

IQWiG-Berichte – Nr. 535

**Etelcalcetid  
(sekundärer  
Hyperparathyreoidismus) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A17-25  
Version: 1.0  
Stand: 30.08.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Etelcalcetid (sekundärer Hyperparathyreoidismus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.06.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-25

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Vanessa Voelskow
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

**Schlagwörter:** Etelcalcetid, Hyperparathyreoidismus – sekundärer, Nutzenbewertung

**Keywords:** Etelcalcetide, Hyperparathyroidism – Secondary, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung .....	8
2.3.2 Studienpool des pU .....	9
2.3.2.1 Studienbeschreibung .....	9
2.3.2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Studie.....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>14</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>15</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>16</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) .....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.7.2.3.2 Studienpool .....	18
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	18
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	18

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	18
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	19
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	19
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	19
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>21</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	21
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>24</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	25
3.2.2	Verbrauch .....	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile .....	26
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>27</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>27</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>28</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>29</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>
	<b>Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie.....</b>	<b>34</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse zu den iPTH- und korrigierten Serumkalziumwerten.....</b>	<b>36</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>37</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Etelcalcetid.....	3
Tabelle 3: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Etelcalcetid.....	8
Tabelle 5: Dosiserhöhungsschema der Studie 20120360 während der Titrationsphase in Abhängigkeit des iPTH-Wertes (zu Woche 5, 9, 13 und 17).....	10
Tabelle 6: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 7: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	27
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	29
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet.....	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet .....	35

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Durchschnittliche iPTH-Werte im Studienverlauf aus der Studie 20120360 ....	36
Abbildung 2: Durchschnittliche korrigierte Serumkalziumwerte im Studienverlauf aus der Studie 20120360.....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
cCa	Corrected Calcium (korrigiertes Serumkalzium)
DDD	Defined daily Dose
DOPPS	Dialysis Outcomes Practice Patterns Study
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppen
iPTH	Intakt-Parathormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
PTH	Parathormon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Etelcalcetid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li><li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li></ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li></ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li></ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
1	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen <sup>c</sup>	Cinacalcet <sup>b</sup>

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  $\leq 300$  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  $\leq 300$  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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen <sup>c</sup>	Cinacalcet <sup>b</sup>	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.

## 2.2 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 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Etelcalcetid

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

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. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen einschloss.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

### 2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Etelcalcetid (Stand zum 01.03.2017)
- bibliografische Recherche zu Etelcalcetid (letzte Suche am 01.03.2017)
- Suche in Studienregistern zu Etelcalcetid (letzte Suche am 13.03.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Etelcalcetid (letzte Suche am 14.06.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.3.2 Studienpool des pU**

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 [3].

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 20120360 für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht gefolgt. Dies wird in Abschnitt 2.3.2.2 begründet. Im folgenden Abschnitt 2.3.2.1 wird die Studie zunächst beschrieben.

#### **2.3.2.1 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. Für weitere Informationen siehe Tabelle 10 in Anhang A.

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.

#### **Titrationphase (Wochen 0–20)**

Während der Titrationsphase konnte die Dosis der Studienmedikation in beiden Studienarmen erhöht werden. Die Startdosis der Studienmedikation betrug 5 mg 3-mal pro Woche für Etelcalcetid und 30 mg täglich für Cinacalcet, die Maximaldosis 15 mg 3-mal pro Woche für Etelcalcetid und 180 mg täglich für Cinacalcet. Dosiserhöhungen erfolgten dabei nach dem in Tabelle 5 dargestellten Schema.

Tabelle 5: Dosiserhöhungsschema der Studie 20120360 während der Titrationsphase in Abhängigkeit des iPTH-Wertes (zu Woche 5, 9, 13 und 17)

iPTH (pg/ml)	Etelcalcetid (Startdosis 5 mg)	Cinacalce <sup>a</sup> (Startdosis 30 mg)
iPTH > 450	Dosiserhöhung <sup>b</sup> um 5 mg	Dosiserhöhung <sup>b</sup> um 30 mg
300 < iPTH ≤ 450	Dosiserhöhung <sup>b</sup> um 2,5 mg	Dosiserhöhung <sup>b</sup> um 30 mg
iPTH ≤ 300	Dosisbeibehaltung	Dosisbeibehaltung

a: Im letzten Titrationsschritt wurde die Dosis von Cinacalce um 60 mg erhöht (von 120 auf 180 mg).  
b: Eine Dosiserhöhung erfolgte nur sofern das cCa einen Wert von mindestens 8,3 mg/dl aufwies.  
cCa: korrigiertes Serumkalzium; iPTH: Intakt-Parathormon

Nicht erhöht werden sollte die Dosis hingegen, wie bereits aus Tabelle 5 hervorgeht und gemäß weiterer im Protokoll definierter Titrationsvorgaben, wenn

- der iPTH-Wert  $\leq 300$  pg/ml betrug oder
- der Korrigierte-Serumkalzium(cCa)-Wert  $< 8,3$  mg/dl betrug oder
- ein unerwünschtes Ereignis (UE) (einschließlich symptomatische Hypokalzämien) dagegen sprach.

Eine Dosiserhöhung durfte auch dann nicht erfolgen, wenn innerhalb der vorhergehenden 3 Wochen entweder eine Dosisreduktion stattgefunden hatte oder von Etelcalcetid  $\geq 3$  Dosen versäumt worden waren.

Eine Dosisreduktion war nur nach Therapieunterbrechung möglich. Eine Unterbrechung der Therapie war gemäß Protokoll bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien vorgesehen: a) iPTH-Wert  $< 100$  pg/ml, b) cCa  $< 7,5$  mg/dl, Vorliegen einer c) symptomatischen Hypokalzämie oder d) eines UE, das nach Ansicht des Prüfarztes eine Therapieunterbrechung erforderte. Die Dosis wurde im Anschluss reduziert, es sei denn die Therapie war aufgrund eines nicht therapiebedingten UE unterbrochen worden.

Die Möglichkeit zur Dosiserhöhung war dabei innerhalb der Titrationsphase im Abstand von 4 Wochen vorgesehen, das heißt zu Woche 5, 9, 13 und 17. Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen konnten jederzeit (beispielsweise aufgrund eines UE) erfolgen. Die iPTH- und cCa-Werte wurden über die gesamte Studiendauer alle 2 Wochen für die Studie erhoben. Zwischenzeitliche cCa-Messungen (ohne Studienbezug) waren allerdings durch das Protokoll nicht ausgeschlossen worden.

### Erhaltungsphase (Wochen 20–26)

Während der Erhaltungsphase 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.

Für weitere Informationen zu den Interventionscharakteristika siehe Tabelle 11 in Anhang A.

## **Verblindung**

Die Prüfarzte waren gegenüber den iPTH-Werten verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgten die Dosisanpassungen der Studienmedikation automatisiert durch ein Interactive Voice/Web Response System. Dieses passte immer sowohl die Dosis für die aktiven als auch für die Placebosubstanzen (d. h. auch für die Dummies) an. Dosisanpassungen durch die Prüfarzte waren möglich. Sie sollten ebenfalls nach den im Protokoll festgelegten Titrationsvorgaben erfolgen und mussten dokumentiert werden.

### **2.3.2.2 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 [4] und die EMA-Leitlinie zur Evaluation von Therapien zur Behandlung der primären Osteoporose [5] 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 [6].

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 (einschließlich des Dosiserhöhungsschemas) in der Studie 20120360 entsprechen bis auf hauptsächlich 2 Kritikpunkte den Angaben der Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet [7,8]. 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. Eine zeitliche Einschränkung der Phase, in der eine Dosiserhöhung möglich ist, wird in keiner der beiden Fachinformationen der Studienmedikationen vorgenommen [7,8]. In der Fachinformation von Etelcalcetid steht im Gegensatz dazu sogar geschrieben, dass eine Dosisanpassung während der gesamten Behandlung jederzeit erforderlich sein kann. Auch die Leitlinie der Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Arbeitsgemeinschaft von 2017 [9] empfiehlt das Anstreben eines PTH-Zielbereichs mit therapeutischer Korrektur von Abweichungen (Einleitung oder Anpassung einer Therapie). Ein Zeitpunkt, nach dem die Wirkung eines der beiden Arzneimittel typischerweise eine Sättigung erreicht, wird ebenfalls in keinem der 3 Dokumente genannt. Auch der pU legt keine Evidenz vor, die die zeitliche Einschränkung der Phase, in der Dosiserhöhungen möglich waren, begründet.

Zum anderen wurde der Zeitpunkt für den Übergang in die Erhaltungsphase so gewählt, dass 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).

Der Übergang in die Erhaltungsphase zu Woche 20 in der Studie 20120360 wäre deshalb für die vorliegende Fragestellung nur dann adäquat gewesen, wenn zu diesem Zeitpunkt:

- 1) alle Patientinnen und Patienten bereits einen iPTH-Wert  $\leq 300$  pg/ml gehabt hätten, oder
- 2) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert  $\leq 300$  pg/ml hatten, bereits die Maximaldosis der Studienmedikation erhalten hätten, oder
- 3) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert  $\leq 300$  pg/ml hatten und noch nicht die Maximaldosis erhielten, aufgrund von – andauernden – UEs oder zu niedriger cCa-Werte für weitere Dosiserhöhungen nicht infrage gekommen wären.

Die Studienergebnisse deuten jedoch im Gegenteil darauf hin, dass zu Woche 20 noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft waren:

Zu 1) Bei Übergang in die Erhaltungsphase (Woche 20) hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten den iPTH-Zielwert von  $\leq 300$  pg/ml noch nicht erreicht (Etelcalcetid: 62 %; Cinacalcet: 74 %) <sup>2</sup>. 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) (siehe Abbildung 1 in Anhang B).

---

<sup>2</sup> Dabei wurden 12 % (Etelcalcetid-Arm) und 10 % (Cinacalcet-Arm) durch Non-Responder-Imputation ersetzt.

Zu 2) Die Maximaldosis hatte die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten im Zeitraum von letzter Dosiserhöhungsmöglichkeit bis Übergang in die Erhaltungsphase (Durchschnitt der Wochen 17–20) noch nicht erreicht (Etelcalcetid: 79 %; Cinacalcet: 90 % [eigene Berechnung]). Entsprechend erhielten die Patientinnen und Patienten während der Erhaltungsphase (Wochen 20–26) pro Woche im Durchschnitt 46 % (Median: 33 %) (Etelcalcetid) beziehungsweise 32 % (Median: 29 %) (Cinacalcet) [eigene Berechnungen] der wöchentlichen Maximaldosis.

Zu 3) Eine alleinige Erklärung der niedrigen durchschnittlichen Dosislevel der Studienmedikationen über das Vorliegen (andauernder) 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 (siehe Abbildung 2 in Anhang B). 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 oben genannten 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  $\leq 300$  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 [7]. In der Studie 20120360 konnte die Dosis jedoch – entsprechend den Fachinformationsvorgaben für Etelcalcetid [8] – 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.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen <sup>c</sup>	Cinacalcet <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>		

Ein Zusatznutzen von Etelcalcetid ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Studie 20120360 einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Etelcalcetid ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Cinacalcet sowie je nach Bedarf begleitend Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Damit folgt er der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cinacalcet) zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Die Bewertung soll gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV [1] auf Basis von RCTs unter Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

#### **Einschlusskriterien**

Zur Beantwortung dieser Fragestellung legt der pU Ein- und Ausschlusskriterien fest, anhand derer er über die Relevanz von Studien entscheidet. Der Festlegung des pU wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt:

Für die Endpunkte legt der pU fest, eine Studie dann einzuschließen, wenn in ihr mindestens 1 der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2 Modul 4 A untersucht wurde. Die Patientenrelevanz einiger der vom pU in Abschnitt 4.2.5.2 Modul 4 A genannten Endpunkte ergibt sich nicht unmittelbar. Da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU eingeschlossenen Endpunkte nicht kommentiert.

Der pU legt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest. In der vorliegenden Bewertung wird eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen als adäquat angesehen, da Etelcalcetid als

Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, die hauptsächlich mit kardiovaskulären und ossären Folgen assoziiert wird (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine geeignete Studie identifiziert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU bewertet den Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, auf Basis der RCT 20120360. In dieser Studie wurde Etelcalcetid mit Cinacalcet verglichen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 20120360 für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht gefolgt. Dies wird in Abschnitt 2.3 begründet.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studie werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossene Studie 20120360. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 20120360 für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der RCT 20120360 für Etelcalcetid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Seine Bewertung stützt der pU dabei vor allem auf den statistisch signifikanten Unterschied zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet für den Endpunkt iPTH-Reduktion. Für alle anderen in Modul 4 A vom pU ausgewerteten Endpunkte (Übelkeit und Erbrechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtraten UEs) beschreibt der pU, dass die von ihm vorgelegte Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zeige. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass Etelcalcetid aufgrund der intravenösen Anwendung erwartungsgemäß zu einer höheren Therapietreue führen dürfte, ohne dies mit geeigneten Studiendaten zu belegen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 20120360 für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

## **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Etelcalcetid eingesetzt.

### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen.

### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Den sekundären Hyperparathyreoidismus stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Etelcalcetid [5]. Etelcalcetid ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Gemäß Fachinformation und den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie können sowohl Etelcalcetid als auch Cinacalcet gegebenenfalls als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) enthält [4,5].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Es besteht laut pU für Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, ein hoher Bedarf an neuen und effektiven Therapieoptionen. Diese sollten laut pU zu einer erhöhten Therapietreue führen und zu einem optimierten Patientenmanagement beitragen.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU berechnet in mehreren Schritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert er mehrere Datenquellen, aus denen er zunächst 3 für seine Berechnungen zur Prävalenz heranzieht:

- eine Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie [10],
- einen im Auftrag des G-BA erstellten Jahresbericht für das Jahr 2015 zur Qualitätssicherung der Dialyse [11] und
- die Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) für das Berichtsjahr 2016 [12].

#### **Schritt 1**

Auf Basis der identifizierten Datenquellen geht der pU im 1. Schritt von einer Prävalenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Dialyse in

der GKV von 70 245 bis 84 187 aus. Die Untergrenze besteht aus den Patientenfällen der hierarchisierten Morbiditätsgruppe „Dialyse“ (Code HMG130 – Dialyse) des Morbi-RSA für das Berichtsjahr 2016. In dieser Gruppe wird nicht zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse differenziert [12]. Die Obergrenze der Prävalenz von 84 187 Patientinnen und Patienten entnimmt der pU aus dem Jahresbericht zur Qualitätssicherung der Dialyse für das Jahr 2015 [11]. Aus diesem Jahresbericht ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten unter Hämodialyse in Höhe von 94,32 % (93,59 % mit Hämodialyse in Einrichtungen + 0,73 % mit Heimdialyse) und überträgt diesen Anteil sowohl auf die Untergrenze auf Basis der Daten des Morbi-RSA als auch auf die Obergrenze. Somit beträgt die vom pU im weiteren Verlauf verwendete Spanne der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV unter Hämodialyse mit terminaler Nierenerkrankung 66 255 bis 79 405 Patientinnen und Patienten. Die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie liegen laut pU mit einer Prävalenz von ca. 70 000 innerhalb dieser Spanne [10].

## Schritt 2

In einem nächsten Schritt ermittelt der pU einen Anteil von 32,9 % an hämodialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem sekundärem Hyperparathyreoidismus aus einer von ihm in Auftrag gegebenen Sonderanalyse des Practice Monitors der Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS) [13] unter Berücksichtigung der Daten für Deutschland für die Jahre 2009 und 2014. Die DOPPS-Studie ist eine offene Langzeitstudie, die Daten über erwachsene hämodialysepflichtige Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus für Deutschland (und andere Länder) enthält. Der pU ermittelt den Anteil auf Basis zweier Patientengruppen aus der Grundgesamtheit der Hämodialysepatienten.

- Die 1. Patientengruppe stellen die mit Cinacalcet behandelten Patientinnen und Patienten dar.
- In der 2. Gruppe befinden sich die Patientinnen und Patienten mit einem PTH-Wert von mehr als 500 pg/ml ohne eine Behandlung mit Cinacalcet. Zur Definition dieses Schwellenwertes verweist der pU auf die Zulassungsstudie für Etelcalcetid, in der Patientinnen und Patienten mit einer initialen PTH-Konzentration von mehr als 500 pg/ml eingeschlossen wurden [3]. Zusätzlich orientiert er sich dabei an den Empfehlungen des zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht finalisierten Entwurfs der KDIGO-Leitlinie zu sekundärem Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung aus dem Jahr 2016 [14].

Durch die Addition der beiden Anteile errechnet der pU einen Durchschnittswert von 32,9 % (Spanne von 28,8 % bis 31,1 %) an Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem sekundärem Hyperparathyreoidismus.

Der pU überträgt diesen Anteil von 32,9 % auf die in Schritt 1 ermittelte Population und ermittelt eine Anzahl von 21 798 bis 26 124 hämodialysepflichtiger Patientinnen und

Patienten mit behandlungsbedürftigem sekundärem Hyperparathyreoidismus in der GKV für die Jahre 2015 (Obergrenze) bzw. 2016 (Untergrenze).

### Schritt 3

In einem letzten Schritt errechnet der pU aus dem durchschnittlichen Wachstum der Anzahl der Patientenfälle der HMG130 des Morbi-RSA zwischen den Jahren 2012 bis 2017 aus den jeweiligen Risikogruppenanteilen der Grundlagenbescheide des Bundesversicherungsamts [12,15-19] eine Wachstumsrate von 0,45 % pro Jahr und überträgt diese auf die zuvor ermittelten Patientenzahlen. Auf diese Weise errechnet er eine Anzahl von 21 896 bis 26 360 GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2017.

### Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung. Es bestehen jedoch folgende Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen:

- Insbesondere der vom pU verwendete PTH-Schwellenwert von 500 pg/ml und der damit verbundene Anteil von 32,9 % an Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem sekundärem Hyperparathyreoidismus ist mit Unsicherheit behaftet. Aus den vorliegenden Daten gehen keine weiteren Erläuterungen über die Sonderanalyse der DOPPS-Studie hervor, die der pU zur Ermittlung des Anteils an hämodialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem sekundärem Hyperparathyreoidismus nutzt. Beispielsweise bleibt unklar, ob über die Definition der beiden Patientengruppen alle behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus erfasst werden. Laut der aktuell gültigen KDIGO-Leitlinie von 2017 (entspricht in diesem Punkt der KDIGO-Leitlinie von 2009 sowie dem noch nicht finalisierten Entwurf der KDIGO-Leitlinie 2016) liegt der für das iPTH angestrebte Zielwert im Bereich des 2- bis 9-fachen des oberen Normalbereichs [6]. Die Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet enthalten einen PTH-Zielbereich von 150 pg/ml bis 300 pg/ml [5]. Die Ableitung des pU ausgehend vom 2- bis 9-fachen des oberen Normalbereichs auf eine Behandlungsbedürftigkeit des sekundären Hyperparathyreoidismus ab 500 pg/ml bleibt unklar, da z. B. der zugrunde gelegte Normbereich nicht benannt wurde. Zudem sind, wie der pU selbst ausführt, in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus neben dem PTH die Parameter Serumkalzium und Phosphat in ihrer Gesamtheit zu betrachten [20].
- Des Weiteren besteht Unsicherheit hinsichtlich der vom pU gebildeten Spanne prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit terminaler Nierenerkrankung in der GKV aufgrund der Einschlusskriterien in den zugrunde gelegten Quellen.

Der Jahresbericht zur Qualitätssicherung der Dialyse basiert auf Meldungen ambulanter Dialyseeinrichtungen für alle ständig dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit

dokumentierten Werten vom 01.01.2015 bis 31.12.2015. Im Bericht selbst wird darauf verwiesen, dass Patientinnen und Patienten mehrfach auswertbar sein können, wenn sie in unterschiedlichen Einrichtungen und / oder in verschiedenen Bereichen der kassenärztlichen Vereinigung behandelt werden [11].

Für die Gruppierung in die HMG130 des Morbi-RSA müssen zusätzlich zu den im normalen Zuordnungsverfahren für stationäre Hauptdiagnosen bzw. für ambulante Diagnosen erforderlichen Angaben, die Angabe über die Durchführung von extrakorporalen Blutreinigungsverfahren an mindestens 183 Behandlungstagen im Jahr vorhanden sein [21,22].

Des Weiteren kann anhand der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden, ob der pU bei den Daten des Morbi-RSA Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren herausgerechnet hat [12].

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch insbesondere aufgrund des vom pU gewählten PTH-Schwellenwerts von 500 pg/ml für einen behandlungsbedürftigen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Unsicherheit behaftet.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren eine jährliche Wachstumsrate der Inzidenz und der Prävalenz von 0,45 % der dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem behandlungsbedürftigen sekundären Hyperparathyreoidismus. Er geht wie oben beschrieben von einem durchschnittlichen Anteil von 32,9 % aller Patienten unter Hämodialyse aus, die einer Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bedürfen.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Cinacalcet als die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sowohl Cinacalcet als auch Etelcalcetid können als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und / oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann. Der G-BA führt zudem aus, dass die Begleitmedikation zur besseren Interpretierbarkeit

der Ergebnisse in geeigneter Weise erhoben, im Dossier dargestellt und diskutiert werden sollte.

Der pU nimmt an, dass sich das Therapieschema und die benötigten Mengen Phosphatbinder und / oder Vitamin D für beide Wirkstoffe nicht substanziell unterscheiden. Zudem gebe es seines Erachtens keine allgemeingültigen Dosierungsschemata für die Kombination von Vitamin D und Phosphatbindern mit Etelcalcetid beziehungsweise mit Cinacalcet. Der pU geht daher davon aus, dass die Kosten für die Begleitmedikation patientenindividuell verschieden sind und führt für diese keine Kosten auf.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [4,5]. Der pU geht für Etelcalcetid und Cinacalcet von einer kontinuierlichen Therapie aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU rechnet für Etelcalcetid mit einer täglichen Dosierung von durchschnittlich 1,6 mg, entsprechend seines Vorschlags für eine Defined daily Dose (DDD) an das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information, und gibt zusätzlich eine Spanne von 2,5 mg bis 5 mg an. Die durchschnittliche tägliche Dosierung von 1,6 mg errechnet er aus der medianen Dosierung der Extensionsstudie von Etelcalcetid für ein Behandlungsjahr von 587,6 mg.

Gemäß Fachinformation wird Etelcalcetid jedoch patientenindividuell 3-mal wöchentlich zwischen 2,5 mg und 15 mg verabreicht [5]. Zur Erreichung des angestrebten Zielwerts des PTH kann die Dosis alle 4 Wochen in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis auf maximal 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden [5].

Für Cinacalcet setzt der pU eine Tablette mit 60 mg täglich, entsprechend der DDD [23], an. Laut Fachinformation [4] kann die Dosierung jedoch zwischen 30 mg bis 180 mg betragen.

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Etelcalcetid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cinacalcet geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2017 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Gemäß Fachinformation können sowohl Etelcalcetid als auch Cinacalcet gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und / oder Vitamin D enthält [4,5]. Der pU geht jedoch wie oben beschrieben davon aus, dass

die Kosten für die Begleitmedikation patientenindividuell verschieden sind und führt für diese keine Kosten aus.

Darüber hinaus gibt der pU keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Etelcalcetid Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 4902,31 € Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

Für Cinacalcet ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 5699,26 € Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen [4,5] ergeben sich für Etelcalcetid und Cinacalcet jeweils Spannen von Jahrestherapiekosten pro Patient. Diese Spannen berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU für Etelcalcetid und Cinacalcet liegen jeweils innerhalb dieser Spannen (nahe der unteren Grenze).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass eine Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Berücksichtigung des Lebensalters, dem Vorliegen von Begleiterkrankungen und den Begleitmedikationen individuell anzupassen ist. Daher ist seines Erachtens eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Etelcalcetid, Kontraindikationen und die Versorgung, aufgeteilt nach ambulantem und stationärem Sektor, sind Aspekte, die laut pU Einfluss auf den Versorgungsanteil nehmen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch insbesondere aufgrund des vom pU gewählten PTH-Schwellenwerts von 500 pg/ml für einen behandlungsbedürftigen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Unsicherheit behaftet.

Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen ergeben sich für Etelcalcetid und Cinacalcet jeweils Spannen von Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten pro Patient. Diese berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU für Etelcalcetid und Cinacalcet liegen jeweils innerhalb der Spannen (nahe der unteren Grenze).

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Etelcalcetid wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Etelcalcetid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen <sup>c</sup>	Cinacalcet <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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 Parathyreidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Etelcalcetid	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen	21 896–26 360	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch insbesondere aufgrund des vom pU gewählten PTH-Schwellenwerts von 500 pg/ml für einen behandlungsbedürftigen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angaben des pU.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Etelcalcetid	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen	4902,31	Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen ergeben sich für Etelcalcetid und Cinacalcet jeweils Spannen von Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten pro Patient. Diese berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU für Etelcalcetid und Cinacalcet liegen jeweils innerhalb der Spannen (nahe der unteren Grenze).
Cinacalcet	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen	5699,26	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

*„Anforderungen an die Diagnostik*

*Der PTH-Wert sollte vier Wochen nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv® und etwa alle ein bis drei Monate während der Erhaltungsphase gemessen werden. Eine Dosisanpassung kann während der Behandlung, einschließlich der Erhaltungsphase, jederzeit erforderlich sein.*

*Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv®, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosisunterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen. Der Serumcalciumwert sollte innerhalb von einer Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von*

*Parsabiv<sup>®</sup> bestimmt werden. Sobald die Erhaltungsphase für einen Patienten beginnt, sollte etwa alle vier Wochen der korrigierte Serumcalciumwert bestimmt werden.*

#### *Dosierung*

*Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion dreimal pro Woche angewendet wird. Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv<sup>®</sup>, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosis-unterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe auch Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln). Parsabiv<sup>®</sup> sollte nicht öfter als dreimal pro Woche angewendet werden. Parsabiv<sup>®</sup> sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des PTHs zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle vier Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg dreimal pro Woche erhöht werden.*

#### *Art der Anwendung*

*Parsabiv<sup>®</sup> darf nicht verdünnt werden.*

*Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung optisch auf Partikel sowie auf Verfärbungen untersucht werden.*

*Parsabiv<sup>®</sup> wird am Ende der Hämodialysebehandlung über den venösen Zugang des Dialysekreislaufes während des Rückflusses oder intravenös nach dem Rückfluss angewendet. Bei Anwendung während des Rückflusses sollte nach der Injektion ein Rückflussvolumen von mindestens 150 ml appliziert werden. Wenn der Rückfluss abgeschlossen ist und Parsabiv<sup>®</sup> nicht angewendet wurde, kann es intravenös, gefolgt von mindestens 10 ml Kochsalzlösung zum Nachspülen, angewendet werden.*

#### *Wechsel von Cinacalcet zu Parsabiv<sup>®</sup>*

*Die Behandlung mit Parsabiv<sup>®</sup> sollte bei Patienten nicht vor Ablauf von sieben Tagen nach der letzten Dosis von Cinacalcet und nicht, bevor der korrigierte Serumcalciumwert die untere Grenze des Normbereiches erreicht oder überstiegen hat, eingeleitet werden.*

*Patienten, die Parsabiv<sup>®</sup> erhalten, sollten nicht gleichzeitig mit Cinacalcet behandelt werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2017; 317(2): 156-164.
4. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention [online]. 25.09.2008 [Zugriff: 14.07.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003290.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003290.pdf).
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 14.07.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003405.pdf).
6. European Medicines Agency. Parsabiv: European public assessment report [online]. 15.09.2016 [Zugriff: 14.07.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003995/WC500217125.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf).
7. Amgen. Mimpara 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Amgen. Parsabiv 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017; 7(1): 1-59.
10. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Das Nierenportal [online]. URL: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich.html>.

11. Medical Netcare Gmb H. Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2015: eine Auswertung im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. 2016. (Eine Auswertung im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4261/2016-10-20\\_QSD-RL\\_MNC-Jahresbericht-2015\\_Bericht-MNC.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4261/2016-10-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Bericht-MNC.pdf).
12. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2017 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
13. Arbor Research Collaborative for Health. Annual and monthly prevalence of cinacalcet use in DOPPS 4 & 5 among haemodialysis patients who have a measured PTH.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD): public review draft [online]. URL: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/CKD-MBD%20Update/KDIGO%20CKD-MBD%20Update\\_Public%20Review\\_Final.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD-MBD%20Update/KDIGO%20CKD-MBD%20Update_Public%20Review_Final.pdf).
15. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2012 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
16. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2013 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
17. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2014 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
18. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2015 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
19. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2016 [online]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.

20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.

21. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016: Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2016; ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) in den Berichtsjahren 2014 und früher für das Ausgleichsjahr 2016 [online].

30.09.2015 [Zugriff: 28.06.2017]. URL:

[http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2016/Festlegung\\_Klassifikationsmodell\\_2016.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2016/Festlegung_Klassifikationsmodell_2016.zip).

22. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016: Festlegungen nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2016 [online]. 30.09.2015 [Zugriff: 27.07.2017].

URL:

[http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2016/Festlegung\\_Klassifikationsmodell\\_2016.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2016/Festlegung_Klassifikationsmodell_2016.zip).

23. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2017 [online]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>.

**Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie**

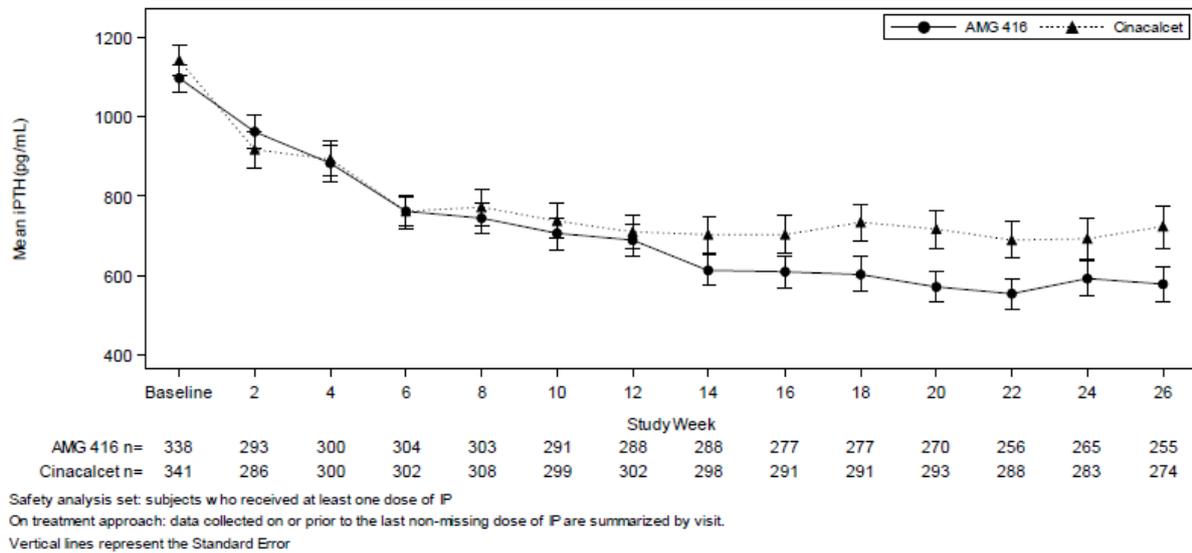
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
20120360	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (iPTH > 500 pg/ml <sup>b</sup> ) und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen	Etelcalcetid (N = 340) Cinacalcet (N = 343)	Screening: ≤ 8 Wochen  Behandlung: 26 Wochen ▪ Titrationphase: 20 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 6 Wochen  Beobachtung: 30 Tage	164 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA  08/2013–01/2015	primär: > 30 % iPTH-Reduktion von Baseline gegenüber dem Durchschnittswert der Wochen 20–26 (Nicht-unterlegenheit)  sekundär: > 50 % und > 30 % iPTH-Reduktion von Baseline gegenüber dem Durchschnittswert der Wochen 20–26 (Überlegenheit), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: festgestellt durch eine einmalige Messung des Prä-dialyse-iPTH im Serum während der Screeningphase</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; iPTH: Intakt-Parathormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

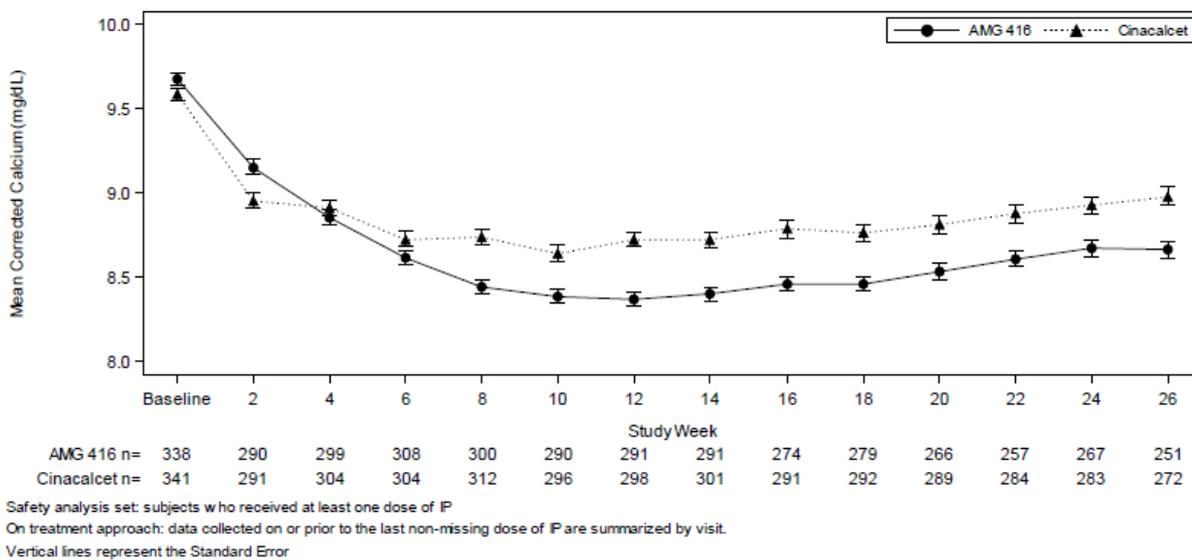
Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
20120360	<p>Etelcalcetid, 2,5–15 mg, i. v. als Bolusinjektion, 3-mal/Woche<sup>a</sup></p> <p>+ Placebo, oral, täglich</p> <hr/> <p><b>Titrationphase (Wochen 0–20)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis: 5 mg</li> <li>▪ Auftitration: alle 4 Wochen um 2,5 oder 5 mg in Abhängigkeit vom iPTH-Wert<sup>b</sup>, wenn <math>iPTH &gt; 300 \text{ pg/ml}</math> und <math>cCa \geq 8,3 \text{ mg/dl}^c</math></li> <li>▪ Therapieunterbrechung: wenn <math>iPTH &lt; 100 \text{ pg/ml}^d</math> oder <math>cCa &lt; 7,5 \text{ mg/dl}</math> oder aufgrund eines UE<sup>e</sup></li> <li>▪ Abtitration und Wiederaufnahme der Therapie: um 2,5 mg, wenn <math>iPTH \geq 150 \text{ pg/ml}</math> und <math>cCa \geq 8,3 \text{ mg/dl}^f</math></li> </ul> <hr/> <p><b>Erhaltungsphase (Wochen 20–26)</b> Die am Ende der Titrationphase erhaltene Dosis wird bei Tolerierung beibehalten.</p>	<p>Cinacalcet, 30 bis 180 mg, oral, täglich</p> <p>+ Placebo, i. v. als Bolusinjektion, 3-mal/Woche<sup>a</sup></p> <hr/> <p><b>Titrationphase (Wochen 0–20)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis: 30 mg</li> <li>▪ Auftitration: alle 4 Wochen um 30 mg und von 120 mg auf 180 mg, wenn <math>iPTH &gt; 300 \text{ pg/ml}</math> und <math>cCa \geq 8,3 \text{ mg/dl}^c</math></li> <li>▪ Therapieunterbrechung: wenn <math>iPTH &lt; 100 \text{ pg/ml}^d</math> oder <math>cCa &lt; 7,5 \text{ mg/dl}</math> oder aufgrund eines UE<sup>e</sup></li> <li>▪ Abtitration und Wiederaufnahme der Therapie: um 30 mg, wenn <math>iPTH \geq 150 \text{ pg/ml}</math> und <math>cCa \geq 8,3 \text{ mg/dl}^f</math></li> </ul> <hr/> <p><b>Erhaltungsphase (Wochen 20–26)</b> Die am Ende der Titrationphase erhaltene Dosis wird bei Tolerierung beibehalten.</p>	<p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kalzium<sup>g</sup></li> <li>▪ Vitamin D<sup>g</sup></li> <li>▪ aktive Vitamin-D-Sterole<sup>h</sup></li> <li>▪ Phosphatbinder<sup>h</sup></li> <li>▪ sonstige therapieunterstützende Arzneimittel</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pflanzliche Arzneimittel sowie Grapefruitsaft</li> </ul>
<p>a: jeweils am Ende der Hämodialysebehandlung  b: bei <math>300 \text{ pg/ml} &lt; iPTH \leq 450 \text{ pg/ml}</math>: um 2,5 mg und bei <math>iPTH &gt; 450 \text{ pg/ml}</math>: um 5 mg  c: in der vorangehenden Woche  d: bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende iPTH-Messungen  e: Ob ein UE Einfluss auf die verabreichte Dosis hatte, lag im Ermessen des Arztes.  f: sofern letzte Dosis ungleich der Minimaldosis; sofern die letzte Dosis der Minimaldosis entsprach, Wiederaufnahme der Therapie mit der Minimaldosis, sobald <math>iPTH &gt; 300 \text{ pg/ml}</math> und <math>cCa \geq 8,3 \text{ mg/dl}</math>  g: nach Bedarf  h: möglichst in stabilen Dosen; Anpassungen waren nur zum Management von im Studienprotokoll definierten erhöhten oder erniedrigten cCa- oder Serumphosphatwerten erlaubt.  cCa: korrigiertes Serumkalzium; i. v.: intravenös; iPTH: Intakt-Parathormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

**Anhang B – Ergebnisse zu den iPTH- und korrigierten Serumkalziumwerten**



AMG 416: Etelcalcetid; iPTH: Intakt-PTH

Abbildung 1: Durchschnittliche iPTH-Werte im Studienverlauf aus der Studie 20120360



AMG 416: Etelcalcetid

Abbildung 2: Durchschnittliche korrigierte Serumkalziumwerte im Studienverlauf aus der Studie 20120360

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Bundes- verband Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?