

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Etelcalcetid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Etelcalcetid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen ^c	Cinacalcet ^b

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Cinacalcet kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann.
c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, legt der pU die Studie 20120360 vor.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 20120360 für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht gefolgt. Dies wird im Folgenden begründet.

Studienbeschreibung

Bei der Studie 20120360 handelt es sich um eine doppelblinde (Doppel-Dummy) randomisierte Parallelgruppenstudie an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (Intakt-Parathormon [iPTH] > 500 pg/ml) und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Insgesamt wurden 683 Patientinnen und Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Etelcalcetid (N = 340) oder Cinacalcet (N = 343) zugeteilt. In beiden Studienarmen konnten je nach Bedarf begleitend Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) verabreicht werden.

Die Studiendauer der Studie 20120360 betrug 26 Wochen plus 30 Tage behandlungsfreier Nachbeobachtung. Die Behandlungsphase bestand aus einer 20-wöchigen Titrationsphase und einer 6-wöchigen Erhaltungsphase.

Während der Titrationsphase (Wochen 0–20) konnte die Dosis der Studienmedikation in beiden Studienarmen erhöht werden. Dosiserhöhungen erfolgten während dieser Phase in beiden Armen mit dem Ziel einen iPTH \leq 300 pg/ml zu erreichen. Gleichzeitig sollte ein Absinken der Korrigierten-Serumkalzium(cCa)-Werte auf unter 8,3 mg/dl oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UEs) (einschließlich symptomatische Hypokalzämien) durch weitere im Protokoll definierte Titrationsvorgaben vermieden werden. Die Startdosis der Studienmedikation betrug dabei 5 mg für Etelcalcetid und 30 mg für Cinacalcet, die Maximaldosis 15 mg für Etelcalcetid und 180 mg für Cinacalcet. Dosiserhöhungen von Etelcalcetid erfolgten in Schritten von entweder 2,5 mg oder 5 mg. Dosiserhöhungen von Cinacalcet erfolgten in Schritten von 30 mg und in der letzten Eskalationsstufe von 120 mg auf 180 mg (also um 60 mg). Die Möglichkeit zur Dosiserhöhung war dabei innerhalb der Titrationsphase im Abstand von 4 Wochen vorgesehen, das heißt zu Woche 5, 9, 13 und 17.

Während der Erhaltungsphase (Wochen 20–26) sollte die am Ende der Titrationsphase erhaltene Dosis der Studienmedikationen beibehalten werden – eine Dosisreduktion (beispielsweise aufgrund zu geringer cCa-Werte oder UEs) war jedoch möglich.

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie

Behandlungsdauer zu kurz

Die Behandlungsdauer der Studie 20120360 war mit 26 Wochen zu kurz. Etelcalcetid ist als Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen, die hauptsächlich mit kardiovaskulären und ossären Folgen assoziiert wird. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgrößen nur in Studien über einen längeren Zeitraum (d. h. mindestens 1 Jahr) erfasst werden können. Auch themenverwandte Leitlinien wie beispielsweise die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur Evaluation von Therapien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und die EMA-Leitlinie zur Evaluation von Therapien zur

Behandlung der primären Osteoporose empfehlen eine mindestens 1-jährige Studiendauer. Darüber hinaus beschreibt die EMA auch im EPAR zu Etelcalcetid eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr für die Bewertung der klinischen Sicherheit aufgrund der Dauerbehandlung als unbedingt erforderlich.

Somit ist die Studie 20120360 aufgrund der Studiendauer von nur 26 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Dosistitration

Die Titrationsvorgaben in der Studie 20120360 entsprechen bis auf hauptsächlich 2 Kritikpunkte den Angaben der Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet. Die beiden Hauptkritikpunkte werden im Folgenden erläutert.

Titration war nicht dauerhaft zielwerterreichungsorientiert sondern zeitlich begrenzt

Gemäß Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet soll durch Titration der Studienmedikation für das beim sekundären Hyperparathyreoidismus pathologisch erhöhte PTH ein Zielwert zwischen 150 bis 300 pg/ml (Etelcalcetid) beziehungsweise 100 bis 300 pg/ml (Cinacalcet) bezogen auf das iPTH erreicht werden. In der Studie 20120360 war eine Dosiserhöhung jedoch – unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten den iPTH-Zielwert ($iPTH \leq 300$ pg/ml) bereits erreicht hatten – ab Woche 20 nicht mehr möglich. Danach (also in der Erhaltungsphase) bestand lediglich die Möglichkeit zur Dosisreduktion.

Zum einen ist diese nicht dauerhaft am Erreichen des PTH-Zielbereichs orientierte Vorgehensweise unabhängig von der Wahl des Zeitpunktes für den Übergang in die Erhaltungsphase unbegründet.

Zum anderen wurde der Zeitpunkt für den Übergang in die Erhaltungsphase so gewählt, dass, in Kombination mit den Dosiserhöhungsschemata der Studienmedikationen, Patientinnen und Patienten im Cinacalcet-Arm am letzten Termin für Dosiserhöhungen (Woche 17) erstmals die Maximaldosis erhalten konnten. Patientinnen und Patienten im Etelcalcetid-Arm hingegen konnten zu diesem Zeitpunkt bereits seit 8 Wochen mit der Maximaldosis therapiert worden sein. Dies allein kann zur Folge haben, dass der Etelcalcetid-Arm hinsichtlich des primären Ziels der Studie, nämlich der Senkung des iPTH-Spiegels, begünstigt ist (siehe unten).

Weder das nicht dauerhaft am Erreichen des PTH-Zielbereichs orientierte Vorgehen noch die Wahl des Zeitpunktes für den Übergang in die Erhaltungsphase sind dabei durch die Studienergebnisse gerechtfertigt.

Diese deuten im Gegenteil darauf hin, dass zu Woche 20 noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft waren: Bei Übergang in die Erhaltungsphase (Woche 20) hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten den iPTH-Zielwert von ≤ 300 pg/ml noch nicht erreicht (Etelcalcetid: 62 %; Cinacalcet: 74 %). Der durchschnittliche iPTH-Wert betrug zu Woche 20

im Etelcalcetid-Arm 572 pg/ml (Median: 322 pg/ml) und im Cinacalcet-Arm 718 pg/ml (Median: 479 pg/ml). Dabei hatte die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten im Zeitraum von letzter Dosiserhöhungsmöglichkeit bis Übergang in die Erhaltungsphase (Durchschnitt der Wochen 17–20) die Maximaldosis noch nicht erreicht (Etelcalcetid: 79 %; Cinacalcet: 90 % [eigene Berechnung]). Eine alleinige Erklärung der niedrigen durchschnittlichen Dosislevel der Studienmedikationen über das Vorliegen von (andauernden) UEs oder niedriger cCa-Werte ist dabei nicht plausibel. Die cCa-Werte lagen zu Woche 20 in beiden Studienarmen im Durchschnitt oberhalb des Grenzwertes (8,3 mg/dl), dessen Unterschreiten eine weitere Dosiserhöhung ausgeschlossen hätte. Auch symptomatische Hypokalzämien waren insgesamt selten (Etelcalcetid: 5 %; Cinacalcet: 2 %). Genauso mussten nur wenige Patientinnen und Patienten die Therapie im Zeitraum von letzter Dosiserhöhungsmöglichkeit bis Übergang in die Erhaltungsphase (Durchschnitt der Wochen 17–20) unterbrechen (Etelcalcetid: 17 % [eigene Berechnung]; Cinacalcet: maximal 6 %).

Darüber hinaus unterstützen die Studienergebnisse in der Gesamtschau die Vermutung, dass der Etelcalcetid-Arm durch das Studiendesign, insbesondere durch die bis Übergang in die Erhaltungsphase mögliche aggressivere Titration, begünstigt war. Mit Blick auf die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ist zu erkennen, dass im Zeitraum von letzter Dosiserhöhungsmöglichkeit bis Übergang in die Erhaltungsphase (Durchschnitt der Wochen 17–20) der Anteil der Patientinnen und Patienten im Cinacalcet-Arm, die die mögliche Maximaldosis noch nicht erreicht hatten, höher war. Entsprechend erhielten Patientinnen und Patienten im Etelcalcetid-Arm während der Erhaltungsphase (Wochen 20–26) pro Woche durchschnittlich einen höheren Anteil an der wöchentlichen Maximaldosis als Patientinnen und Patienten im Cinacalcet-Arm. Eine alleinige Erklärung dieses Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen in den erhaltenen Dosisleveln über das Vorliegen von (andauernden) UEs oder niedriger cCa-Werte ist dabei nicht plausibel. Insbesondere für den Cinacalcet-Arm deuten die Studienergebnisse darauf hin, dass noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft waren. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass auch der Gruppenunterschied in den durchschnittlichen iPTH-Leveln zumindest anteilmäßig auf die mögliche aggressivere Titration von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet in Kombination mit der Wahl des Zeitpunktes für den Übergang in die Erhaltungsphase zurückzuführen ist.

Zusammenfassend birgt das Studiendesign also – auch nach Berücksichtigung der Studienergebnisse – hauptsächlich die folgenden beiden Limitationen:

- Es ist nicht abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß Patientinnen und Patienten, die bei Übergang in die Erhaltungsphase (Woche 20) noch keinen iPTH-Wert ≤ 300 pg/ml aufwiesen, hätten von weiteren Dosiserhöhungen profitieren können oder ihnen diese geschadet hätten.
- Durch die bis Übergang in die Erhaltungsphase in Relation zu Cinacalcet mögliche aggressivere Titration von Etelcalcetid (die zur früheren Erreichung der Maximaldosis

führen konnte) ist eine Begünstigung von Etelcalcetid hinsichtlich des primären Ziels der Studie, nämlich der Senkung des iPTH-Spiegels, wahrscheinlich.

Dosiserhöhung für Cinacalcet zu selten möglich

Die Möglichkeit zur Dosiserhöhung war in der Studie 20120360 für Patientinnen und Patienten unter Cinacalcet zu selten gegeben. Gemäß Fachinformation sollte die Dosis von Cinacalcet alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden können. In der Studie 20120360 konnte die Dosis jedoch – entsprechend den Fachinformationsvorgaben für Etelcalcetid – nicht öfter als alle 4 Wochen erhöht werden. Durch das Aussparen der 2-wöchigen Dosiserhöhungsmöglichkeit für Patientinnen und Patienten unter Cinacalcet wurde Etelcalcetid hinsichtlich des primären Ziels der Studie, nämlich der Senkung des iPTH-Spiegels, möglicherweise begünstigt.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Etelcalcetid.

Tabelle 3: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen ^c	Cinacalcet ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Cinacalcet kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann. c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.