

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Roxadustat (D-718)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 24. Januar 2022
von 11:02 Uhr bis 11:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hatz

Herr Dr. Reusch

Herr Prof. Dr. Ruof

Herr Dr. Walli

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Authmann

Frau Friederich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Lukas

Herr Westermayer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hexal AG:**

Frau Dr. Müller

Frau Raitner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Bazarganipour

Herr Dr. Waldenmaier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gutacker

Frau Krug

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – wir sind sogar noch fast in der Zeit – jetzt hier zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Roxadustat zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember des vergangenen Jahres. Hierzu sind eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, dann weitere pharmazeutische Unternehmer, namentlich GlaxoSmithKline, Amgen, Hexal, Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharma GmbH. Als Kliniker hat Herr Dr. Weinreich vom Nephrologischen Zentrum Villingen-Schwenningen Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma GmbH sind Herr Professor Ruof, Herr Dr. Hatz, Herr Dr. Walli und Herr Dr. Reusch zugeschaltet, für Amgen Frau Authmann und Frau Friederich. Von Glaxo müsste Herr Lukas zugeschaltet sein. Herr Lukas? – Fragezeichen. Außerdem ist Herr Westermayer zugeschaltet. Von Hexal sind Frau Dr. Müller und Frau Raitner zugeschaltet, außerdem Frau Bazarganipour und Herr Dr. Waldenmaier von Bristol, von Otsuka Pharma Frau Gutacker und Frau Krug sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Jetzt frage ich noch mal: Herr Lukas? – Da ist er, aber er kann sich nicht melden. Okay. Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Wirkstoffs insgesamt zu adressieren. – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Dr. Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute gemeinsam mit Ihnen mögliche offene Fragen zur Nutzenbewertung von Roxadustat besprechen können.

Bevor ich näher auf unser Arzneimittel Roxadustat eingehe, möchte ich ganz kurz unser Anhörungsteam vorstellen. Mit mir zusammen sind heute folgende Personen zugeschaltet: Herr Dr. Ravi Walli vertritt die Abteilung Medizin als Leiter der Therapeutic Area Speciality von Astellas. Herr Dr. Michael Reusch war über viele Jahre in der globalen Entwicklungsabteilung von Astellas tätig und ist ein Experte für das Entwicklungs- und Studienprogramm für Roxadustat. Herr Professor Dr. Jörg Ruof ist als externer Berater für Astellas tätig und hat federführend die Konzeption und Entwicklung unseres Nutzendossiers geleitet. Mein Name ist Dr. Maximilian Hatz; ich leite den Bereich Value & HTA der Abteilung Market Access von Astellas.

Roxadustat ist ein Hypoxie-induzierbarer Faktor, ein HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor, kurz HIF-PHI, und wurde im August vergangenen Jahres als erster Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse von der EU-Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung, kurz CKD, zugelassen. Durch den Wirkmechanismus von Roxadustat wird in ein Kernelement des Sauerstoffsensorsystems der Nierenzellen eingegriffen, mit dessen Hilfe der Bedarf des Körpers an neuen Erythrozyten ermittelt wird. Für die Entdeckung und Beschreibung des zugrunde liegenden physiologischen Mechanismus wurde 2019 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Die Zulassung von Roxadustat wurde seitens der EMA auf Basis eines umfangreichen Studienprogramms, das in verschiedenen Regionen der Welt durchgeführt wurde, empfohlen. Für den Einsatz von Roxadustat in Deutschland müssen spezifische Aspekte berücksichtigt werden, die in der Fachinformation von Roxadustat beschrieben sind. Dies umfasst unter ande-

rem, dass die Anämie bei erwachsenen Patienten mit CKD symptomatisch sein muss, dass vor Beginn der Behandlung das Vorhandensein ausreichender Eisenspeicher sichergestellt werden sollte, dass den detaillierten Dosierungsvorgaben bei Neueinstellung auf Roxadustat bzw. bei einem Wechsel von einer Therapie mit einer Erythropoese-stimulierenden Substanz, ESA, gefolgt werden sollte und dass eine Umstellung von Dialysepatienten, die bereits stabil mit einem ESA behandelt werden, nur bei Vorliegen eines validen klinischen Grundes erfolgen sollte. Unter diesen Voraussetzungen hat die EMA für Roxadustat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt.

Bei der Erstellung unseres Nutzendossiers ergab sich die Herausforderung, dass es große Unterschiede zwischen den Einschluss- und Durchführungskriterien der Studien und den in der Zulassung definierten Aspekten gibt und somit der umfangreiche Evidenzkörper aus dem Phase-III-Studienprogramm von Roxadustat den sehr spezifischen Vorgaben der Zulassung weitestgehend nicht entspricht.

Bei der Prüfung des IQWiG, welche Studien in die Nutzenbewertung einzuschließen sind, ergab sich, dass die zu Beginn identifizierten zehn RCTs, in denen Roxadustat direkt mit einem ESA verglichen wurde, nicht für einen Einschluss in die Nutzenbewertung und damit für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. Die wichtigsten Gründe für dieses Ergebnis waren: Die Symptomatik der Anämie wurde nicht in allen Studien im Sinne des letztlich zugelassenen Anwendungsgebiets zu Studienbeginn systematisch erhoben oder geprüft. Bei acht RCTs erfolgte eine Umstellung von stabil auf ESA eingestellten Patienten auf Roxadustat. Allerdings wurde in keiner der Studien systematisch geprüft und dokumentiert, ob ein valider klinischer Grund für eine Umstellung vorlag. In keiner der zehn Studien waren zu Studienbeginn ausreichende Eisenspeicher für alle Patienten sichergestellt, und die in den Studien verwendeten Dosierungen weichen von den Dosierungsvorgaben in der Fachinformation ab.

Auch wir halten das Vorgehen des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung für angemessen und stimmen der Einschätzung des IQWiG zu. Weiterhin beanspruchen wir keinen Zusatznutzen für Roxadustat.

Im deutschen Versorgungsalltag stellt Roxadustat jedoch eine hochrelevante orale Therapieoption bei der Einstellung von Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD dar, die noch keinen ESA erhalten. Auch bei der Therapie von bereits stabil auf ESA eingestellten Patienten kann Roxadustat einen wertvollen Beitrag zur Behandlung der symptomatischen Anämie leisten, wenn eine valide klinische Indikation zur Umstellung dieser Patienten vorliegt.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen Ihnen sehr gerne für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz, für diese Einführung. Ich hätte jetzt hier zwei, drei Fragen an die Kliniker, wenn welche da wären. Leider ist keiner für die heutige Anhörung gemeldet.

Ich schaue in die Runde. Wie sieht es bei den Bänken aus? Gibt es hier Fragen? – Frau Göppel, GKV-SV.

Frau Dr. Göppel: Ich würde gerne auf die Umstellung zurückkommen, auf die Empfehlung der EMA, dass stabil eingestellte Patienten nicht oder nur bei vorliegendem validem klinischem Grund umgestellt werden sollten. Uns würde interessieren, auf welchen Erkenntnissen aus den Studien die Empfehlung beruht.

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

Herr Dr. Reusch (Astellas): Die Umstellungsindikation für die Konversionspatienten beruht im Wesentlichen auf einer Einschätzung der EMA, dass aufgrund der vorgelegten Daten eine pauschale oder generelle Konvertierung nicht stattfinden sollte, sondern dafür ein valider

klinischer Grund vorliegen sollte, weil damit ein ausreichendes Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reusch. – Jetzt einfach nur eine Frage, obwohl Sie jetzt vom pU sind: Wie wird das denn in der Praxis festgestellt? Gibt es da, auch wenn es keine Automatik oder keinen Regelfall der Umstellungsindikation gibt, irgendwelche Kriterien, die dabei eine wichtigere oder weniger wichtigere Rolle spielen? Also, das wäre eine der zentralen Fragen gewesen, die ich an die Kliniker gehabt habe, weil das für mich im Augenblick nach dem, was ich gelesen habe, ein Stück weit eine Blackbox ist. Dass es Fälle gibt, in denen das angezeigt ist, okay, aber wie handeln wir das? Können Sie dazu etwas sagen, Herr Reusch?

Herr Dr. Reusch (Astellas): Dazu kann ich gerne etwas sagen. – Das ist eine individuelle Benefit-Risk-Entscheidung des jeweiligen Verschreibers. Sie sollte in Kenntnis der genauen Umstände des Patienten, zum Beispiel Ansprechen auf vorangegangene Therapie oder andere Gründe, die für eine Umstellung sprechen, quasi von ihm getroffen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Walli.

Herr Dr. Walli (Astellas): Um das noch zu ergänzen: Wir wissen aus Gesprächen mit behandelnden Nephrologen, dass sie solche validen klinischen Gründe insbesondere dann sehen, wenn eine derzeit laufende Behandlung mit den ESAs nicht ausreichend ist, beispielsweise ausreichendes Ansprechen des Hb-Wertes oder die Notwendigkeit weiterer Dosissteigerung. Das wären, so wird uns zurückgespielt, die Hauptgründe, die die Ärzte für den Einsatz in dieser Patientengruppe sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Göppel, GKV-SV.

Frau Dr. Göppel: Ich habe noch eine Rückfrage dazu. Die nichtdialysepflichtigen Patienten wurden, wenn ich das richtig weiß, in der Studie nicht untersucht, aber die dialysepflichtigen Patienten schon. Können Sie vielleicht noch einmal zu den Studienergebnissen etwas sagen, dazu, welche Ergebnisse sich da im Vergleich zu den stabil eingestellten Patienten gezeigt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Reusch, bitte.

Herr Dr. Reusch (Astellas): Wenn ich die Frage richtig verstanden habe, ging es um die Ergebnisse bei nichtdialysepflichtigen Patienten. Auch bei nichtdialysepflichtigen Patienten in den Studien konnte gleichwertige Wirksamkeit gegenüber ESA nachgewiesen werden, zusammen mit gleicher Sicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sind Sie mit der Antwort zufrieden, Frau Göppel? – Ich nicht.

Frau Dr. Göppel: Ich auch nicht. – Es geht ganz konkret um die dialysepflichtigen Patienten, für die es ja die ganz klare Empfehlung gibt, dass sie, wenn die stabil eingestellt sind, nicht umgestellt werden sollen. Und genau *die* Patienten wurden ja in der Studie im Vergleich zu ESA untersucht. Da würden uns die Studienergebnisse interessieren.

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

Herr Prof. Dr. Rouf (Astellas): Frau Göppel, darf ich noch mal fragen: Woran sind Sie jetzt primär interessiert, an den Efficacy-Daten oder den Safety-Daten?

Frau Dr. Göppel: An dem Hintergrund für die Empfehlung, dass man eben klare valide klinische Gründe anbringen muss, um eine Umstellung zu rechtfertigen.

Herr Prof. Dr. Rouf (Astellas): Ich denke, das ist am deutlichsten in der Fachinformation in den Tabellen 8 und 9 dargestellt. Da sehen Sie in der Tabelle 9 die kardiovaskuläre Sicherheit

bei den gepoolten NDD-Patienten der placebokontrollierten Hb-Korrekturstudien, und in der Tabelle 10 sehen Sie die bei den ESA-kontrollierten Hb-Korrekturstudien. – Pardon, in Tabelle 11 sehen Sie natürlich noch die bei den stabilen Dialysepatienten. Bei diesen stabilen Dialysepatienten haben Sie die Daten in der Fachinformation. Ich denke, diese waren maßgeblich für die Empfehlung der EMA, bei den Umstellungspatienten Vorsicht walten zu lassen; so möchte ich das mal vorsichtig formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Frau Göppel, zufrieden?

Frau Dr. Göppel: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. Dann sind wir flott durch. Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Somit gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal das Wort für ein kurzes Zwischenfazit – es gibt ja nicht sehr viel zu diskutieren –, und anschließend könnten wir an der Stelle schon kurz und schmerzlos Schluss machen. – Bitte schön, Herr Dr. Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die sehr kurze und übersichtliche Diskussion, die wir heute hier geführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben ja auch entsprechend eingeleitet, indem Sie gesagt haben, dass Sie sich im Prinzip mit dem IQWiG identifizieren können. Es ist schade, dass keine Kliniker da sind. Da hätten man wirklich konkret über die Umstellungsindikation ein bisschen diskutieren können. Das ist jetzt kein mangelndes Interesse, sondern schlicht und ergreifend so: Diejenigen, die ich gerne gequält hätte, sind nicht da.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Aus unserer Sicht ist das natürlich absolut nachvollziehbar. Wir hoffen, dass wir Ihnen dennoch zumindest einige Informationen auf die Fragen bieten konnten, die Sie heute hatten. Ich hoffe, dass wir sie auch zufriedenstellend beantworten konnten.

Ich kann mich ansonsten eigentlich nur wiederholen: Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass die Studien von Roxadustat aufgrund dieser besonderen Fallkonstellation nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden können und sich daher eben auch kein Zusatznutzen für Roxadustat ableiten lässt. Dennoch möchte ich nochmals auf den wichtigen Beitrag von Roxadustat für die Therapie von Patienten mit symptomatischer Anämie bei CKD in der deutschen Versorgung hinweisen. Wir sind absolut davon überzeugt, dass die Anwendung von Roxadustat auf Grundlage der Fachinformation dabei helfen wird, den bisher nur unzureichend durch die ESA erfüllten Behandlungsbedarf in dieser Indikation zu decken. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns die wenigen Fragen, die wir hatten, beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:19 Uhr