

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eteocalcetid

Vom 17. November 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eteocalcetid (Parsabiv®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten	7
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Etelcalcetid ist der 1. Juni 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 4. Mai 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Etelcalcetid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etelcalcetid (Parsabiv®) gemäß Fachinformation

Parsabiv® wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Etelcalcetid zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ist:

Cinacalcet

Cinacalcet kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Explizit im Anwendungsgebiet zugelassen sind das Calcimimetikum Cinacalcet und das Vitamin D2 Analogon Paricalcitol.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- zu 2. Prinzipiell kommt die Parathyreoidektomie als nicht-medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet in Betracht. Diese wird erst empfohlen, wenn eine medikamentöse Therapie versagt hat. Daher kommt eine Parathyreoidektomie in der vorliegenden Therapiesituation nicht als zVT infrage.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet sekundärer Hyperparathyreoidismus liegen keine Beschlüsse oder Empfehlungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich lässt sich feststellen, dass die Evidenz für Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt sehr limitiert ist. In den Studien, die die Grundlage der systematischen Übersichten bilden, wurden überwiegend Laborparameter erhoben. Aus den identifizierten Quellen geht jedoch hervor, dass in der Behandlung des Hyperparathyreoidismus für Cinacalcet in der Gesamtbetrachtung ein größerer Evidenzkörper vorliegt als für Paricalcitol, sowohl hinsichtlich der Anzahl an Studien als auch hinsichtlich deren Aussagekraft. Daher wird Cinacalcet als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Etelcalcetid für dialysepflichtige Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie 20120360 vor. In die randomisierte, doppelblinde Double-Dummy-Studie wurden hämodialysepflichtige Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen, die an sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) leiden, definiert über einen Intakt-Parathormonspiegel (iPTH) > 500 pg/ml. Die Patienten wurden 1:1 in die Behandlungsarme Etelcalcetid (N = 340) oder Cinacalcet (N = 343) randomisiert, wobei alle Patienten je nach Bedarf Calcium, Phosphatbinder und Vitamin D(-Analoge) erhalten konnten und die meisten Patienten auch schon zu Studienbeginn erhielten. Die Charakteristika der Studienpopulation waren für beide Arme ausgeglichen. Die Mittelwerte für PTH-Spiegel, Alter, Zeit seit erster Dialyse lagen bei etwa 1100 pg/ml, 55 Jahren und 5 Jahren. Bei > 90 % der Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor. Gleichwohl stellten kardiovaskuläre Ereignisse „Myokardinfarkt“, „Koronarangioplastie“ oder „koronarer arterieller Bypass Grafts ein halbes Jahr vor Studienbeginn“ Ausschlussgründe dar. Die Studie fand von August 2013 - Januar 2015 in 164 Zentren statt, von denen etwa 70 % außerhalb der USA lagen. Die Studiendauer umfasste drei Phasen: Screening über maximal 8 Wochen, Behandlung über 26 Wochen und Beobachtung über 30 Tage. Die Mindeststudiendauer für den sHPT ist damit erfüllt, weshalb die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Gleichwohl können mit einer solchen Studiendauer keine Aussagen zu langfristigen Effekten getroffen werden. Die Behandlungsdauer war in eine 20-wöchige Titrations- und eine sechswöchige Erhaltungsphase aufgeteilt. Ziel der Titrationsphase war, mit Dosisanpassungen in vierwöchigem Abstand einen iPTH-Wert < 300 pg/ml (bei einem Serumcalcium von $\geq 8,3$ mg/dl) zu erreichen und dabei unerwünschte Ereignisse (UE) zu vermeiden. Die Aufdosierung in beiden Armen durfte nur während der Titrationsphase bis Woche 20 stattfinden und folgte verblindet für die Prüfarzte einem vorab definierten Algorithmus. Etelcalcetid konnte nach der Startdosis von 5 mg dreimal

wöchentlich in Abhängigkeit vom iPTH-Wert in 2,5/5 mg Schritten bis zur Maximaldosis von 15 mg dreimal wöchentlich gesteigert werden. Für Cinacalcet wurde mit einer Dosis von 30 mg einmal täglich gestartet. An den Titrationszeitpunkten zu Woche 5, 9, 13 und 17 konnte die Dosis um jeweils 30 mg eskaliert werden. Zu Woche 17 war eine einmalige Eskalation von 120 mg zur Maximaldosis von 180 mg täglich möglich. Während der Erhaltungsphase sollte die zu Woche 20 erreichte Dosis konstant gehalten werden, falls keine Gründe eine Dosisreduktion forderten. Es ist kritisch anzumerken, dass für die letzten sechs Wochen keine Anpassung der Dosierung möglich war. Die Endpunkte der Studie umfassten Reduktion des iPTHs, Übelkeit und Erbrechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Weitere patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität, Hospitalisierungen oder Neuauftreten von Parathyreoidektomien wurden in der Studie nicht erhoben, wären für eine Beurteilung des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch erforderlich gewesen. In der Übersicht der Studienergebnisse zeigt sich, dass im Etelcalcetid-Arm zu Beginn der Erhaltungsphase mehr Patienten mit der Maximaldosis therapiert wurden. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse, besonders auch zum Endpunkt „PTH-Reduktion“, ist damit stark eingeschränkt, da einerseits unklar bleibt, ob Patienten von einer über die 20. Woche hinausgehenden Anpassung der Therapie profitiert hätten und andererseits von einem Einfluss des schnelleren Titrationsschemas im Etelcalcetid-Arm ausgegangen werden muss. Gleichwohl ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen.

Mortalität

Todesfälle wurden nur im Rahmen der Erhebung von UE erfasst. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein Vor- oder Nachteil für Etelcalcetid lässt sich aus diesen Ergebnissen für das Gesamtüberleben nicht ableiten.

Morbidität

Übelkeit und Erbrechen

Grundsätzlich ist das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen patientenrelevant. Diese Symptome treten im Rahmen der Grunderkrankung auf, während oder nach der Dialyse, aber auch als UE von Cinacalcet und Etelcalcetid. Die Ergebnisse dieses Endpunktes der Studie werden als Wertung des Gesundheitszustandes der Kategorie Morbidität zugeordnet. Es bleibt jedoch unklar, ob die patientenberichteten Ereignisse in die Daten zur Erhebung von UE einfließen und es daher zu Doppelzählungen dieser Symptome kam.

Der NVSA ist ein Instrument, das mit zwei Fragen gezielt die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen erfasst, woraus sich Aussagen zu der durchschnittlichen Anzahl der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen, durchschnittlichen Anzahl von Episoden mit Erbrechen und durchschnittlichem Schweregrad der Übelkeit operationalisieren lassen. Der Patient schätzt seinen Schweregrad der Übelkeit innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 1 bis 10 und die Anzahl von Episoden an Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden ein. Die Ergebnisse des Fragebogens werden in der Gesamtschau als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Analysen sind jedoch potentiell hochverzerrt, da unklar ist, wie viele Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden und der Anteil von Patienten mit lückenhaften Daten hoch ist.

Für die Nutzenbewertung wird die Veränderung von Baseline zu Erhaltungsphase (Woche 20-26) herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten post-hoc Responderanalysen finden keine Berücksichtigung, da die benannte Minimal Important Difference (MID) nicht nachvollzogen werden kann. Es zeigt sich für keine der drei berichteten Operationalisierungen (Tage mit Übelkeit und Erbrechen, Episoden mit Erbrechen, Schweregrad der Übelkeit) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen für die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen für Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cinacalcet nicht ableitbar.

PTH-Reduktion

Der PTH-Wert ist ein Laborparameter und wird daher als Surrogat-Marker angesehen. Daten zur Validierung der PTH-Reduktion zur Übertragbarkeit auf patientenrelevante Endpunkte hinsichtlich der Langzeitfolgen des sekundären Hyperparathyreoidismus, wie Knochenschmerzen und -brüche sowie kardiovaskuläre Komplikationen, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargestellt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant erachtet und für die Bewertung eines Zusatznutzens von Etelcalcetid nicht herangezogen. Gleichwohl ist dieser prognostische Biomarker therapieentscheidend und wird daher ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

In der Studie wurden zwei Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität verwendet.

Der Fragebogen FLIE² besteht aus 18 Items, von denen jeweils 9 vergleichbare Items den Domänen „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zugeordnet werden. Die Items erheben mit einer visuellen Analogskala (VAS) den Einfluss der Symptome auf körperliche Aktivitäten, soziale und emotionale Funktionen sowie die Fähigkeit, Mahlzeiten zu genießen. Die vorliegenden Studien reichen zur Validierung des Fragebogens nicht aus, weshalb dieses Messinstrument für die Bewertung nicht herangezogen wird.

Der zweite Fragebogen KDQOL-36³ besteht aus zwei Komponenten, der physischen und der mentalen Subskala des Short Form-12 (SF-12) sowie drei nierenspezifischen Subdomänen. Unabhängig einer Bewertung der Validität wird auch dieser Fragebogen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen. Zum Ende der Studie bei Woche 26 lag die Rücklaufquote unter 70 %. Dies ist insbesondere relevant, da zwischen den Zeitpunkten zu Woche acht und 26 keine weiteren Erhebungen vorgesehen waren. Es liegen damit insgesamt keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die beiden Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für SUE und Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet.

Weitere spezifische UE

Spezifische UE, die solitär auf die Behandlung mit Etelcalcetid zurückzuführen wären, lassen sich in den Daten nicht erkennen. Damit zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil in der Anwendung von Etelcalcetid hinsichtlich der UE von besonderem Interesse.

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Da die Daten zu den Gesamtraten an SUE (CTCAE Grad ≥ 3) nur Laborparameter erfassen, werden die Daten als unvollständig betrachtet und können für eine Bewertung von Etelcalcetid nicht herangezogen werden.

Insgesamt zeigen sich im Bereich der Nebenwirkungen für Etelcalcetid keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung gegenüber Cinacalcet. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der verblindeten Erhebung als gering eingeschätzt. Die Gesamtrate an UE lag in beiden Studienarmen über 90 %

Gesamtbewertung

Für das Gesamtüberleben, die Ergebnisse zu den Symptomen Übelkeit und Erbrechen und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für

² Functional Living Index – Emesis

³ Kidney Disease Quality of Life Instrument

Etelcalcetid in der Behandlung von Patienten mit sHPT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung der Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Somit ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein Zusatznutzen für Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cinacalcet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Grundlage für die Berechnung ist die Prävalenz erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung. Die Angaben zur Untergrenze entstammen dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) für die Morbiditätsgruppe HMG130 des Berichtsjahres 2016. Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden Daten aus dem Jahresbericht zur Qualitätssicherung der Dialyse (2015) zugrunde gelegt und ein Korrekturfaktor für Hämodialyse für Ober- und Untergrenze einberechnet. Mit einer Sonderanalyse der Studie Dialysis Outcomes Practice Patterns für die Jahre 2009 und 2014 wurde die Anzahl der behandlungsbedürftigen Dialyse-Patienten mit sHPT in Deutschland ermittelt und als Faktor in die Berechnung der Ober- und Untergrenze einbezogen. Unter Zugrundelegung einer Wachstumsrate der Inzidenz und Prävalenz von 0,45 %, hochgerechnet aus den Grundlagenbescheiden des Bundesversicherungsamts für den Morbi-RSA zwischen 2012 bis 2017, wird der Wert final adjustiert.

Insgesamt ist die Angabe der Patientenzahlen plausibel, wobei die Daten zu Inzidenz und Prävalenz mit Unsicherheiten behaftet sind. Diese bestehen z. B. aufgrund der Wertung der Behandlungsbedürftigkeit auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten PTH-Wertes ab 500 pg/ml. Es bleibt auch unklar, ob und wie viele Patienten im Jahresbericht zur Qualitätssicherung der Dialyse mehrfach erfasst und ob jugendliche Patienten aus den Daten des Morbi-RSA abgezogen wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Parsabiv® (Wirkstoff: Etelcalcetid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2017).

Behandlungsdauer:

Entsprechend der Fachinformationen (Parsabiv®, Stand Juli 2017; Mimpara®, Stand August 2017) ist jeweils von einer kontinuierlichen Anwendung auszugehen, weshalb die Kosten für ein Jahr angenommen werden. Auf die Darstellung der für beide Medikamente in

Abhängigkeit von PTH- oder Serumcalciumspiegeln vorzunehmenden Titration zu niedrigeren oder höheren Dosierungen oder Aussetzen der Gabe ausgehend von der Startdosierung wird insbesondere aufgrund der individuellen Dauer und Dosierung verzichtet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Etelcalcetid	3x wöchentlich	kontinuierlich	156
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cinacalcet	1x täglich	kontinuierlich	365

Verbrauch:

Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion 3 mal pro Woche angewendet wird. Etelcalcetid sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg (1 Durchstechflasche) und 15 mg (1 Durchstechflasche 5 mg + 1 Durchstechflasche 10 mg pro Anwendung) 3 mal wöchentlich liegen.

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene liegt für Cinacalcet bei 30 mg (1 Tablette) einmal täglich. Alle 2 bis 4 Wochen sollte bis zu einer Maximaldosis von 180 mg (2 Tabletten 90 mg) einmal täglich titriert werden, um den PTH-Zielbereich zwischen 150 – 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l), gemessen mit dem Intakt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen.

Auf die Darstellung weiterer Kosten durch Phosphatbinder und/oder Vitamin D wurde verzichtet, da dies in beiden Therapieoptionen als Möglichkeit, jedoch ohne konkrete Vorgabe einer Dosierung, laut Fachinformation umfasst ist und vergleichbar scheint.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis/Anwendung (mg)	Menge/Packung ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etelcalcetid	2,5/5/10	2,5 - 15	12 Df	156 – 312 Df
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cinacalcet	30/90	30 - 180	84 Tbl	365 - 730 Tbl

Df = Durchstechflasche; Tbl = Tablette

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Etelcalcetid 2,5 mg	265,11 €	249,27 € [1,77 € ⁵ ; 14,07 € ⁶]

⁴ Jeweils größte Packung

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Etelcalcetid 5 mg	519,23 €	489,32 € [1,77 € ⁵ ; 28,14 € ⁶]
Etelcalcetid 10 mg	1027,49 €	969,44 € [1,77 € ⁵ ; 56,28 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cinacalcet 30 mg	700,35 €	660,41 € [1,77 € ⁵ ; 38,17 € ⁶]
Cinacalcet 90 mg	2062,26 €	1945,99 € [1,77 € ⁵ ; 114,50 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen) werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Oktober 2015, eingegangen am 5. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. November 2015 statt.

Am 4. Mai 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Etelcalcetid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Etelcalcetid beauftragt.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2017 statt.

Mit Schreiben vom 9. Oktober 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Studie 20120360 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Oktober 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2017 2. November 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. November 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken