

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: hier: Wirkstoff Calcifediol (D-767)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 07. Juni 2022

von 11:00 Uhr bis 11:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Fresenius Medical Care Deutschland GmbH:**

Frau Gräf

Frau Barck

Herr Dr. Csomor

Herr Dr. Hardt

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

Herr Bussilliat

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung nach § 35a SGB V begrüßen. Ich möchte mich zunächst einmal bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der leider nicht anwesend sein kann.

Unsere mündliche Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Calcifediol zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, sind wir gehalten, ein Wortprotokoll zu führen. Das bedingt, dass ich formell die Anwesenheit feststellen muss. Das tue ich hiermit. Von Fresenius Medical Care Deutschland, vom pharmazeutischen Unternehmer, sind zugeschaltet Frau Gräf, Frau Barck, Herr Dr. Csomor und Herr Dr. Hardt sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Dr. Hardt, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hardt (Fresenius): Schönen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte. Bevor wir inhaltlich einsteigen, möchte ich kurz mein Team vorstellen. Mit mir sind heute hier Frau Isabella Barck und Frau Angela Gräf aus dem Bereich Market Access. Sie haben federführend die Erstellung des Nutzendossiers betreut. Des Weiteren ist Herr Dr. Philipp Csomar hier. Er ist in dieser Anhörung zuständig für alle medizinischen Fragestellungen zu Rayaldee. Mein Name ist Dr. Thomas Hardt. Ich leite den Bereich Market Access bei der Vifor Pharma Deutschland GmbH.

Heute möchten wir mit Ihnen über die Bedeutung von Rayaldee im Anwendungsgebiet des sekundären Hyperparathyreoidismus, kurz sHPT, bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und mit Vitamin-D-Mangel diskutieren. Wir sind davon überzeugt, dass retardiertes Calcifediol, Rayaldee, den Patienten einen deutlichen therapeutischen Mehrwert in der Behandlungssituation bietet. Wir möchten nachfolgend kurz auf das Krankheitsbild, den Versorgungsbedarf und den Stellenwert von Rayaldee eingehen.

Zunächst zum Krankheitsbild und zum bestehenden Versorgungsbedarf. sHPT renalen Ursprungs ist mit schwerwiegenden komplexen Stoffwechselstörungen verbunden, die bei Patienten mit CKD bereits in frühen Stadien als Begleiterkrankung auftreten können. Das Leitsymptom des sHPT ist die Überproduktion des Parathormons, kurz PTH, in den Nebenschilddrüsen, die bei Fortschreiten zu irreversiblen Störungen des Mineralstoff- und Knochenhaushalts mit einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen bis hin zur Therapieresistenz und im schlimmsten Fall der Notwendigkeit einer Entfernung der Nebenschilddrüse führen kann. Es handelt sich tatsächlich um eine ernsthafte Erkrankung. Unbehandelt ist das Fortschreiten der sHPT-Erkrankung mit schwerwiegenden irreversiblen Herz-Kreislauf- und Knochenkrankungen assoziiert, welche in einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Patienten resultieren. Darüber hinaus beschleunigt die Begleiterkrankung sHPT die Progression der chronischen Nierenerkrankung, sodass betroffene Patienten ein vielfach erhöhtes Risiko aufweisen, dialysepflichtig zu werden. Eine frühzeitige Behandlung und effektives Management des PTH-Spiegels ist zwingend erforderlich, um die genannten schwerwiegenden klinischen Folgen zu verhindern. Die Herausforderung einer Therapie im Anwendungsgebiet besteht darin, ein physiologisches

Gleichgewicht zwischen PTH und weiteren sHPT-assoziierten Parametern wie Vitamin D sowie Calcium und Phosphat herzustellen. Für die Behandlung des sHPT bei Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 steht derzeit lediglich eine einzige zugelassene Therapieoption, nämlich der Wirkstoff Paricalcitol, in Deutschland zur Verfügung. Mit Paricalcitol kann zwar meist eine ausreichende Reduktion des PTH-Spiegels erzielt werden, jedoch wird der Vitamin-D-Mangel nicht angemessen korrigiert, und das Risiko einer Hypercalcämie und einer Hyperphosphatämie wird erhöht. Diese Nebenwirkungen sollten so weit wie möglich vermieden werden, da sie mit einem erhöhten Risiko der Gefäß- und Weichteilverkalkung einhergehen, die eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, CKD, darstellt.

Ganz kurz zum Stellenwert und dem patientenrelevanten Nutzen von Rayaldee. Mit Rayaldee steht nun eine zugelassene wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung, welche die Herausforderung der Therapie adressiert. Im Rahmen von zwei randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien zeigte sich, dass Rayaldee effektiv und nachhaltig den sHPT-Spiegel bei CKD-Patienten kontrolliert, und dies bei gleichzeitiger Ausgewogenheit der wesentlichen sHPT-assoziierten Parameter. Das IQWiG hat auf Basis der placebokontrollierten Studien aus methodischen Gründen keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paricalcitol ableiten können. Diesem formalen Vorgehen stimmen wir zu. Darum haben wir im Rahmen des Nutzendossiers keinen Zusatznutzen für Rayaldee beansprucht. Wir sind allerdings fest davon überzeugt, dass Rayaldee einen deutlichen therapeutischen Mehrwert in der Versorgung liefert und einen relevanten Stellenwert in der Versorgung bekommen kann. Rayaldee ist das einzige Präparat bei sHPT-Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4, das sowohl den PTH-Spiegel senkt als auch den Vitamin-D-Spiegel erhöht, und das, ohne klinisch relevante negative Auswirkungen auf den Calcium- und Phosphat-spiegel zu verursachen.

Damit freuen wir uns auf die Diskussion und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Hardt. – Ich gebe weiter an die Teilnehmer. Wer meldet sich zu Wort? – Frau Wenzel-Seifert von der KBV, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Womit wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe behandelt? Bei den Patienten liegt aufgrund des Anwendungsgebietes ein Vitamin-D-Mangel vor. Wie sah die Therapie im Vergleichsarm aus?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Csomor.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Die Zulassungsstudien beruhen auf zwei placebokontrollierten Studien, die durchgeführt wurden. Es war kein aktiver Vergleichsarm dabei.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es lag ein Vitamin-D-Mangel vor, aber es wurde nicht mit Vitamin D behandelt? – Okay.

Meine zweite Frage ist eher akademischer Art. Warum glauben Sie, dass diese Form des Vitamin D, das Sie für die Behandlung einsetzen, für diese Patienten indiziert ist und besser ist als das Calcitriol? Vitamin D wird als eine Art Prohormon in der Haut gebildet bzw. über die Nahrung aufgenommen. Es muss in zwei Schritten hydroxyliert werden. Der erste Schritt erfolgt in der Leber, der zweite in der Niere. Erst dann ist es voll aktiv. Wegen der Nierenschädigung kann der zweite Schritt nicht erfolgen. Ihr Produkt, wenn ich das richtig verstanden habe, ist nicht das Prohormon, es ist auch nicht die zweite Form, das 1,25-Colecalciferol, sondern es ist der Metabolit, der in der Leber gebildet wird. Mir ist nicht ganz klar, warum Patienten mit einer Niereninsuffizienz diese Metaboliten benötigen. Denn das Gros von ihnen – bis auf wenige Ausnahmen – hat eine funktionsfähige Leber und kann diesen Metabolisierungsschritt vornehmen, sofern ausreichend Vitamin D durch Nahrung oder aufgrund

von Bildung in der Haut, UV-Exposition etc. vorhanden ist. Mir ist nicht klar, wo die Ratio hinter dem Einsatz dieses Metaboliten liegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Csomor, Sie haben sich dazu zu Wort gemeldet.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Herzlichen Dank für die Frage. Wie Sie selber schon erläutert haben, ist der Vitamin-D-Metabolismus eine relativ komplexe Angelegenheit und sehr streng reguliert. Bei Rayaldee wird das Substrat gegeben, um nachher aktives Vitamin D zu bilden. Calcifediol wird gegeben. Nun ist der Punkt, dass bei Rayaldee eine sehr langsame Wirkstofffreisetzung – über 12 Stunden – erfolgt. Das führt dazu, dass die physiologischen Regelmechanismen zur Kontrolle von aktivem Vitamin D komplett erhalten bleiben, indem wir nicht ein aktives Analogon geben und somit die physiologische Regulierung umgehen, sondern das Substrat geben. Durch die langsame Freisetzung wird erreicht, dass gerade bei CKD-Patienten enorm hohe Calcifediol-Spiegel gebildet werden können. Die Patienten in den klinischen Studien haben einen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel von über 50 ng/ml erreicht, schlussendlich im Bereich von 50 bis 100. Diese hohe Substratmenge ist bei CKD-Patienten erforderlich, um über die Bildung von aktivem Vitamin D eine PTH-Reduktion zu erreichen. Wie Sie selber schon gesagt haben, wird mit zunehmender Niereninsuffizienz die 1 α -Hydroxylase-Aktivität in der Niere fortlaufend beeinträchtigt. Das FGF23, das heraufreguliert wird, führt zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der 1 α -Hydroxylase in den Nieren. Durch den hohen Wirkstoffspiegel, den wir mit Rayaldee erreichen, wird extrarenale Aktivierung zu aktivem Vitamin D ermöglicht, zum Beispiel in den Nebenschilddrüsen, wo das PTH gesenkt wird. Dadurch, dass wir mit Rayaldee diese physiologische Kontrolle nicht umgehen, was bei 1 α -hydroxylierten Präparaten wie zum Beispiel Paricalcitol passiert, haben wir einen klaren Vorteil im Bereich des Sicherheitsprofils. Das heißt, dass das Calcium und das Phosphat absolut im Normbereich bleiben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Frau Wenzel-Seifert, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das mit der verlangsamtten Freisetzung ist ein Argument, das mir einleuchtet. Was mir nicht so ganz einleuchtet: Sie gehen davon aus, dass Ihr zweiter Hydroxylierungsschritt nicht in der Niere stattfindet, sondern extrarenal?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Csomor, bitte schön.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Das ist eine hervorragende Feststellung. Was wir in den klinischen Studien zeigen konnten, ist, dass ein Vitamin-D-Spiegel von über 50 ng/ml erreicht werden muss, um bei CKD-Patienten das PTH in klinischer Relevanz zu senken. Wir sehen zum Beispiel keinen Unterschied zwischen CKD-3- und CKD-4-Patienten, wenn wir auf die Effektivität, das heißt auf die PTH-Senkung, schauen. Das heißt, es ist unabhängig vom CKD-Stadium. Es gibt viele Hinweise, dass auch extrarenales Gewebe wie zum Beispiel die Nebenschilddrüse eine 1 α -Hydroxylase-Aktivität besitzt und somit lokal Hormon gebildet wird. Um das zu ermöglichen, müssen viel höhere Substratkonzentrationen vorhanden sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Was ist der Schwellenwert bzw. der Grenzwert des PTH-Spiegels für die Diagnose des Hyperparathyreoidismus? Das wurde vom IQWiG bei der Herleitung der Patientenzahlen kritisiert. Das wollte ich bei den Klinikern nachfragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kunz, wir haben das große Problem, dass wir heute keine Kliniker dabei haben. Diese Frage können wir nur an den pharmazeutischen Unternehmer richten.

Frau Dr. Kunz: Der pharmazeutische Unternehmer hat seine Position im Dossier schon eingereicht. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Barck, bitte.

Frau Barck (Fresenius): Wie es Frau Kunz gerade gesagt hatte, haben wir zu diesem Punkt schon schriftlich Stellung genommen. Für die gesunde Allgemeinbevölkerung ist ein PTH-Spiegel von 30 pg/ml bis 70 pg/ml als Normbereich bekannt. Die Einschätzung des IQWiG beruhte dabei auf einzelnen Publikationen, die bereits ab einem PTH-Wert von 65 pg/ml von einem erhöhten PTH-Wert ausgehen. Allerdings ist das aus unserer Perspektive nicht eins zu eins auf die erkrankte und hier relevante Zielpopulation übertragbar. Denn die Leitlinien weisen darauf hin, dass der optimale PTH-Spiegel bei nicht dialysepflichtigen Patienten, also bei niereninsuffizienten Patienten, derzeit unbekannt ist. Ebenso werden keine klaren Empfehlungen für einen PTH-Schwellenwert bei der Behandlungsbedürftigkeit getroffen. Da weder aktuell gültige Leitlinien noch die relevante Fachliteratur einen PTH-Schwellenwert für die Behandlungsbedürftigkeit des PTH definieren, sind wir davon ausgegangen, dass auch niedrigere Werte mit Unsicherheiten behaftet sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Barck. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Zu diesem Thema kann ich nichts beitragen. Ich bin noch bei meinem alten Thema und wollte erneut nachfragen. Das mit der extrarenalen Hydroxylierung war mir unbekannt. Es ist in der Tat ein sehr komplexer Metabolismus. Mir war aber auch nicht ganz klar – hier wollte ich nachfragen; es ist schade, dass die Kliniker nicht da sind –: Ist im CKD-Stadium 3 oder 4 schon davon auszugehen, dass die Niere nicht mehr in der Lage ist, das Vitamin D ordnungsgemäß oder so, wie es sollte, zu hydroxylieren? Ist das ein gewisser Prozentsatz? Sie haben nicht die terminale Niereninsuffizienz, nur Stadium 3 oder 4 in Ihrem Anwendungsgebiet sowie den Vitamin-D-Mangel. Darunter fielen auch Patienten, die einen einfachen Vitamin-D-Mangel haben, wie er relativ häufig in der Bevölkerung vorkommt, bei chronisch Kranken besonders häufig. Wie schätzen Sie das ein, wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten im Stadium 3 oder 4, die die aktivierte Form von Vitamin D tatsächlich benötigen, also das 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder Calcitriol?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Csomor dazu.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 beziehen sich auf die Nierenfunktion per se. Wenn wir die verschiedenen Parameter anschauen, die sich über den Zeitraum verändern, bei dem ein Patient durch die verschiedenen Stadien der Nierenerkrankung geht, sehen wir zum Beispiel, dass das Phosphat sehr spät ansteigt. Das ist gegen Ende CKD 4, obwohl die Niere dafür verantwortlich ist, das Phosphat auszuscheiden. Es kommt zu einer Kompensation. Das heißt, der sogenannte FGF23-Faktor wird schon sehr früh heraufreguliert. Das hilft, Phosphat stärker auszuscheiden. Aber jetzt gibt es eine Gegenseite. Gleichzeitig bewirkt das FGF23, dass die 1 α -Hydroxylase in der Niere herunterreguliert wird. Das heißt, die Fähigkeit, Substrat zu hydroxylieren, wird schon früh eingeschränkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Weitere Fragen? – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine zweite Frage richtet sich ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer, ob er das vielleicht erläutern kann. Bei der Kontrolle des PTH-Spiegels, des Calcium- und des Phosphatspiegels schreiben Sie von Unterschieden bei Calcifediol im Vergleich zu Paricalcitol. Können Sie erklären, warum bei Calcifediol der Calciumspiegel nur zweimal im Jahr kontrolliert werden muss, wohingegen bei Paricalcitol von 12 Messungen im Jahr ausgegangen wird?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Csomor, bitte schön.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Wir sprechen von zwei unterschiedlichen Therapiekonzepten. Während Sie bei Paricalcitol ein aktives Analogon verabreichen, umgehen Sie damit die physiologische Regulierung des Vitamin-D-Metabolismus. Die physiologische Regulierung ist enorm wichtig, auch aus Sicherheitsmerkmalen. Denn was nicht passieren darf, ist, dass das Calcium und das Phosphat in die Höhe schießen. Dies umgehen Sie mit der Substitution von

einem aktiven Analogon. Das heißt, man muss Calcium und Phosphat engmaschig überprüfen und entsprechend die Dosierung anpassen. Hingegen findet bei Rayaldee eine physiologische Regulierung des ganzen Vitamin-D-Metabolismus statt. Es ist einer der großen Vorteile, dass man einen sehr hohen Level von Vitamin D erreichen kann, ohne dass man die physiologische Regulierung umgeht. Das führt dazu, dass die Spiegel weniger oft kontrolliert werden müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Kunz?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die 22-minütige Diskussion zusammenzufassen, wenn er das möchte. Herr Dr. Hardt, Sie werden das wahrscheinlich tun; denn Sie haben auch das Eingangsstatement gehalten. Bitte schön, Herr Dr. Hardt.

Herr Dr. Hardt (Fresenius): Vielen Dank. – Sie haben es schon gesagt: Die Diskussion war kurz. Ich glaube, sie hat einen Einblick gegeben, wie komplex das Therapiegebiet ist und mit welchen komplexen Regelmechanismen wir zu tun haben. Aus unserer Sicht ist die größte Herausforderung einer Therapie im Anwendungsgebiet, den PTH-Spiegel wirksam und nachhaltig zu reduzieren und die weiteren sHPT-assoziierten Parameter Vitamin D, Calcium, Phosphat im Gleichgewicht zu halten. Das ist das, was wir in den letzten Minuten diskutiert haben. Genau das ist mit Rayaldee möglich.

Ich habe es eingangs schon erwähnt: Wir beanspruchen keinen Zusatznutzen, aber wir wünschen uns schon, dass das besondere Profil von Rayaldee und damit der Stellenwert in der Therapie in der Nutzenbewertung gewürdigt wird. Wir bedanken uns für die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe allen Teilnehmern, die sich an der Debatte beteiligt haben, zu danken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in das weitere Verfahren einfließen wird. Denen, die an der nächsten Anhörung nicht teilnehmen, wünsche ich einen schönen Tag. Tschüss und auf Wiedersehen!

Damit schließe ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr