diskutieren; da ist das auch nicht statistisch signifikant. Aber meine Frage ist eigentlich, ob es für die gesamte Studienpopulation statistisch signifikant bleibt. Das war eigentlich meine Frage; ich habe es vorhin vielleicht zu verkürzt dargestellt.

**Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma):** Nein, die Frage hatte ich auch so verstanden. Ich denke, es ist dennoch ein wichtiger Punkt, dass hier diese Übertragbarkeit nicht gegeben ist. Wir sehen diese statistische Signifikanz, wie Sie richtig beobachtet haben, in der Studienpopulation, aber nicht in der eigentlich entscheidenden Zielpopulation. Darüber hinaus ist, wie jetzt hier auch dargestellt wurde, die Sevelamer-Vorbehandlung eine wichtige verzerrende Eigenheit des Studiendesigns, aber nicht die einzige; das heißt, es gibt natürlich noch weitere, die dort wirken. – Ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie scheint beantwortet zu sein, ja. – Herr Kaiser hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Ausführungen. – Zunächst unser Hinweis darauf, dass wir diese Verzerrungen in der Bewertung durchaus auch berücksichtigt haben, indem wir nicht von einem Hinweis oder einem Beleg, sondern von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan sprechen. Die Ausführungen, die Sie jetzt machen, stehen diametral dem entgegen, was Sie im Dossier gesagt haben. Sie schreiben zu dieser Studie – ich darf zitieren –:

Es wurden jedoch ausschließlich Endpunkte erhoben, die nicht oder nur in geringem Maße abhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Es ist daher aufgrund der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

So steht es wortwörtlich in Ihrem Dossier. Es kann ja sein, dass Sie bei der jetzigen Betrachtung, vielleicht auch aufgrund des Ergebnisses, das jetzt in der Bewertung herausgekommen ist, noch einmal anders darüber nachgedacht haben. Vom Grundsatz her haben Sie aber in Ihrem Dossier dieser Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial zukommen lassen. Das ist ja auch in den Tabellen so dargestellt.

Einfach nur noch einmal dieser Hinweis: Wir haben diese Verzerrung berücksichtigt. Sie haben die Studie ja selbst auch eingeschlossen, haben sie hier mit geringem Verzerrungspotenzial bewertet. Wir denken nach wie vor, auch nach den hier vorgebrachten Argumenten, dass diese Studie durchaus vom Grundsatz her zu verwenden ist, aber sicherlich ein höheres Verzerrungspotenzial hat als eine Studie, die verblindet durchgeführt worden wäre. Deswegen kann man also nicht von einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen, sondern nur von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen sprechen. Ihre Daten, die auch Herr Lack gerade adressiert hat, zur Unterscheidung von Patienten, die Sevelamer vorher bekommen haben oder nicht vorher bekommen haben, bestätigen das im Grunde genommen. Der Effekt wird kleiner, er besteht aber nach wie vor.

Sie haben eben als Spekulation gesagt, dass Patienten, die irgendwann einmal Sevelamer erhalten hatten, aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht mehr bekommen haben, möglicherweise gar nicht in diese Studie eingeschlossen worden wären und dass das zu einer zusätzlichen Verzerrung geführt hätte. Haben Sie erstens irgendwelche Daten für diese Annahme? Zweitens. Ist das in dieser Studie beim Screening anamnestisch erhoben worden, ob Sevelamer vorher gegeben worden ist? Haben Sie Daten dazu, wie viele Patienten aufgrund dieser Tatsache dann, obwohl andere Kriterien beim Screening erfüllt worden sind, die Teilnahme an der Studie abgelehnt haben? Also können Sie das, was Sie behaupten, objektivieren?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Müller, sehen Sie Bedarf, Herrn Dr. Davies etwas zu übersetzen?



**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Gerade bei der Beantwortung der letzten Frage von Herrn Dr. Kaiser, wobei ich den ersten Teil auch gerne noch kommentieren möchte, möchte ich gerne Herrn Dr. Davis mit einbinden

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, wir nehmen uns die Zeit.

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) und Herr Dr. Davies (Mitsubishi Pharma) beraten sich)

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Nur die Daten für das Screening sind vorhanden, aber nicht die Daten für die Vorscreeningphase über die Anzahl der Patienten, die Sevelamer erhalten haben und von daher die Einwilligung nicht erteilt haben.

Zur Frage der Differenz zwischen den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen – das ist das, Herr Kaiser, was Sie am Anfang Ihrer Frage noch einmal darlegten – wollte ich noch kurz eine Antwort geben. Der Punkt, wo wir gesagt haben, das Verzerrungspotenzial ist gering, ist bei der Erfassung von Nebenwirkungen. Die Erfassung haben wir objektiviert durchgeführt. Der Punkt, dass es hier Confounding Factors gibt, wurde nicht bestritten. Diese Frage wurde auch im Rahmen unseres Nutzendossiers formuliert. Ich glaube, die genauere Formulierung könnte Herr Dr. Schneider geben. Wir haben da gesagt, dass die Geschichte der Vorbehandlung mit Sevelamer dadurch durchaus eine gewisse Verzerrungsgefahr beinhaltet. Wir haben sie nicht quantifiziert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Schneider, wollen Sie ergänzen?

**Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma):** Die genaue Formulierung müsste ich jetzt zugegebenermaßen auch kurz herausuchen, wenn das Zitat tatsächlich gewünscht würde. Aber im Wesentlichen entspricht diese den Ausführungen, die Herr Dr. Müller am Anfang zur Verzerrung der Ergebnisse angeführt hat. – Soll ich das Zitat noch einmal im Detail suchen? Ist das gewünscht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Nein, das haben Sie dann am Ende bei der Zusammenfassung der Ableitung des Zusatznutzens gemacht. In der grundsätzlichen Darstellung der Studie sehen Sie aber keine Verzerrungen, in der grundsätzlichen Darstellung auch zu diesen Endpunkten sehen Sie keine Verzerrungen – übrigens im Gegensatz zu uns. Wir haben da nämlich ein höheres Verzerrungspotenzial konstatiert. Im Grunde genommen sind wir kongruent mit dem, was Sie jetzt in der Stellungnahme sagen. Sie gehen sogar noch einen Schritt weiter und sagen, man könne für diesen Endpunkt daraus überhaupt nichts ableiten. Wir gehen so weit, zu sagen, dass es ein höheres Verzerrungspotenzial gibt und deshalb die Wahrscheinlichkeit der Aussage geringer ist.

Es ist mir, ehrlich gesagt, auch nicht ganz klar, warum Sie für diesen speziellen Endpunkt, nachdem Sie die Verzerrung ja einschätzen können aufgrund der Daten, die Sie jetzt vorgelegt haben, so gar nichts mehr ableiten wollen, alle anderen Endpunkte – sprich: die Studie insgesamt – aber noch als relevant ansehen und in Ihrer Stellungnahme sogar noch einen Schritt darüber hinausgehen, indem Sie sagen, dass insbesondere die Studie E10 auf jeden Fall berücksichtigt werden müsse. Da haben Sie doch viel mehr und viel größere Probleme. Das ist für mich in sich vollkommen widersprüchlich.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Zunächst einmal: Die Frage der Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist bei uns im Einzelnen gar nicht im Nutzendossier detailliert bewertet worden, es ist allerdings Gegenstand ausführlicher Diskussionen mit der Zulassungsbehörde gewesen, und zwar die gesamte Frage der Therapieabbrüche. Da hat es am Tag 120 ausführliche Fra-

gen und ausführliche Antworten und Auswertungen gegeben, die letztendlich zu dem Beschluss der Zulassungsbehörde führten, dass bei der Nutzen-Risiko-Bewertung vom Colestilan ein positives Ergebnis konstatiert wurde. Das ist im EPAR ebenso nachzulesen.

Nun zur Frage E10: Wie wichtig es ist, den Zeitfaktor von Therapieabbrüchen mit unerwünschten Ereignissen ins Kalkül zu ziehen, sehen Sie ja daran, dass durchaus noch eine Differenz da war, die aber nicht mehr einen derartigen Schluss zuließe, dass das zu einem geringeren oder zu einem höheren Risiko führen würde, wenn Colestilan angewendet würde.

Vielleicht könnten Sie aber auch in diesem Falle noch die Experten, die sicherlich ähnliche Probleme im Rahmen ihrer klinischen Entwicklungsbeteiligung an anderen Produkten gesehen haben, dazu befragen, ob solche Effekte beobachtet werden, dass eine etablierte Therapie einfach im Hinblick auf Therapieabbrüche günstiger abschneidet als die eines Investigational Drugs.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller, schönen Dank. Das hatte ich ja eben beabsichtigt, aber es hatte sich noch keiner von den Experten gemeldet. Deswegen kann ich jetzt nur noch einmal Ihre Frage weiterleiten. Also, Frage an die Herren Professoren Bommer, Ketteler oder Wanner, möchte sich jemand von Ihnen äußern? Niemand ist gezwungen, sich zu äußern.

**Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg):** Ich kann vonseiten der Anwendung der Polymere, die hygroskopisch sind, also Wasser ziehen, und gastrointestinale Nebenwirkungen in ähnlicher Form in der Klinik aufweisen, etwas sagen. Wir beginnen mit den Therapien in einschleichenden Dosierungen und dosieren dann höher und erreichen dadurch in der Regel eine gewisse Toleranz, aber nicht bei allen Patienten. Wir sehen in der Klinik unter den hygroskopischen oder nicht kalziumhaltenden Phosphatbindern die bekannten Nebenwirkungen, die hier eingetreten sind. Wenn ein Patient diese nicht toleriert, dann gehen wir mit der Dosis zurück, kombinieren oder weichen auf andere Phosphatbinder aus. Das ist tägliches Vorgehen in der Praxis. Die Patienten, die die Phosphatbinder nicht tolerieren, werden auch dauerhaft hier ausscheiden, und die wird man auch nicht irgendwann mehr auf die Therapie zurückbringen. Deswegen konnte ich aus fachlicher Sicht durchaus nachvollziehen, dass diese Abbruchrate in den Gruppen in der Weise vorhanden war, und die Untergruppen waren in meiner Einschätzung von einer zu geringen Fallzahl, um da noch etwas Signifikantes herauszulesen.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg):** Generell ist die Therapie und auch die Studiendurchführung mit Phosphatbindern aufgrund der hohen Tablettenlast, der Einnahme mit jeder Mahlzeit und dem Nebenwirkungsspektrum problematisch. Ich habe in den letzten fünf Jahren mit meinem Zentrum ungefähr an sechs Phosphatbinderstudien, auch zulassungsrelevanten Studien, teilgenommen. Die Anzahl der Nebenwirkungen, die dann auch zum Teil zu Therapieabbrüchen geführt haben, war immer relativ hoch, also durchaus in einem Bereich von 25, 30 Prozent. Ich selber war bei einer der Mitsubishi-Studien als Vorsitzender in einem Data Safety Monitoring Board. Das war aber eine Dosisfindungsstudie, die 08-Studie. Hier haben wir zumindest als DSMB keine Signale eines, sagen wir einmal, wirklich übermäßig hohen Nebenwirkungsspektrums wahrgenommen.

In der klinischen Praxis ist es aufgrund der Tatsache, dass die beiden nicht kalziumhaltigen Binder Sevelamer und Lanthan durchaus auch mit einem nicht unerheblichen Toleranzrisiko verbunden sind, immer wünschenswert, wenn sich das Spektrum der Therapiealternativen erweitert. So wende ich im Augenblick zum Beispiel auch Colestilan in meinem Zentrum an, nämlich bei Patienten, die bereits die anderen beiden Präparate nicht gut vertragen haben. Hier sehe ich durchaus Patienten, die unter Colestilan eine Toleranz und gleichzeitig auch eine ganz gute Phosphatsenkung beibringen. Das sind also insofern Einzelfallbeobachtungen, die, glaube ich, aus studienobjektiver Sicht keine große Rolle

spielen. Diese Therapie ist problematisch; aber die Phosphatbindertherapie generell wird mit einem sehr hohen Stellenwert von, ich denke, allen nephrologischen Fachgesellschaften betrachtet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ketteler. – Herr Professor Bommer, wollen Sie sich noch äußern?

**Herr Prof. Dr. Bommer (Dialysezentrum Heidelberg):** Ich glaube, man muss sehr vorsichtig bei der Interpretation der Nebenwirkungen sein. Wir hatten am Anfang, als wir das Sevelamer testeten – ich war damals LKP von dieser Studie –, sehr viele Nebenwirkungen. Wenn die Patienten später wieder auf die Substanz gesetzt waren, hatten viele Patienten keine Nebenwirkungen mehr, tolerierten es. Wir haben jetzt überraschenderweise auch bei zwei Patienten, die kein Sevelamer vertragen haben und die wir auf Colestilan umgesetzt haben, keine gastrointestinalen Probleme beobachtet. Das heißt, insgesamt darf man nicht von der ersten Klage des Patienten über Nebenwirkungen gleich die absoluten Schlüsse ziehen. Wichtig ist, wie viele Patienten es auf Dauer nicht nehmen können. Da muss ich sagen, kommen wir nicht über 10 bis 15 Prozent der Patienten, weil die mit der Zeit, wie Herr Ketteler sagte, mit niedriger Dosis eingewöhnt die Substanzen vertragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Bommer. Danke auch für die Zahlen. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Nachfragen? Frau Eckhardt zunächst.

**Frau Eckhardt:** Ich würde gern noch einmal auf die Wirkung auf die Phosphatspiegel eingehen. Die EMA führt ja aus, dass die Nichtunterlegenheit zu Sevelamer, was ja die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, die der G-BA auch benannt ist, nicht nachgewiesen ist. Könnten Sie noch einmal auf diesen Punkt eingehen?

**Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma):** Für diese Unterschiede bezüglich der Phosphatspiegel gerade in der E07-Studie ist sicherlich auch in einem ausschlaggebendem Maße das differente Studiendesign verantwortlich, und zwar hatten wir in der Studie zwei unterschiedliche Titrationsschemata, einmal in dem Colestilan- und einmal in dem Sevelamer-Arm. In dem Colestilan-Arm mussten alle Patienten erst einmal mit der experimentellen Dosis von 6 g/Tag Colestilan starten und wurden in Drei-Wochen-Schritten mit der Dosis hochtitriert, bis sie dann eben auf die optimale Phosphatbinderdosis gekommen sind. Im Sevelamer-Arm wurde die Anfangsdosierung in Übereinstimmung mit der Fachinformation für Sevelamer festgelegt, und da richtet sich die Studieneinstiegsdosis direkt nach den Basiswerten, also dem Phosphatausgangswert, mit dem die Patienten in die Studie einsteigen. Das heißt, Patienten, die niedrigere Phosphatwerte haben, die also Phosphatspiegel unter 7,5 mg/dl aufweisen, starten mit einer niedrigen Sevelamer-Dosis von 2,4 g/Tag. Diejenigen Patienten, die höhere Phosphatwerte haben, fangen direkt mit der doppelten Sevelamer-Dosis an. In dem Sevelamer-Arm in der E07-Studie waren es immerhin fast 50 Prozent der Patienten, die direkt mit der hohen Dosis von 4,8 g/Tag in die Studie gestartet sind.

Danach erfolgte die Dosistitration auch im Sevelamer-Arm im Drei-Wochen-Rhythmus wie im Colestilan-Arm auch, aber diese unterschiedliche Einstiegsdosis im Sevelamer-Arm führte sicherlich dazu, dass die Phosphatspiegel in der Sevelamer-Gruppe wesentlich schneller abfielen und gerade eben nach zwölf Wochen ein Unterschied zu erkennen war. Danach sind die Patienten ja in die Extensionsstudie übergewechselt. Da sah man dann nach ungefähr 16 Wochen, dass sich die Phosphatspiegel in beiden Armen angleichen, und am Ende der Extensionsstudie hatten wir in beiden Studienarmen den gleichen Anteil von Respondern, also die gleiche prozentuale Anzahl von Patienten, die Serumphosphatspiegel von unter 5,5 mg/dl erreicht haben. – Ist das damit beantwortet?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich gehe davon aus. – Ich habe jetzt Herrn Kaiser und dann Herrn Lack.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe einen Kommentar und eine Nachfrage. Der Kommentar bezieht sich erst einmal auf Ihre Äußerung zu den Angaben der Zulassungsbehörde und zu der Bewertung der Zulassungsbehörde. Das positive Nutzen-/Risikoverhältnis stellen wir mit unserer Bewertung ja gar nicht infrage. Hier geht es um den direkten Vergleich zu Sevelamer und nicht um die Beurteilung des Nutzen-/Risikoverhältnisses von Colestilan selbst. Insofern ist auch die IQWiG-Bewertung und die Aussage an dieser Stelle kein Widerspruch zu der EMA-Bewertung.

Die Nachfrage, die ich habe, ist folgende: Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ist in unserer Bewertung eine Frage offen geblieben, nämlich welchen Schweregrad diese Therapieabbrüche hatten. Wenn Sie unsere Tabelle anschauen, dann sehen Sie, dass wir geschrieben haben, dass sich aufgrund der uns vorliegenden Daten auch im Studienbericht nicht ableiten ließ, ob schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch geführt haben bzw. in welchem Verhältnis sich schwerwiegende und nicht schwerwiegende Therapieabbrüche gegenüberstanden. Vielleicht können Sie – Sie haben das in den Stellungnahmen nicht adressiert – hierzu etwas sagen, vielleicht sogar die genauen Zahlen liefern, wie viele der Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und wie viele der Therapieabbrüche, natürlich jeweils in den beiden Gruppen, aufgrund nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stattfanden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Müller, wer kann es beantworten? Wollen Sie es machen oder ein anderer Sachverständiger?

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Ich will versuchen, es rasch Herrn Dr. Davies zu übersetzen, und dann wollen wir versuchen, Ihnen die Zahlen zu nennen. Falls wir das jetzt nicht ad hoc sagen können, reichen wir das gerne nach.

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) berät sich mit Herrn Dr. Davies (Mitsubishi Pharma))

Herr Dr. Davies wird es nachschauen, und wir werden die Zahlen dann gerne nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Geht das heute oder gleich noch?

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Wir versuchen es gleich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Wir können dann die Zeit nutzen, während Dr. Davies nachsieht. – Herr Lack, Sie hatten eine weitere Frage.

**Herr Lack:** Wir springen jetzt ein bisschen, aber ich wollte auch noch einmal auf den Serumphosphat Spiegel zurückkommen. Sie haben ja jetzt versucht, darzustellen, wodurch diese Unterschiede in der E07-Studie bedingt sind. Im EPAR sind die Kurven ja auch noch einmal dargestellt. Da ist ein gleichmäßiger Abstand über die gesamten zwölf Wochen. Der EPAR sagt ja auch eindeutig: Aus der Studie kann die Nichtunterlegenheit nicht geschlossen werden. Das heißt, man weiß also auch nicht, ob das Colestilan gleichwertig ist in diesem doch eigentlich relevanten, also primären Endpunkt. Aber der Abstand verringert sich auch nicht über diese zwölf Wochen; das würde ja doch eher dafür sprechen; denn durch die Auftitration müsste man ja einen Angleich sehen – oder nicht? Also, man sieht so eben gar nichts. Der Abstand wird bis Woche sieben größer, bis Woche elf bleibt er dann einigermaßen konstant. Also, man sieht auch keine Nichtunterlegenheit. Sehe ich das richtig?

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Vielen Dank für die Frage, Herr Lack. Das ist, glaube ich, ein ganz wesentlicher Punkt. Es ist vielleicht ein wenig untergegangen, dass die E07 keine Vergleichsstudie war, die eine Non-Inferiority oder Superiority der beiden Komponenten beinhaltet. Die E07 ist vom Studiendesign eine Studie, die als den primären Endpunkt die doppelblinde, randomisierte Withdrawal-Periode von Woche 12 bis 16 hatte. In dieser Periode wurde belegt, dass der Effekt, den man unter Colestilan gesehen hat, gegenüber den Placebo-Withdrawals wirklich auf die Behandlung zurückzuführen war.

In einem relativ späten Stadium des Studiendesigns und der Diskussion mit der Zulassungsbehörde kam der Wunsch auf, doch auch einen aktiven Komparator mitzuführen, und auf diese Art und Weise ist der Sevelamer-Arm überhaupt in die E07-Studie aufgenommen worden. Der primäre Endpunkt war aber ausgerichtet auf die E10, auf die Extensionsstudie, die dann über 52 Wochen Behandlung ging. Das war ein primärer Endpunkt. Sie haben mit Ihrer Frage, Herr Lack, gleich zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen. Sie gibt mir nämlich die Gelegenheit, darauf hinzuweisen, dass die E07 nicht geeignet war, überhaupt eine Frage der Unterlegenheit oder Nichtunterlegenheit von Colestilan gegenüber Sevelamer zu belegen oder zu widerlegen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass tatsächlich für die Sicherheitsbetrachtung nicht nur E07 genommen werden sollte, sondern in der Tat auch die Langzeitbehandlung. Ich glaube, das haben auch die Beiträge der Experten aus dem Raume eben gezeigt.

Wenn Sie die Phosphatspiegel ansprechen, dann wäre es wichtig, zu schauen, wie sich dieser unterschiedliche Titrationseffekt, den Herr Dr. Grapenthin eben beleuchtete und anführte, in der Langzeitbehandlung in der E10-Studie verhalten hat. Diese Studie gibt Ihnen im Grunde genommen die Antwort darauf, wie sich die Phosphatkontrolle unter Colestilan tatsächlich am Ende des Tages darstellt. Da sehen Sie, nachdem Colestilan in der E10-Studie auch wieder bei 6 g/Tag angefangen wurde, während Sevelamer auf der Dosis weitergeführt wurde, mit der man in der E07 geendet hatte, das heißt in dem optimalen Dosisbereich, nach einer zusätzlichen 12- bis 16-wöchigen Phase gleiche Spiegel. Das heißt, Sie hatten nach drei Monaten gleiche Spiegel, die Kurven konvergierten und blieben dann parallel.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich nutze die Zeit, um zu fragen, ob Herr Dr. Davies die Zahlen zur Frage der Differenzierung bei den schwerwiegenden Ereignissen hat ermitteln können.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Er hat gerade im EPAR nachgeschaut. Die Tabelle 23 auf der Seite 89 des EPAR-Reports zeigt Ihnen eine Verteilung der Schweregrade der Nebenwirkungen, wobei das nicht – Herr Kaiser, das muss ich ganz klar sagen – die Frage ganz genau beantwortet. Die Withdrawals wegen der Schweregrade können wir aber durchaus noch nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Diese Verteilung zwischen den schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden kennen wir natürlich. Die sind ja auch in Ihrem Dossier und in unserer Bewertung dargestellt. Es geht genau darum, welche Art von Ereignissen zu Therapieabbrüchen geführt hat.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Wir versuchen, das noch nachzureichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller, ich nagele Sie gleich fest: In welcher Zeit? Wann können sie nachreichen?

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) berät sich mit Herrn Dr. Davies (Mitsubishi Pharma))

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** In zwei Wochen werden wir das haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Gut. Also, wir haben es im Protokoll: in zwei Wochen. Das sagten Sie.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Gut. – Frau Müller, Sie hatten eine Frage.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zu der Studie E07 oder zu den Folgerungen. Also, habe ich Sie jetzt richtig verstanden: Weil das keine Vergleichsstudie ist, können Sie nichts über Überlegenheit, Unterlegenheit usw. sagen, auch nicht gegenüber dem aktiven Komparator, der später dazu kam? Jetzt ist meine Frage: Wenn der primäre Endpunkt die Withdrawal-Frage ist und wenn ich nicht vorher schon etwas darüber sagen kann, ob zwei Studienarme gleichwertig, unterlegen oder überlegen sind, was sagt mir der Unterschied, den ich da sehe, dann potenziell überhaupt? Also, was für eine Aussage könnte man daraus generieren, oder kann man überhaupt etwas daraus ableiten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist zu den Daten, zu dem, was Herr Kaiser ja eben angesprochen hat – eigentlich ist es die gleiche Frage –, zu Therapieabbrüchen wegen UEs. Gesetzt den Fall, Sie hätten jetzt eine Auswertung, wie viele wegen UEs, wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignissen abbrechen: Könnte man daraus irgendwas ableiten? Die Tatsache, dass man eine Therapie wegen eines UEs abbricht, ist ja an sich ein bestimmtes Kriterium, das etwas darüber aussagt, was das für den Patienten bedeutet. Die Frage, ob ein Ereignis schwerwiegend ist oder nicht oder wie die Verhältnisse sind, wird ja ohnehin erfasst. Also, könnten Sie aus der Kombination dieser Kriterien irgendeine neue Erkenntnis ableiten, wenn da Daten da wären?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich würde versuchen, sie einmal zu beantworten.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Das waren mindestens zwei Fragen. Wir versuchen in der Reihenfolge, wie die Fragen gestellt wurden, die Antworten vorzutragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Erste Frage: Sinn und Zweck der Studie.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Sinn und Zweck der Studie E07 war, die Wirksamkeit, die In-Dosis-Abhängigkeit von Colestilan aufzuzeigen und dabei vor allen Dingen für Wochen 12 bis 16 in einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Form gegenüber Placebo zu belegen, dass es eine wirksame Therapie ist.

Ich muss es insofern, Frau Müller, noch etwas spezifizieren, nicht, dass das, was ich eben gesagt habe, missinterpretiert wird. Zu Beginn der E07, also zu dem Zeitpunkt, wo die ersten Patienten rekrutiert wurden, war das Mitführen eines aktiven Komparators schon besprochen. Es ist nur im Rahmen der Vorbereitung des Studiendesigns und im Rahmen der Protokollerstellung erst relativ spät von der Agentur gewünscht worden, doch einen aktiven Komparator mitlaufen zu lassen, sonst wäre Sevelamer gar nicht in dieser E07-Studie – ursprünglich war das nicht geplant – mitgelaufen. Dadurch wurde der aktive Komparator in diesen Arm mit aufgenommen, was ja durchaus auch Sinn macht, aber dann

letztendlich zu solchen Fragestellungen führt, die wir gerade diskutieren. Das ist die Kehrseite der Medaille. Das war jetzt die erste Frage.

Jetzt muss ich noch einmal zur zweiten Frage – –

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die zweite Frage war, welche Schlussfolgerungen Sie daraus ziehen würden, wenn Sie die Frage von Herrn Kaiser beantworten. So habe ich das verstanden.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Die Schlussfolgerungen wären – noch einmal –: Wir werden diese Sachen jetzt noch einmal sehr sorgfältig dahin gehend analysieren. Weitestgehend waren es gastrointestinale Probleme, die zu diesen Withdrawals geführt haben. Ich behaupte das jetzt einfach einmal, aber ich möchte es vor allen Dingen validieren und verifizieren, dass man das nicht als schwerwiegende Ereignisse bezeichnen kann. So viele schwerwiegende hatten wir nicht. Wir müssen aber einfach davon ausgehen, dass durch diese Verzerrung eine Bewertung gegenüber Sevelamer nach unserem Dafürhalten nicht möglich ist. Dafür müsste man in der Tat eine doppelblinde Studie machen. Das war zu dem Zeitpunkt eben nicht möglich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Müller. – Frau Dr. Müller, haben Sie noch eine Nachfrage? – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Die zweite Antwort war jetzt für mich nicht ganz nachvollziehbar, aber es war vielleicht etwas zu spekulativ, was ich gefragt habe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Im Grunde würde ich einmal abwarten, ob es eine solche Auswertung gibt. Welche Schlussfolgerungen dann daraus zu ziehen sind, muss letztlich der Unterausschuss mit Unterstützung von Herrn Kaiser herausfinden. Okay.

**Frau Dr. Müller:** Ihre Antwort auf den ersten Teil meiner Frage kann man schon so interpretieren, dass es eigentlich nicht darauf ausgelegt war, das zu zeigen, und man insofern – – Okay. Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Wenn ich das für mich zusammenfasse, verstehe ich, ehrlich gesagt, Ihr Anwendungsgebiet All nicht mehr. Sie haben in Ihrem Dossier dargestellt, dass die Studie E07 ein niedriges Verzerrungspotenzial hat. Sie haben die Studie herangezogen, um zu sagen, dass Colestilan vergleichbar ist mit Sevelamer. Sie haben das zwar auch um die Daten zu Studie E10 ergänzt, aber Sie haben sich ganz wesentlich auf die Studie E07 bezogen. Sie stellen jetzt die Eignung der Studie E07 vom Grundsatz her infrage und sagen: Im Grunde genommen kann man gar keine Bewertung gegenüber Sevelamer mit dieser Studie machen. – Was ist denn jetzt richtig? Das Dossier, das Sie eingereicht haben, oder das, was Sie jetzt nach den Stellungnahmen und auch hier in der Anhörung sagen? Dann wäre die Frage, ob Sie dann nicht vielleicht sinnvollerweise einen indirekten Vergleich über einen verblindeten Placebo-Arm mit Sevelamer rechnen können. Es gibt ja placebokontrollierte Sevelamer-Studien. Da hätte man ja vielleicht einen größeren Erkenntnisgewinn bekommen können, wenn Sie den direkten Vergleich jetzt – vorher nicht, aber jetzt – doch ablehnen.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Wie wir zu dieser Bewertung in unserem Nutzendossier kommen, ist relativ einfach zu erklären. Wir haben in unserem Nutzendossier letztendlich die Daten, die wir hatten, auch bewertet. Dazu haben wir natürlich auch die E10-Studie herangezogen. Ohne diese E10-Studie hätten wir natürlich diesen Schluss nicht ziehen können. Das IQWiG hat in seiner Bewer-

tung die Relevanz der E10-Studie ja grundsätzlich infrage gestellt. Da sind wir bei dem Punkt, den ich auch in meinem Eingangsstatement genannt habe, nämlich dass wir schon gerne möchten, dass die E10-Studie und die Daten aus der E10-Studie mit in die Bewertung einfließen, weil wir wissen, dass in der zwölfwöchigen Therapiephase in der E07 eine Aussage dazu nicht statthaft ist. Das also zu der Frage der potenziellen Diskrepanz zwischen dem, was im Nutzendossier drinsteht, und dem, was wir hier sagen. – Vielleicht hat dazu der Kollege Schneider noch eine Ergänzung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schneider, Sie sind gefragt.

**Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma):** Ich würde gerne auch ergänzen wollen, weil das bei mir zumindest jetzt so anklang, als hätten wir im Nutzendossier nur auf E07 abgestellt. Dem möchte ich widersprechen. Wir haben E07 und E10 als Verbund gesehen. Das ist auch sicherlich das, was man hier tun sollte; denn die wichtigsten Daten liefert mit Sicherheit der komplette Untersuchungszeitraum und nicht nur der auf zwölf Wochen beschränkte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das nehmen wir jetzt einfach zu Protokoll. Ich hatte den Eindruck, Herr Kaiser ging es um die Frage, ob Sie selbst Ihre eigenen Studien relativieren. Ich lasse das jetzt einfach einmal hingestellt. Wir sollten das jetzt nicht kommentieren, sondern für die Beratung zurückstellen. Es geht jetzt einfach um die Antworten.

Ich habe auf der Agenda Frau Eckhardt, Herrn Lack und dann Frau Dr. Faber.

**Frau Eckhardt:** Wenn ich es richtig verstanden habe, sagen Sie, der Einfluss auf die Phosphatspiegel in der E07-Studie rührt daher, weil eine Dosistitration beim Colestilan stattfand, in der E10-Studie, die ja über einen längeren Zeitraum geht, sich die Phosphatspiegel jedoch wieder angleichen. Deswegen kann man da schon von einer ähnlichen Effektivität auf lange Sicht ausgehen. Aber führt nicht die Titration dazu, dass die Nebenwirkungen eher unterschätzt werden, weil Sie ja gar nicht mit der vollen Dosis sozusagen einsteigen?

**Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma):** Das wäre natürlich möglich. Was wir in der Studie gesehen haben, ist, dass die Therapieabbrüche, also die Withdrawals aufgrund von Nebenwirkungen, gerade in der ersten Phase der Studie abgelaufen sind; in den ersten sechs Wochen fanden die meisten Abbrüche statt. Danach waren die Patienten eigentlich relativ stabil. In der Withdrawal-Phase waren die Abbruchraten am geringsten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Eckhardt, reicht Ihnen das als Antwort?

**Frau Eckhardt:** Das würde für mich ja eher dafür sprechen, dass man eigentlich noch höhere Abbruchraten in der ersten Phase erwartet, wenn man da mit einer anderen Dosis einsteigen würde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Grapenthin, wollen Sie darauf noch einmal antworten?

**Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma):** Das ist jetzt natürlich eine spekulative Frage. Dazu haben wir, soweit ich weiß, keine Aussagen. Ich kann mich nicht daran erinnern. Die Abbruchraten in der E07 waren so, wie wir sie gesehen haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Lack.

**Herr Lack:** Meine Frage hat sich erledigt.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:** Für die Patientenvertretung würde ich gerne wissen, warum Sie keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben haben. Das ist insbesondere bei dieser chronischen Erkrankung ja ein sehr wichtiger Endpunkt. Die Frage gewinnt auch noch einmal an Bedeutung im Zusammenhang mit den Dosierungsfragen, die Frau Eckhardt eben gestellt hat.

**Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma):** Lebensqualität, Quality of Life, ist sicherlich eine interessante Fragestellung und ein Endpunkt in den Studien, der immer mehr Beachtung findet. Ich weiß jetzt nicht, ob wir da im Bereich der Hyperphosphatämie weitergekommen wären, weil die Lebensqualität der Patienten mit Hyperphosphatämie, die sich einer Dialyse unterziehen, sicherlich in erster Linie von der Dialyse an sich geprägt ist. Die Erkrankung Hyperphosphatämie verursacht ja zumindest am Anfang erst einmal keine direkten Beschwerden. Die Patienten merken davon ja nichts. Erst wenn im Zusammenhang mit der Hyperphosphatämie stehende Begleiterkrankungen auftreten, kardiovaskuläre Erkrankungen, die dann auch zu kardiovaskulären Ereignissen führen, kommt es für die Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Diese Einschränkung der Lebensqualität ist dann sicherlich auch, wenn wir jetzt einmal von einem Schlaganfall bei den Patienten ausgehen, von der Schwere des Schlaganfalls abhängig und nicht unbedingt von dem Serumphosphat Spiegel, den der Patient gehabt hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Faber, ich gehe davon aus, dass Sie sich danach noch dazu äußern wollen.

**Frau Dr. Faber:** Ja. Die Frage ist ja nicht beantwortet worden. Ich hatte nicht nach der Lebensqualität bei erhöhten Phosphatspiegeln gefragt, sondern nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zusammenhang mit der therapeutischen Strategie bei Hyperphosphatämie.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Ich darf dazu kurz antworten, Frau Faber. Es ist so: Die Hyperphosphatämie ist symptomfrei. Insofern reden wir ja hier, wenn Sie so wollen, von einer präventiven Therapie, nämlich der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen. Das heißt, durch die Phosphatsenkung wird nicht a priori die Lebensqualität des Dialysepatienten ad hoc beeinflusst. Wir haben diese Thematik auch mit den Experten besprochen und kamen eben zu dem Schluss, dass das letztendlich nicht zu einem Ergebnis führen würde, nicht zielführend ist, wenn man bei der Hyperphosphatämie-Therapie eine Lebensqualitätsuntersuchung durchführt. Das soll nicht heißen, dass die Bedeutung der Hyperphosphatämie-Therapie in den Hintergrund geraten sollte, wie wir ja auch eingangs von den Experten gehört haben. – Vielleicht können die aber auch zu dieser Fragestellung Ihnen noch ihre Aspekte darlegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Müller. Herr Professor Ketteler hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg):** Ich bin da im Prinzip bei Ihnen. Man müsste das durchaus in Erwägung ziehen. Ich bin auch bei Mitsubishi; denn die Hyperphosphatämie kann man damit nicht überwachen, aber möglicherweise Therapiewirkungen oder Nebenwirkungen. Allerdings gibt es keine wirklich für diese Dialysesituation optimal validierten Lebensqualitätsfragebögen. Es gibt den sehr allgemeinen SF-36-Fragebogen, und es gibt gastrointestinale Fragebögen für die Normalbevölkerung, die aber wiederum die Dialysesituation und deren Nebenwirkungsspektrum nicht erfassen. Das macht die Interpretation solcher Fragebögen schwierig oder auch ein bisschen fragwürdig.

Ich weiß aber, dass in den letzten zwei, drei Jahren mehr und mehr prospektive Phase-III-Studien durchaus Lebensqualitätserfassung mit in die Protokolle aufgenommen haben, allerdings auch nicht als Endpunkte; denn diese Daten sind außerordentlich schwierig zu interpretieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. Das ist ein Thema, das wir wiederholt an verschiedenen andere Stellen haben. Ich weiß nicht, ob Herr Dr. Dintsios sich zu einem grundsätzlichen Statement zu diesem Thema veranlasst sieht. – Nicht. Aber Herr Professor Bommer hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Bommer (Dialysezentrum Heidelberg):** Ich glaube, wir müssen eines berücksichtigen: Wenn Sie eine Gefäßsklerose, eine Koronarsklerose haben, sterben Sie nicht sofort, und Ihre Lebensqualität wird nicht vom gleichen Tage an schon schlechter. Deshalb hat DOPPS auch nie Analysen der Lebensqualität bei inzidenten Patienten während des ersten Analysejahres angelegt oder ausgewertet, sondern nur bei Patienten, die lange an der Dialyse waren, weil die ganzen Folgen der Hyperphosphatämie Langzeitfolgen sind. Das sind keine Folgen, die Sie heute oder morgen merken. Sie fühlen sich vielleicht sogar wohler, wenn Sie einen hohen Phosphatspiegel haben und keine Phosphatbinder nehmen, weil Sie ja die Tabletten nicht zu nehmen brauchen. Aber die Konsequenzen tragen Sie dann nach Jahren. Deshalb ist, wie es richtig ausgedrückt worden ist, die ganze Phosphattherapie eine prophylaktische Therapie und eine Langzeittherapie und nicht eine Akuttherapie, wie meinetwegen Kopfschmerzmittel.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für die Äußerung. – Herr Dr. Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich denke, wir haben es mit einer komplexen Intervention zu tun. Die Patienten sind ja immer noch dialysepflichtig. Wenn man sich einmal die Reduktion der Lebensqualität bei terminaler Nierenerkrankung anschaut, dann stellt man fest, dass das Ereignis der Dialysepflichtigkeit dominiert. Mit anderen Worten: Ein Instrument, das auf die Hyperphosphate abstellen würde – das hat Frau Faber nachgefragt –, müsste so änderungssensitiv sein, dass es genau die Konsequenzen aufgrund dieser Erkrankung, die in der Regel symptomfrei verläuft, abgreifen könnte. Das ist, zumindest nach meinen Kenntnissen, zurzeit nicht in der Lebensqualitätsforschung vorhanden. Darüber hinaus würden Sie es auch, weil der Einschnitt der Dialysepflichtigkeit so gravierend ist, gar nicht abbilden können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Beitrag. – Jetzt schaue ich in die Runde. – Herr Kaiser zieht zurück. Ich glaube, dass wir eigentlich alle Themen abgearbeitet und ausreichend diskutiert haben. Ich schaue auch ein wenig auf die Uhr.

Ich würde Ihnen, Herr Dr. Müller, wenn Sie wollen, noch die Gelegenheit zu einem ganz kurzen Abschlussstatement geben. Ansonsten können wir die Anhörung schließen, es sei denn, Sie hätten noch irgendeinen besonderen Punkt. Ich will nichts abwürgen. Es ist Ihr gutes Recht hier. Ich gehe aber davon aus, dass wir eigentlich alle Themen ausführlich behandelt haben.

**Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma):** Sehr geehrter Herr Dr. Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich Ihnen dafür danken, die Gelegenheit geboten bekommen zu haben, mit Ihnen die Fragen, die Ihnen wichtig waren, aber auch unsere Kernpunkte in dieser Runde zu diskutieren. Wir sind, wie ich hoffe, zu klärenden Darstellungen in vielen Punkten gekommen, zumindest in vielen wichtigen Sachverhalten – einige werden wir, hoffe ich, noch nachliefern können –, nicht zuletzt auch durch die Beiträge der Experten, die das Dilemma der derzeitigen Phosphatbindertherapie aus der praktischen Anschauung kennen und wissen, was man beachten muss und was man definitiv

nicht tun sollte. Bleiben solche Aspekte unberücksichtigt, besteht ein hohes Risiko, sich in theoretischen Überlegungen zur optimalen Bestimmung von Effekten zu verlieren oder gar Studien in Betracht zu ziehen, die zwar wissenschaftlich hochinteressant erscheinen, aber an der Versorgungsrealität vorbeigehen. Insofern glaube ich, dass wir heute in dieser Diskussion eine wissenschaftlich vertretbare und praktikable Basis für die Bewertung von Colestilan gehört haben. Insofern möchte ich Ihnen, Herr Dr. Vöcking, herzlichen Dank für die Leitung dieser Anhörung sagen. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Müller, ich danke Ihnen und Herrn Dr. Davies, Frau Marzell und den anderen Herren für die rege Teilnahme an der gesamten Diskussion, natürlich auch den Fachexperten. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass wir das, was Sie hier eben noch einmal zusätzlich genannt haben, natürlich in die Meinungsbildung einbeziehen werden. Wünschenswert wäre, dass Sie die Daten, um die Herr Kaiser gebeten hat, uns so zügig wie eben möglich, aber auf jeden Fall innerhalb von zwei Wochen zusenden. Das können wir dann zusätzlich noch in die Betrachtung hereinnehmen. Die Relevanz muss man sich dann anschauen, wenn man dafür die Daten hat.

Jedenfalls ganz herzlichen Dank für die Teilnahme an der heutigen Anhörung. Sie werden wieder von uns hören. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und insbesondere wünsche ich Ihnen weiterhin eine gute Gesundheit.

Damit schließe ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 13.17 Uhr