



## Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

#### **Etelcalcetid**

Vom 17. November 2017

#### **Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten .....	10
4.	Verfahrensablauf .....	10
5.	Beschluss.....	12
1.	Therapiekosten .....	15
6.	Anhang.....	16
6.1	Veröffentlichung Bundesanzeiger .....	16
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>19</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	19
2.	Bewertungsentscheidung .....	19
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2	Nutzenbewertung.....	19
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	19
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	19
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19
2.2.4	Therapiekosten .....	19
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>20</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	21
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	24
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	25
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	25
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	26
5.1	Stellungnahme der Amgen GmbH .....	26

5.2	Stellungnahme Professor Ketteler.....	65
5.3	Stellungnahme Dr. Hahn .....	72
5.4	Stellungnahme Professor Kunzendorf .....	75
5.5	Stellungnahme Professor Floege.....	80
5.6	Stellungnahme Frau Martin .....	87
5.7	Stellungnahme Professor Radermacher.....	94
5.8	Stellungnahme Professor Girndt .....	102
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	109
5.10	Stellungnahme des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. ....	114
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>120</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	120
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	142

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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.
- zu 2. Prinzipiell kommt die Parathyreoidektomie als nicht-medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet in Betracht. Diese wird erst empfohlen, wenn eine medikamentöse

---

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

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.

### **2.1.2 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 FLIE<sup>2</sup> 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-36<sup>3</sup> 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 $\geq 3$ )*

Da die Daten zu den Gesamtraten an SUE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) 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

---

<sup>2</sup> Functional Living Index – Emesis

<sup>3</sup> 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](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 <sup>4</sup>	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 € <sup>5</sup> ; 14,07 € <sup>6</sup> ]
Etelcalcetid 5 mg	519,23 €	489,32 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 28,14 € <sup>6</sup> ]
Etelcalcetid 10 mg	1027,49 €	969,44 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 56,28 € <sup>6</sup> ]

<sup>4</sup> Jeweils größte Packung

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cinacalcet 30 mg	700,35 €	660,41 € [1,77 €; 38,17 €]
Cinacalcet 90 mg	2062,26 €	1945,99 € [1,77 €; 114,50 €]

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.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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

## 5. **Beschluss**

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BAnz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Etelcalcetid wie folgt ergänzt:

## Etelcalcetid

Beschluss vom: 17. November 2017  
 In Kraft getreten am: 17. November 2017  
 BAnz AT 08.12.2017 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. November 2016):

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

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### 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.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cinacalcet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Ergebnisse der Studie 20120360:

	Etelcalcetid		Cinacalcet		Etelcalcetid vs. Cinacalcet	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>						
Gesamt-mortalität <sup>b</sup>	338	9 (2,7)	341	6 (1,8)	1,51 [0,54;4,21]	0,533
<b>Morbidität</b>						
<b>NVSA – Übelkeit und Erbrechen</b>						
	N <sup>c</sup>	Rate Studienende MW (SE)	N <sup>c</sup>	Rate Studienende MW (SE)	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Tage mit Übelkeit oder Erbrechen <sup>e</sup>	k.A.	1,1 (0,1)	k.A.	1,1 (0,1)	1,0 [0,76;1,32]	0,98
Episoden mit Erbrechen <sup>e</sup>	k.A.	0,7 (0,2)	k.A.	1,0 (0,3)	1,0 [0,71;1,38]	0,93
	N <sup>f</sup>	Werte Studienende MW (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
Schweregrad der Übelkeit <sup>h</sup>	k.A.	0,38 (0,05)	k.A.	0,44 (0,06)	-0,05 [-0,20;0,10]	0,49

	Etelcalcetid		Cinacalcet		Etelcalcetid vs. Cinacalcet	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Keine verwertbaren Daten <sup>l</sup>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
UE (ergänzend dargestellt)	338	314 (92,9)	341	307 (90,0)	–	–
SUE	338	85 (25,1)	341	93 (27,3)	0,92 [0,72;1,19]	0,543
Abbruch wegen UE	338	19 (5,6)	341	16 (4,7)	1,20 [0,63;2,29]	0,683
<b>Ergänzender Endpunkt<sup>l</sup></b>						
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
PTH-Reduktion um mehr als 30 %	340	232 (68,2)	343	198 (57,7)	1,18 [1,05;1,33]	k.A.
<p>a= Erhoben über UE, die zum Tod führten. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass 2 weitere Todesfälle (jeweils 1 Todesfall pro Arm) nach der Beobachtungsphase (30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation) aufgetreten sind.</p> <p>b= Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin AR et al., Support Care Cancer 2003; 11(8): 522-527)</p> <p>c= Keine Angabe. Vermutlich basierend auf 300 bzw. 299 (Etelcalcetid) vs. 301 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten, für die Werte zu Baseline vorhanden waren.</p> <p>d= Generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) mit Poissonregression, mit Baselinewert, Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region), Studienwochen, Behandlung*Studienwochen als Kovariablen.</p> <p>e= Rate: Anzahl pro Woche pro Patientin oder Patient</p> <p>f= Keine Angabe. Vermutlich basierend auf 339 (Etelcalcetid) vs. 340 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten mit Werten für die ersten 26 Wochen.</p> <p>g= Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region)</p> <p>h= Höhere Werte bedeuten einen höheren Schweregrad</p> <p>i= Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten &gt; 30 %</p> <p>j= Angaben übernommen aus Modul 4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>Verwendete Abkürzungen: k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall, MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; (i)PTH = (Intakt-)Parathyreoidhormon; RR = Relatives Risiko; SUE = schweres unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>						

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

ca. 21.890 – 26.360 Patienten

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

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etelcalcetid	3.240,51 – 18.963,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cinacalcet	2.869,64 – 16.911,58 €

Arzneimittelkosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.11.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 8. Dezember 2017  
BAnz AT 08.12.2017 B3  
Seite 1 von 3

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Etelcalcetid**

**Vom 17. November 2017**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BAnz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Etelcalcetid wie folgt ergänzt:

**Etelcalcetid**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. November 2016):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cinacalcet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



## Ergebnisse der Studie 20120360:

	Etelcalcetid		Cinacalcet		Etelcalcetid vs. Cinacalcet	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>						
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	338	9 (2,7)	341	6 (1,8)	1,51 [0,54; 4,21]	0,533
<b>Morbidität</b>						
<b>NVSA – Übelkeit und Erbrechen</b>						
	N <sup>c</sup>	Rate Studienende MW (SE)	N <sup>c</sup>	Rate Studienende MW (SE)	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Tage mit Übelkeit oder Erbrechen <sup>e</sup>	k. A.	1,1 (0,1)	k. A.	1,1 (0,1)	1,0 [0,76; 1,32]	0,98
Episoden mit Erbrechen <sup>e</sup>	k. A.	0,7 (0,2)	k. A.	1,0 (0,3)	1,0 [0,71; 1,38]	0,93
	N <sup>f</sup>	Werte Studienende MW (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
Schweregrad der Übelkeit <sup>h</sup>	k. A.	0,38 (0,05)	k. A.	0,44 (0,06)	-0,05 [-0,20; 0,10]	0,49
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
UE (ergänzend dargestellt)	338	314 (92,9)	341	307 (90,0)	-	-
SUE	338	85 (25,1)	341	93 (27,3)	0,92 [0,72; 1,19]	0,543
Abbruch wegen UE	338	19 (5,6)	341	16 (4,7)	1,20 [0,63; 2,29]	0,683
<b>Ergänzender Endpunkt<sup>j</sup></b>						
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
PTH-Reduktion um mehr als 30 %	340	232 (68,2)	343	198 (57,7)	1,18 [1,05; 1,33]	k. A.

a = Erhoben über UE, die zum Tod führten. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass zwei weitere Todesfälle (jeweils ein Todesfall pro Arm) nach der Beobachtungsphase (30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation) aufgetreten sind.

b = Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin AR et al., Support Care Cancer 2003; 11(8): 522-527)

c = Keine Angabe. Vermutlich basierend auf 300 bzw. 299 (Etelcalcetid) vs. 301 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten, für die Werte zu Baseline vorhanden waren.

d = Generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) mit Poissonregression, mit Baselinewert, Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region), Studienwochen, Behandlung\*Studienwochen als Kovariablen.

e = Rate: Anzahl pro Woche pro Patientin oder Patient

f = Keine Angabe. Vermutlich basierend auf 339 (Etelcalcetid) vs. 340 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten mit Werten für die ersten 26 Wochen.

g = Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region)

h = Höhere Werte bedeuten einen höheren Schweregrad

i = Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 %

j = Angaben übernommen aus Modul 4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen: k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall, MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; (i)PTH = (Intakt-)Parathyreoidhormon; RR = Relatives Risiko; SUE = schweres unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus

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

21 890 bis 26 360 Patienten

## 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<sup>®</sup> (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](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf)



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etelcalcetid	3 240,51 – 18 963,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cinacalcet	2 869,64 – 16 911,58 €

Arzneimittelkosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Mai 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Etelcalcetid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. Oktober 2017 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etelcalcetid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etelcalcetid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Etelcalcetid
- **Handelsname:** Parsabiv®
- **Therapeutisches Gebiet:** sekundärer Hyperparathyreoidismus (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-287)

- [Modul 1 \(152,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1937/2017-05-30\\_Modul1\\_Etelcalcetid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1937/2017-05-30_Modul1_Etelcalcetid.pdf))
- [Modul 2 \(354,9 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1938/2017-05-30\\_Parsabiv\\_Modul2\\_Etelcalcetid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1938/2017-05-30_Parsabiv_Modul2_Etelcalcetid.pdf))
- [Modul 3A \(930,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1939/2017-05-30\\_Modul3A\\_Etelcalcetid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1939/2017-05-30_Modul3A_Etelcalcetid.pdf))
- [Modul 4A \(1,3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1940/2017-05-30\\_Modul4A\\_Etelcalcetid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1940/2017-05-30_Modul4A_Etelcalcetid.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,2 MB, PDF\)](#)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Etelcalcetid (Parsabiv®)

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

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Etelcalcetide 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.

Stand der Information: November 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(348,9 kB, PDF\)](#)

[http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1941/2017-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Etelcalcetid\\_D-287.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1941/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Etelcalcetid_D-287.pdf)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2017
- Mündliche Anhörung: 09.10.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 per E-Mail

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

[http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die

Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Etelcalcetid%20-%202017-06-01-D-287>) mit **Betreffzeile** *Stellungnahme - Etelcalcetid - 2017-06-01-D-287*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.10.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.10.2017 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Etelcalcetid**

Stand: 29.09.2017

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	22.09.2017
Prof. Dr. Markus Ketteler, Medizinische Klinik III, Klinikum Coburg GmbH	18.09.2017
Dr. Kai Hahn	18.09.2017
Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf Direktor der Medizinischen Klinik IV Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	20.09.2017
Prof. Dr. Jürgen Floege, Direktor der Medizinischen Klinik II (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) der Uniklinik der RWTH Aachen	20.09.2017
Dipl.-Med. Heike Martin FÄ für Innere Medizin/Nephrologie Zwickau	21.09.2017
Prof Dr med Jörg Radermacher Direktor der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten Universitätsklinikum der RUB	22.09.2017
Prof. Dr. Matthias Girndt, Klinik für Innere Medizin II – Nephrologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	22.09.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2017
Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe) des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. (DNeV)	22.09.2017

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Fraass, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Michailov, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Weber, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dornstauder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Jürgen Floege, Direktor der Medizinischen Klinik II (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) der Uniklinik der RWTH Aachen						
Floege, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Dipl.-Med. Heike Martin, FÄ für Innere Medizin/Nephrologie Zwickau						
Martin, Fr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schraishuhn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH**

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid (Parsabiv®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ergebnis der IQWiG Nutzenbewertung</b></p> <p>Im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens von Etelcalcetid wurde am 01. September 2017 die Nutzenbewertung des IQWiG (A17-25) veröffentlicht. Nach Prüfung attestiert das IQWiG „<i>Ein Zusatznutzen von Etelcalcetid ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.</i>“ Dies wird damit begründet, dass die vorgelegte Studie 20120360 aufgrund einer zu kurzen Behandlungsdauer und einer nicht adäquat umgesetzten Titration nicht relevant für die Nutzenbewertung sei.</p> <p><b>Position von Amgen:</b></p> <p>Aus Sicht von Amgen ist dies nicht nachvollziehbar. Die Studie 20120360 ist für die Nutzenbewertung relevant, da sie korrekt umgesetzt wurde:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Etelcalcetid wurde direkt gegenüber der vom G-BA festgelegten <b>zVT Cinacalcet</b> verglichen.</li><li>2. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte „<b>PTH-Reduktion</b>“, „<b>Übelkeit und Erbrechen</b>“, „<b>Lebensqualität</b>“ und „<b>Sicherheit</b>“ erhoben. Innerhalb des gewählten Studienzeitraums ist eine valide Einschätzung dieser Endpunkte möglich.</li><li>3. Die <b>EMA</b> bewertete die Studiendauer als <b>angemessen</b>.</li><li>4. Das IQWiG zog in früheren Nutzenbewertungen in einem <b>sehr ähnlichen Indikationsgebiet kürzere Studien</b> zur Bewertung</li></ol>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese werden unter den spezifischen Aspekten detailliert dargestellt und geprüft.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Zusatznutzens heran.</p> <p>5. Die Titration wurde <b>adäquat gemäß der Fachinformationen</b> umgesetzt.</p> <p>6. Bei <b>überlegener Wirksamkeit</b> zeigte Etelcalcetid eine gute und <b>vergleichbare Verträglichkeit und Lebensqualität</b> im Vergleich zu Cinacalcet.</p> <p><b>Stellenwert von Etelcalcetid:</b></p> <p>Etelcalcetid ist eine essentielle Therapie für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei <b>oralen Therapien</b> ist im Indikationsgebiet aufgrund äußerer Umstände die Einhaltung der <b>benötigten Therapietreue eingeschränkt</b>. Diese dürfte durch <b>die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid sichergestellt</b> werden.</li><li>• Da die <b>i.v.-Anwendung</b> am Ende einer Dialysesitzung über <b>einen bestehenden Zugang</b> erfolgt, wird der Patient <b>nicht zusätzlich belastet</b>.</li><li>• Erwartungsgemäß kann dadurch eine <b>verlässliche Erreichung der erforderlichen Therapieziele</b> erfolgen und damit weiteren Verkalkungen vitaler Strukturen, Frakturen, kardiovaskulären Ereignissen und einer Parathyreoidektomie (PTx) vorgebeugt sowie das Mortalitätsrisiko gesenkt werden.</li><li>• Es besteht <b>kein bekanntes Risiko</b> für pharmakokinetische Wechselwirkungen bei multimorbiden Patienten.</li></ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt wird somit durch Etelcalcetid das Patientenmanagement optimiert.</p> <p><b>Herleitung des Zusatznutzens</b></p> <p>Wie bereits im Nutzendossier dargestellt, ist auf Basis der Ergebnisse der Studie 20120360 aus Sicht von Amgen ein <b>nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen</b> von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, gerechtfertigt.</p> <p>Dies wird wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deckung des therapeutischen Bedarfs <b>bei chronisch kranken und multimorbiden Patienten</b></li><li>• <b>Überlegene Wirksamkeit</b> bei guter und <b>vergleichbarer Verträglichkeit und Lebensqualität</b></li><li>• <b>Ersatz einer oralen Therapie</b> bei multimorbiden Patienten mit bereits hoher Tablettenlast und dadurch eingeschränkter Therapietreue</li><li>• Erwartungsgemäß <b>höhere Therapietreue</b> durch die i.v.-Anwendung am Ende der Hämodialyse seitens des medizinischen Fachpersonals</li><li>• <b>Kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen</b> bei multimorbiden Patienten, die zahlreiche Medikationen erhalten</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8  S.11	<p><b>1. Studiendauer:</b>  <b>IQWiG Nutzenbewertung:</b>  <i>“Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen. “</i></p> <p><i>“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].“</i></p>	<p>Die Zitate des Stellungnehmers entstammen der Nutzenbewertung A17-25 des IQWiG vom 30.08.2017.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme Amgen:</b></p> <p>Wie vom IQWiG richtig dargestellt, forderte die EMA im EPAR zu Etelcalcetid eine 1-jährige Mindeststudiendauer zur primären Beobachtung der Sicherheit im Rahmen von offenen Verlängerungsstudien und nicht im Rahmen von RCTs. Amgen ist dieser Anforderung nachgekommen, indem die Patienten aus den Phase II und III Studien des Studienprogramms im Mittel bis zu 2,5 Jahre im Rahmen einer einarmigen offenen Verlängerungsstudie 20130213 mit Etelcalcetid weiterbehandelt werden konnten (die maximale Behandlungsdauer eines Patienten im Studienprogramm lag bei vier Jahren). Diese Daten wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht, womit die Anforderung zur Einreichung von Langzeitdaten erfüllt wurde (EMA 2016).</p> <p>Die vom IQWiG nicht als relevant eingestufte RCT 20120360 wurde durch die EMA als valide eingestuft. Das Studiendesign, die Studiendauer und das gewählte Titrationsschema wurden korrekt umgesetzt. Die Studie diente damit als Basis für das Zulassungsverfahren von Etelcalcetid. Eine pauschale Forderung nach einer Mindeststudiendauer von 52 Wochen wird den mit der EMA vereinbarten Studienzielen nicht gerecht und unterstellt, dass die Studie 20120360 nicht adäquat durchgeführt wurde (EMA 2016).</p>	<p>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.</p> <p>Daten einer offenen Extensionsphase liegen im Dossier nicht vor und haben für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG begründet die gewählte Einschränkung der Studiendauer zusätzlich mit Hilfe von Leitlinien der EMA zu anderen Indikationen. Dabei wird über eine Forderung nach kardiovaskulären und ossären Endpunkten eine nicht tragbare Parallelität zu anderen Indikationen gesucht und zitiert. Diese von den betrachteten Endpunkten entkoppelte Vorgehensweise ist methodisch falsch, denn die gewählte Observationszeit war für die vollständige Beurteilung der hier erhobenen Endpunkte angemessen. Die patientenrelevanten Endpunkte „PTH-Reduktion“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ der Studie 20120360 konnten in einem Zeitraum von 26 Wochen valide untersucht werden (Block et al. 2017a; Cunningham et al. 2011; EMA 2006; EMA 2008; KDIGO 2017).</p> <p>Zudem widerspricht sich das IQWiG selbst, da in der Vergangenheit zwei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Nierenerkrankung ohne Einschränkung der Studiendauer durch das IQWiG erfolgten. Die Hyperphosphatämie basiert auf der gleichen Ursache wie der sHPT. Es handelt sich ebenfalls um eine Folge der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung (CKD-MBD) mit vergleichbaren Behandlungszielen (KDIGO 2017). Anders als in unserem Fall hat das IQWiG in der Nutzenbewertung von Colestilan Studien mit einer 12-wöchigen Studiendauer zur Nutzenbewertung herangezogen, in der Nutzenbewertung von</p>	<p>Dieser Aspekt betrifft nicht die Nutzenbewertung von Etelcalcetid.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Succroferric Oxydohydrid wäre zudem ein Datenschnitt zur Studienwoche 24 herangezogen worden. Auf Basis der bisherigen IQWiG-Bewertungen in diesem sehr ähnlichen Indikationsbereich könnte somit die Forderung zur Mindeststudiendauer höchstens 24 Wochen betragen, um eine konsistente Vorgehensweise bei Nutzenbewertung in verwandten Indikationen sicherzustellen (IQWiG 2013; IQWiG 2014).</p> <p>Damit ist die Studie 20120360 mit einer Studiendauer von 26 Wochen für die Nutzenbewertung heranzuziehen (Block et al. 2017a).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</i></p>	<p>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.</p>
S.11	<p><b>2. <u>PTH-Zielbereiche von Etelcalcetid und Cinacalcet</u></b></p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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</i></p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>300 pg/ml (Cinacalcet) bezogen auf das iPTH erreicht werden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Amgen:</b></p> <p>Die Angabe der Zielwerte entspricht nicht den zitierten Fachinformationen.</p> <p>Für Cinacalcet sollte gemäß Fachinformation ein Zielwert des Parathormons (PTH) zwischen 150 – 300 pg/ml, gemessen mit dem Intakt-PTH (iPTH)-Assay erreicht werden (Amgen GmbH 2017a).</p> <p>Für Etelcalcetid sollte gemäß Fachinformation der angestrebte PTH-Wert erreicht werden. Etelcalcetid sollte dabei so titriert werden, dass die Dosen individuell eingestellt sind. Eine explizite Nennung des Zielbereiches erfolgt nicht und die Wahl des entsprechenden Behandlungszieles geschieht somit durch den behandelnden Arzt (Amgen GmbH 2017b).</p> <p>In der Studie 20120360 wurde primär eine PTH-Reduktion von mehr als 30 % als Ziel angestrebt und stellt ein klinisch relevantes Therapieziel dar (EMA 2016). Für beide Behandlungsarme wurden die in der Fachinformation vorgesehenen Titrationsvorgaben umgesetzt und ein PTH von <math>\leq 300</math> pg/ml angestrebt. Die Titrationsvorgabe in der Studie 20120360 entspricht deshalb sowohl der Fachinformation von Etelcalcetid als auch von Cinacalcet. Zur Vergleichbarkeit wurde der Zielwert von Cinacalcet herangezogen und ebendieser als Zielwert von Etelcalcetid</p>	<p>Dieser Aspekt wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verwendet (Block et al. 2017a).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><i>„Gemäß Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet soll durch Titration der Studienmedikation für das beim sekundären Hyperparathyreoidismus pathologisch erhöhte PTH, der durch den behandelten Arzt angestrebte PTH-Zielwert (Etelcalcetid) beziehungsweise ein PTH-Zielwert von 150 bis 300 pg/ml (Cinacalcet) bezogen auf das iPTH erreicht werden.“</i></p>	<p>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 &lt; 300 pg/ml (bei einem Serumcalcium von ≥ 8,3 mg/dl) zu erreichen und dabei unerwünschte Ereignisse (UE) zu vermeiden.</p>
S. 14	<p><b>3. <u>Frequenz der Dosiserhöhung</u></b></p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„<u>Dosiserhöhung für Cinacalcet zu selten möglich</u></i></p> <p><i>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</i></p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>iPTH-Spiegels, möglicherweise begünstigt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Amgen:</b></p> <p>Die Titrationsvorgaben in der Studie 20120360 waren strikt vorgegeben und entsprachen den Fachinformationen von Cinacalcet und Etelcalcetid.</p> <p>Dosisanpassungen, Behandlungsunterbrechungen und die Fortsetzung einer Behandlung wurden durch das unabhängige interactive voice/web response system (IXRS) automatisch und unabhängig umgesetzt. Die Prüfärzte durften zwar ebenfalls die Behandlung anpassen, dies bezog sich jedoch vor allem auf Behandlungsunterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen und asymptomatischen Hypokalzämien. Dabei musste das vorgegebene Schema ebenfalls genau eingehalten werden. Dosiserhöhungen hingegen basierten primär auf den gemessenen PTH-Werten. Gegenüber den PTH--Werten waren die Prüfärzte verblindet und Routinemessungen des PTH-Wertes sollten während des Gesamtzeitraums eingestellt werden. Dadurch war gemäß des Studienprotokolls eine Dosiserhöhung nur durch das IXRS möglich und nicht beeinflussbar. Dosiserhöhungen konnten in beiden Behandlungsarmen parallel zu den Studienwochen 5, 9, 13 und 17 stattfinden. Etelcalcetid- wurde mit einer Dosis von 5 mg initiiert, Cinacalcet mit einer Dosis von 30 mg. Innerhalb dieses Zeitraums konnte unabhängig und gleichberechtigt in beiden</p>	<p>Die Aufdosierung in beiden Armen durfte nur während der Titrationsphase bis Woche 20 stattfinden und folgte verblindet für die Prüfärzte einem vorab definierten Algorithmus.</p> <p>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</p>

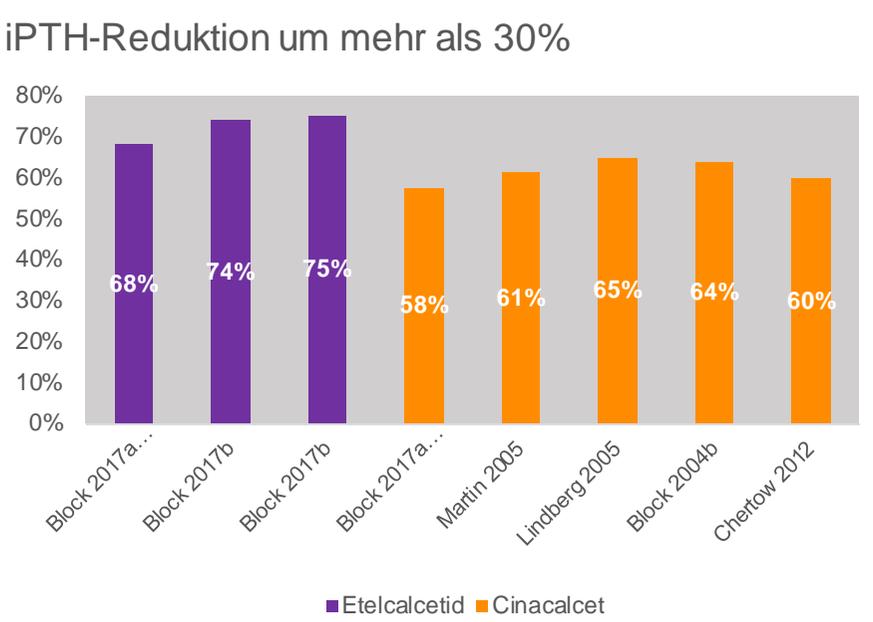
Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsarmen die Maximaldosis erreicht werden. Zudem erfolgte die Bewertung der PTH-Reduktion nicht in der Titrations- sondern in der Erhaltungsphase, weshalb eine Gleichberechtigung der Behandlungsarme hinsichtlich der Auswertung des primären Endpunkts gegeben ist. (Amgen GmbH 2017a; Amgen GmbH 2017b; Block et al. 2017a).</p> <p>Für die vergleichende Betrachtung wurde in der Studie 20120360 eine Dosiserhöhung in gleichen fachinformationskonformen Abständen gewählt. Eine 2-wöchentliche Dosiserhöhungsmöglichkeit für Cinacalcet wäre in diesem Studiendesign verzerrend und hätte dennoch keine Auswirkungen hinsichtlich des primären Ziels der Studie, denn:</p> <p>Der primäre Endpunkt der „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“ der Studie 20120360 wurde bereits in vergleichbaren randomisierten placebo-kontrollierten Studien beim sHPT sowohl bei Etelcalcetid als auch bei Cinacalcet durchgängig erhoben. Die erreichten Werte lagen dabei jeweils in einer vergleichbaren Größenordnung wie in der Studie 20120360.</p> <p><i>Etelcalcetid:</i></p> <p>In der Studie 20120360 erreichten im Etelcalcetid-Arm 68 % der Patienten während der Wirksamkeitsbewertungsphase eine PTH-Reduktion- um mehr als 30 %. In Studien mit vergleichbarer Größenordnung, Studiendauer und Erhaltungsphase lagen die</p>	<p>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.</p> <p>Dieser Aspekt betrifft nicht die vorliegende Nutzenbewertung von Etelcalcetid.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse, besonders auch zum Endpunkt „PTH-Reduktion“, ist stark eingeschränkt, da einerseits unklar bleibt, ob Patienten von einer über die 20. Woche hinausgehenden Anpassung der Therapie profitiert hätten und</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anteile in vergleichbaren Größenordnungen (Abbildung 1, Block et al. 2017a; Block et al. 2017b).</p> <p><i>Cinacalcet:</i></p> <p>Im Gegensatz dazu erreichten in der Studie 20120360 im Cinacalcet-Arm 58 % der Patienten während der Wirksamkeitsbewertungsphase eine PTH-Reduktion um mehr als 30 %. In vergleichbaren Studien mit teils kürzeren Dosierungsintervallen und längeren Erhaltungsphase lagen die Anteile in vergleichbaren Größenordnungen (Abbildung 1, Block et al. 2004b; Block et al. 2017a; Chertow et al. 2012; Lindberg et al. 2005; Martin et al. 2005).</p> <p><i>Etelcalcetid vs. Cinacalcet:</i></p> <p>Diese Ergebnisse zeigen, dass bei beiden Arzneimitteln unabhängig von der Titration ein Wirksamkeitsplateau erreicht wird. Vor dem Hintergrund dieser robusten Datenlage, erreichten durchgängig mehr Patienten unter Etelcalcetid eine PTH-Reduktion um mehr als 30 %. Die Studie 20120360 zeigt dabei konfirmativ, dass es unter Etelcalcetid zu einer überlegenen PTH-Reduktion kommt (Block et al. 2017a).</p>	<p>andererseits von einem Einfluss des schnelleren Titrationsschemas im Etelcalcetid-Arm ausgegangen werden muss. Gleichwohl ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

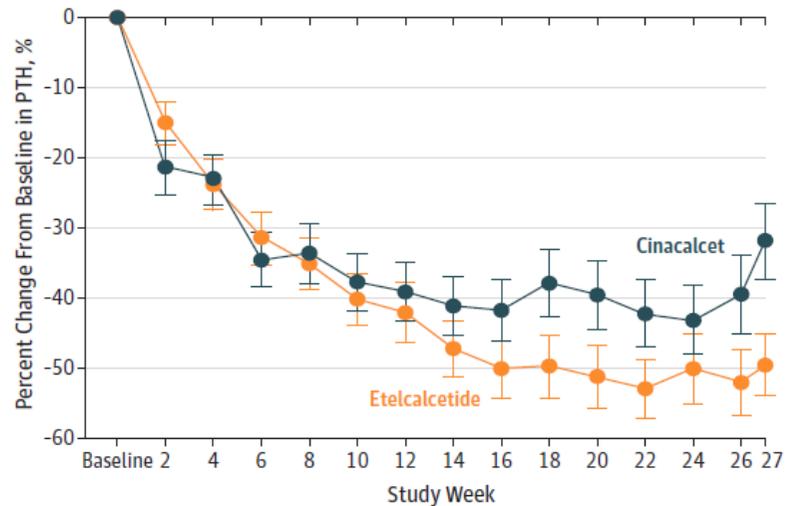
<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																											
	<p><b>iPTH-Reduktion um mehr als 30%</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Reduction (%)</th> <th>Drug</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Block 2017a...</td> <td>68%</td> <td>Etelcalcetid</td> </tr> <tr> <td>Block 2017b</td> <td>74%</td> <td>Etelcalcetid</td> </tr> <tr> <td>Block 2017b</td> <td>75%</td> <td>Etelcalcetid</td> </tr> <tr> <td>Block 2017a...</td> <td>58%</td> <td>Cinacalcet</td> </tr> <tr> <td>Martin 2005</td> <td>61%</td> <td>Cinacalcet</td> </tr> <tr> <td>Lindberg 2005</td> <td>65%</td> <td>Cinacalcet</td> </tr> <tr> <td>Block 2004b</td> <td>64%</td> <td>Cinacalcet</td> </tr> <tr> <td>Chertow 2012</td> <td>60%</td> <td>Cinacalcet</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1 Patientenanteile mit einer PTH-Reduktion um mehr als 30% im studienübergreifenden Vergleich</p> <p>Betrachtet man zusätzlich den Verlauf der relativen PTH-Reduktion</p>	Study	Reduction (%)	Drug	Block 2017a...	68%	Etelcalcetid	Block 2017b	74%	Etelcalcetid	Block 2017b	75%	Etelcalcetid	Block 2017a...	58%	Cinacalcet	Martin 2005	61%	Cinacalcet	Lindberg 2005	65%	Cinacalcet	Block 2004b	64%	Cinacalcet	Chertow 2012	60%	Cinacalcet	<p>Diese Aspekte werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch für</p>
Study	Reduction (%)	Drug																											
Block 2017a...	68%	Etelcalcetid																											
Block 2017b	74%	Etelcalcetid																											
Block 2017b	75%	Etelcalcetid																											
Block 2017a...	58%	Cinacalcet																											
Martin 2005	61%	Cinacalcet																											
Lindberg 2005	65%	Cinacalcet																											
Block 2004b	64%	Cinacalcet																											
Chertow 2012	60%	Cinacalcet																											

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Studie 20120360, so stellt man fest, dass ab Erreichen der zweiten Titrationsstufe (Woche 9, Erreichbare Dosis: 90 mg, Messung in Woche 10) die relative Reduktion im Cinacalcet-Arm konstant blieb, obwohl die maximale Dosis erst ab Woche 17 erreicht werden konnte (Abbildung 2, Block et al. 2017a).</p> <p>Hier sollte außerdem berücksichtigt werden, dass auf Basis der Dosisfindungs- und Titrationsstudie 20000187 eine vergleichsweise starke Zunahme der PTH-Reduktion unter Cinacalcet nur in Dosierungen bis zu 75 mg beobachtet werden konnte. Ab einer Dosis von 75 mg nimmt die zusätzliche PTH-Reduktion nur noch moderat zu. Ab einer Dosis von 200 mg ist kein zusätzlicher Effekt mehr zu sehen (EMA 2005).</p> <p>Im Etelcalcetid-Arm der Studie 20120360 hingegen nimmt die beobachtete maximale Reduktion bis Woche 14 zu, obwohl bereits ab Woche 9 theoretisch jeder Patient die maximale Dosis erreichen konnte (Abbildung 2, Block et al. 2017a).</p>	<p>die vorliegende Nutzenbewertung von Etelcalcetid keine konkrete Auswirkung.</p> <p>Dieser Aspekt hat wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



293 300 304 303 291 288 288 277 277 270 256 265 255 276  
286 300 302 308 299 302 298 291 291 293 288 283 274 289

Abbildung 2 Relative PTH-Reduktion in der Studie 20120360

Zudem wurde der primäre Endpunkt „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“ erst in der Erhaltungsphase ab Woche 20 bis einschließlich Woche 27 bewertet. Somit wurde die Wirksamkeit drei Wochen nach der letztmöglichen Dosiserhöhungsmöglichkeit bewertet. Bis

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu diesem Zeitpunkt war es theoretisch für alle Patienten möglich in beiden Behandlungsarmen die Maximaldosis zu erreichen. Eine Bevorzugung des Etelcalcetid-Arms fand somit nicht statt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> „Gemäß Fachinformation hätte die Dosis von Cinacalcet alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden können. In der Studie 20120360 konnte die Dosis nicht öfter als alle 4 Wochen erhöht werden. Trotz des Aussparens der 2-wöchigen Dosiserhöhungsmöglichkeit für Patientinnen und Patienten unter Cinacalcet konnte unter Betrachtung der vorliegenden robusten Studienlage ein vergleichbarer Anteil der Patienten den primären Endpunkt erreichen. Eine Begünstigung oder Benachteiligung in einem der Behandlungsarme ist nicht gegeben.“</p>	<p>Es ist kritisch anzumerken, dass für die letzten sechs Wochen keine Anpassung der Dosierung möglich war. 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.</p>
S.12	<p><b>4. <u>Zielwertorientierung und zeitliche Einschränkung der Titration in der Studie 20120360</u></b></p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b> <b>Punkt a:</b> “Zum einen ist diese (Anm. die Titration) nicht dauerhaft am Erreichen des PTH-Zielbereichs orientierte Vorgehensweise unabhängig von der Wahl des Zeitpunktes für den Übergang in die</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.12	<p><i>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 wären, begründet.“</i></p> <p><b>Punkt b:</b></p> <p><i>„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</i></p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Etelcalcetid-Arm hinsichtlich des primären Ziels der Studie, nämlich der Senkung des iPTH-Spiegels, begünstigt ist (siehe unten).“</i></p> <p><b>Stellungnahme Amgen:</b></p> <p><b>Punkt a:</b></p> <p>Die Titration in der Studie 20120360 wurde vom unabhängigen IXRS vorgegeben und es konnte in beiden Behandlungsarmen gleichberechtigt die jeweilige Maximaldosis vor Eintritt in die Erhaltungsphase erreicht werden (Siehe Spezifischer Aspekt 3).</p> <p>In allen bisherigen vergleichbaren Phase III Studien zum sHPT mit Cinacalcet oder Etelcalcetid waren Erhaltungsphasen die Kernelemente der jeweiligen Studien. Schließlich ist nur in einem Erhaltungszeitraum eine gleichberechtigte Bewertung der Wirksamkeit für die betrachteten Behandlungsarme zu gewährleisten (Block et al. 2004b; Block et al. 2017b; Chertow et al. 2012; Lindberg et al. 2005; Martin et al. 2005).</p> <p>Eine Erhaltungsphase eignet sich außerdem dazu die möglichen Situationen aus dem Versorgungsalltag abzubilden. Im Versorgungsalltag stellt sich nach einer Titrationsphase eine Dosis</p>	<p>Siehe Schlussbewertung spezifischer Aspekt 3.</p> <p>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. Dies betraf im vorliegenden Fall nur die Studie 20120360. Daher wird dieser Aspekt ohne konkrete Auswirkung für die vorliegende Nutzenbewertung zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein, mit der der angestrebte Zielbereich erreicht und gehalten werden kann. Nur durch die Einführung einer Erhaltungsphase ist ein valider Vergleich für diese Behandlungssituation und für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte möglich. Es ist hier ebenfalls zu berücksichtigen, dass es durch Änderungen der Calciumspiegel von Patienten nach dem Abschluss der jeweiligen Titrationsphasen noch zur Anpassung der Komedikation kommen kann, die ebenfalls den PTH-Spiegel beeinflussen kann. Mit der Integration einer Erhaltungsphase in die Studie hat man somit eine robuste Beurteilungsmöglichkeit, die diese zeitlich nachgelagerten, aber dennoch infolge der Intervention eintretenden Effekte Endpunkt-relevant miteinbezieht (Block et al. 2017a).</p> <p><b>Punkt b:</b></p> <p>In beiden Behandlungsarmen wurden die Arzneimittel in Abständen von 4 Wochen in parallelen Titrationsschemata bis hin zur Maximaldosis titriert (Block et al. 2017a). Dies geschah zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit und auf Basis von Titrationsschemata vergangener Studien von Cinacalcet und Etelcalcetid (Block et al. 2017b; Chertow et al. 2012; Floege et al. 2010). Zudem kann unter Betrachtung der robusten Datenlage von vergleichbaren Studien im Anwendungsgebiet eine Begünstigung von Etelcalcetid bzw. eine Benachteiligung von Cinacalcet in der Studie 20120360 hinsichtlich der Erreichung des primären</p>	<p>Siehe oben</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkts ausgeschlossen werden (Siehe Spezifischer Aspekt 3).</p> <p>Etelcalcetid konnte dabei verträglich in 2,5 mg oder 5 mg Schritten und Cinacalcet sequentiell in 30 mg Schritten (beim letzten Titrationsschritt erfolgte eine Dosiserhöhung um 60 mg) bis hin zur Maximaldosis titriert werden. Auf Basis des Protokolls hätten dabei alle Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen die höchstmögliche Dosis erreichen können (Block et al. 2017a).</p> <p>Die in den Fachinformationen von Etelcalcetid und der Leitlinie der Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes-Arbeitsgemeinschaft (KDIGO) von 2017 empfohlenen Behandlungskorrekturen waren in der Erhaltungsphase bei Unterschreitung des Zielbereiches für das Serumcalcium und beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen weiterhin jederzeit möglich (Amgen GmbH 2017b; KDIGO 2017).</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse der Studie 20120360 konnte somit nachgewiesen werden, dass Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet hinsichtlich einer PTH-Reduktion um mehr als 30 % nicht unterlegen und darüber hinaus nach sequentieller und confirmatorischer Testung hinsichtlich einer PTH-Reduktion um mehr als 50 % sowie 30 % überlegen ist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Ziel der Titrationsphase war, mit Dosisanpassungen in vierwöchigem Abstand einen iPTH-Wert &lt; 300 pg/ml (bei einem Serumcalcium von ≥ 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 Prüfärzte einem vorab</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Punkt a:</b></p> <p><i>„Das Titrationsschema in der Studie 20120360 war dauerhaft an der Erreichung des primären Endpunkts, einer „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“ orientiert. Eine zeitliche Einschränkung der Titration ist sinnvoll, da dadurch eine valide Abbildung der Erhaltungsphase im Behandlungsalltag ermöglicht wird. Die in den Fachinformationen von Etelcalcetid und der Leitlinie der Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Arbeitsgemeinschaft von 2017 empfohlenen Behandlungskorrekturen waren bei Unterschreitung des Zielbereiches für das Serumcalcium und beim Eintreten von unerwünschten Ereignissen in der Erhaltungsphase weiterhin jederzeit möglich.“</i></p> <p><b>Punkt b:</b></p> <p><i>„Der Zeitpunkt für den Übergang in die Erhaltungsphase wurde so gewählt, dass Patientinnen und Patienten im Cinacalcet-Arm und im Etelcalcetid-Arm die Möglichkeit hatten die Maximaldosis erhalten konnten. Vor dem Hintergrund der robusten Datenlage aus vergleichbaren randomisierten kontrollierten Studien mit den benannten Arzneimitteln, ist aus den Daten der 20120360 Studie abzuleiten, dass Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet zu einer klinisch bedeutsamen und überlegenen PTH-Reduktion führt“</i></p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.13f	<p><b><u>5. Ausschöpfung der theoretisch maximalen Dosis hinsichtlich des primären Endpunkts</u></b></p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p>„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:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) alle Patientinnen und Patienten bereits einen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> pg/ml gehabt hätten, oder</li><li>2) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> pg/ml hatten, bereits die Maximaldosis der Studienmedikation erhalten hätten, oder</li><li>3) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> 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.</li></ol> <p>Die Studienergebnisse deuten jedoch im Gegenteil darauf hin, dass zu Woche 20 noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft waren (...)</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme Amgen:</b></p> <p>Unter Betrachtung der non-Responder (Patientinnen und Patienten, die das primäre Studienziel, die PTH-Reduktion um mehr als 30 % nicht erreichten) kann gezeigt werden, dass eine hypothetische Anwendung der IXRS Dosisvorgaben zum nächstmöglichen Zeitpunkt (Studienwoche 21) nur bei einer vernachlässigbaren Teilmenge dieser Patienten zu einer weiteren Dosiserhöhung gekommen wäre. Insgesamt hätten 29 (8,5 % bezogen auf ITT) Patienten im Cinacalcet-Arm und 7 (2 % bezogen auf ITT) Patienten im Etelcalcetid-Arm eine weitere Dosiserhöhung erfahren können. Dieser Anteil fällt im Gesamten gering aus und lässt nicht darauf schließen, dass die Titrationsmöglichkeiten der Arzneimittel in der Studie nicht ausgeschöpft wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese theoretische Dosiserhöhungsmöglichkeit zusätzlich das Ergebnis des primären Endpunkt beeinflusst hätte (Amgen GmbH 2017c).</p> <p>Die beobachteten Anteile liegen in vernachlässigbarer Größenordnung, was sich zudem anhand von vergleichbaren Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren begründen lässt:</p>	<p>Dieser Aspekt wird zur Kenntnis genommen. Bewertung siehe unten.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Beispiel - Einschlusskriterium:</i></p> <p>Laut Methodenpapier 5.0 des IQWiG reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist (IQWiG 2017).</p> <p><i>Beispiel - Einhaltung des ITT Prinzips hinsichtlich der Rücklaufquoten von Lebensqualitätsbögen:</i></p> <p>Hier genügt es wenn mindestens 70% der Patienten bis zur letzten Studienwoche das Kriterium erfüllen (G-BA 2013).</p> <p>Bis zur Studienwoche 21 konnten alle Patienten und ab Studienwoche 21 mindestens 91 % aller Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen die jeweils maximal mögliche Titrationsdosis erreichen. Damit liegt der beobachtete Anteil von Patienten die ab Woche 21 individuell nicht die höchste Dosis erreichten in einer vernachlässigbaren Größenordnung.</p> <p>Dass der gewählte Zeitpunkt zum Eintritt in die Erhaltungsphase keinen Einfluss auf das Studienergebnis hat, wird dadurch untermauert, dass der Vergleich der PTH-Reduktion um mehr als 30 % der non-Responder Imputation standhielt (Block et al. 2017a).</p> <p>Auf Basis dieser Beobachtungen wird der Aussage nicht gefolgt, dass der Eintritt in die Erhaltungsphase in Studienwoche 17 zu einer Beeinflussung des primären Endpunkts geführt haben könnte.</p>	<p>In der Übersicht der Studienergebnisse zeigt sich, dass im</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <i>„Der Übergang in die Erhaltungsphase zu Woche 20 wurde adäquat gewählt, da bereits mehr als 91% der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen die maximale Dosis hinsichtlich der Erreichung des primären Endpunktes erhalten haben.“</i>	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.

## Stellungnahme zu weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wurden zudem folgende Aspekte nicht bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedeutung eines kontrollierten sHPT</li> <li>• Studienergebnisse der Studie 20120360</li> <li>• Reduktion der Tablettenlast</li> <li>• Erwartungsgemäße Sicherstellung der Therapietreue</li> <li>• Vermeidung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen</li> </ul> <p>Im Folgenden werden diese Aspekte betrachtet und erläutert, warum sich daraus ein zusätzlicher Nutzen für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet ergibt.</p>	<p>Siehe unten</p>
<p><b>Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, haben ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Personen mit regulärer Nierenfunktion (Ortiz et al. 2014).</li> <li>• Der sHPT tritt als Komplikation einer chronischen Nierenerkrankung auf, wodurch sich das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Patienten zusätzlich erhöht (Bas 2009; Cunningham et al. 2011; Floege et al. 2010; Jehle et al. 2013).</li> <li>• Charakteristisch für die Erkrankung ist ein übermäßig erhöhter</li> </ul>	<p>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.</p> <p>Todesfälle wurden nur im Rahmen der Erhebung von UE erfasst. Es</p>

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spiegel des Parathormons (PTH), ein Hormon aus den Nebenschilddrüsen, wodurch es zu einer folgenschweren Stoffwechsellage kommt (Cunningham et al. 2011).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Erkrankung führt unbehandelt zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Disseminierten Gewebeverkalkungen, die zu Versteifungen von Knochen, Muskeln und Gewebe sowie Verkalkungen von vitalen Strukturen führen können (Chertow et al. 2012; Malindretos et al. 2012; Zerbi et al. 2008).</li> <li>○ Ossären Folgeerscheinungen, wie Osteitis fibrosa und Frakturen. Diese Folgen führen häufig zu Immobilität und Pflegebedürftigkeit und belasten die Patienten und ihre Angehörigen (Blayney et al. 2008; DGfN 2016; Jadoul et al. 2006).</li> <li>○ Schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Herzstillstand (Chertow et al. 2012; Cunningham et al. 2011).</li> <li>○ Und dadurch zu einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko insbesondere bei weit fortgeschrittenem oder unkontrolliertem sHPT (Bas 2009; Cunningham et al. 2011; Floege et al. 2010; Jehle et al. 2013).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neben Etelcalcetid steht beim sHPT das oral anzuwendende Calcimimetikum Cinacalcet zur Verfügung (KDIGO 2017).</li> <li>• Da neben dem sekundären Hyperparathyreoidismus weitere Stoffwechselstörungen auftreten, wodurch v.a. die Calcium-</li> </ul>	<p>zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein Vor- oder Nachteil für Etelcalcetid lässt sich aus diesen Ergebnissen für das Gesamtüberleben nicht ableiten.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phosphat-Homöostase aus dem Gleichgewicht gebracht wird, kommen als relevante Begleitmedikation Calciumsupplemente, Phosphatbinder und Vitamin D (inkl. Analoga) in Frage (KDIGO 2017).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zusätzlich müssen die Patienten zur Kontrolle des Phosphatspiegels eine strikte Ernährung einhalten. (KDIGO 2017).</li></ul>	
<p><b>Bedeutung eines kontrollierten sHPT</b></p> <p><i>Langzeitkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Entscheidend für den Verlauf der Erkrankung ist eine Langzeitkontrolle der entscheidenden Parameter, insbesondere des PTH. Die langanhaltende PTH-Regulation ist daher ein wichtiges Behandlungsziel, das zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos und der Morbidität sowie zu einer verbesserten Lebensqualität führt (Danese et al. 2008; Floege et al. 2011).</li></ul> <p><i>Vermeidung der Parathyreoidektomie</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wird der sekundäre Hyperparathyreoidismus nicht kontrolliert, kommt es zu Hyperplasien und Hypertrophien der Nebenschilddrüsen, wobei diese letztlich „autonom“ werden können.</li><li>• Ab diesem Zeitpunkt sind die Drüsen refraktär gegenüber einer Pharmakotherapie, womit als letzte Option häufig nur ein schwer durchzuführendes und kompliziertes operatives Verfahren bleibt: Die Parathyreoidektomie (PTx) - Die Entfernung aller oder eines Teils der vier Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen (Block et al. 2004a; Jadoul et al. 2006; Malindretos et al. 2012).</li></ul>	Siehe Punkt davor.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Werden alle Epithelkörperchen entfernt, muss eine chronische Substitutionstherapie erfolgen, um den Folgeschäden einer fehlenden Parathormonproduktion entgegenzuwirken.</li> <li>○ Bei einer Teilresektion, hingegen können die verbliebenen Epithelkörperchen weiterhin den sHPT aufrechterhalten.</li> <li>○ Für inoperable Patienten stellt die PTx keine Möglichkeit dar.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Die Operation kann darüber hinaus zu Läsionen und Problemen beim Sprechen führen. Zudem bleibt bei vielen Patienten eine Narbe im Kopf-Hals-Bereich zurück. Nach der Operation ist außerdem initial eine intensiv-medizinische Überwachung notwendig, da das Risiko einer starken symptomatischen post-operativen Hypokalzämie stark erhöht ist. Das Ergebnis ist unsicher und kann z.T. auch nur zu einer zeitweisen Verbesserung führen.</li> </ul> <p>Im Rahmen einer Patientenpräferenzstudie wurde der Vermeidung der Parathyreoidektomie die höchste Bedeutung seitens der Patienten zugesprochen (Hauber et al. 2017)</p>	
<p><b>Etelcalcetid und die 20120360-Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Etelcalcetid ist das erste und einzige i.v. verfügbare Calcimimetikum.</li> <li>● Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid erfolgte anhand der</li> </ul>	<p>Dieser Aspekt hat keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Etelcalcetid.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zulassungsbegründenden Studie 20120360.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hierbei handelt es sich um eine große (684 Patienten), 6-monatige, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Phase III Studie mit anschließender Erhaltungsphase, die Etelcalcetid im direkten Vergleich (H2H) gegenüber Cinacacelct prüfte.</li> <li>• Erstmals wurden hier direkt zwei Calcimimetika (je nach Bedarf als Teil eines therapeutischen Regimes, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann) miteinander verglichen.</li> <li>• In der Studie wurden patientenberichtet mittels eines eigens entwickelten PRO-Bogen der Schweregrad der Übelkeit und die Anzahl der Episoden des Erbrechens erhoben.</li> <li>• Zudem wurden zwei Lebensqualitätsbögen erhoben.</li> </ul>	<p>festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Die Ergebnisse des Fragebogens „NVSA“ 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.</p> <p>Der Fragebogen FLIE<sup>7</sup> wird als nicht ausreichend validiert betrachtet. Die Ergebnisse des zweiten Fragebogens KDQOL-36<sup>8</sup> wird aufgrund der zum Ende der Studie unter 70 % liegenden Rücklaufquote in Anbetracht der nicht vorgesehenen weiteren Erhebungen zwischen Woche acht und 26 als nicht verwertbar eingestuft.</p>
<p><b>Ergebnisse der 20120360 Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnten mehr Patienten eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % und mehr als 50 % unter Etelcalcetid erfahren <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dadurch ist davon auszugehen, dass unter Etelcalcetid mehr Patienten eine klinisch bedeutende Kontrolle des PTHs erfahren.</li> </ul> </li> <li>• Dabei waren unter Nachweis des Wirksamkeitsvorteils, sowohl die Lebensqualität und Sicherheit beim Vergleich beider Arme</li> </ul>	<p>Siehe Punkt zuvor.</p>

<sup>7</sup> Functional Living Index – Emesis

<sup>8</sup> Kidney Disease Quality of Life Instrument

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gut und ausgeglichen (Block et al. 2017a).</p> <p>Zusammengenommen mit der erwartungsgemäß verbesserten Therapietreue dürfte es damit im Behandlungsalltag zu einer häufigeren Zielwerterreichung unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet kommen (Amgen GmbH 2017a; Amgen GmbH 2017b).</p>	
<p><b>Reduktion der Tablettenlast</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit sHPT sind multimorbide und leiden zumeist unter zahlreichen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes, Hypertonie sowie altersbedingte Begleiterkrankungen wie Demenz und Osteoporose).</li> <li>• Aufgrund weiterer Komplikationen im Zuge der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts kommen als relevante orale Begleitmedikation Vitamin D und Phosphatbinder hinzu.</li> <li>• Dies führt dazu, dass Patienten mit sHPT aufgrund ihrer <b>Komorbiditäten</b> bereits <b>eine hohe Tablettenmenge</b> einnehmen müssen.</li> <li>• Im Mittel liegt damit derzeit die tägliche Tablettenlast bei Patienten mit sHPT, bei einer <b>durchschnittlichen Anzahl von 19 Tabletten</b> pro Tag (im Jahr etwa 7.000 Tabletten).</li> <li>• Die täglich <b>erlaubte Flüssigkeitszufuhr</b> der Patienten ist <b>begrenzt</b>, wodurch die Einnahme dieser großen Anzahl an Arzneimitteln mit der geforderten ausreichenden Flüssigkeitsmenge erschwert ist. (Chiu et al. 2009; Fissell et al. 2016; Francisco et al. 2016; Schmid et al. 2009).</li> </ul> <p><i>Vorteil von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet</i></p>	<p>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.</p> <p>Es liegen damit insgesamt keine verwertbaren Daten zur</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei einer Therapie mit Etelcalcetid wird das orale Calcimimetikum Cinacalcet ersetzt, wodurch die tägliche Tablettenlast abnimmt (Amgen GmbH 2017a; Amgen GmbH 2017b). Aufgrund der Anwendung über einen bestehenden i.v.-Zugang, entsteht keine zusätzliche Belastung für die Patienten. Dass dies einen patientenrelevanten Vorteil darstellt, wird in einer Studie zur Patientenpräferenz deutlich, in welcher der Großteil der Patienten angab eine i.v. Anwendung im Rahmen der Dialyse gegenüber einer täglichen bzw. wöchentlichen oralen Anwendung zu bevorzugen. (Hauber et al. 2017).</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p> <p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Reduktion der Tablettenlast“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Aspekt hat daher für die Nutzenbewertung keine konkrete Auswirkung.</p>
<p><b>Erwartungsgemäße Sicherstellung der Therapietreue</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Anteil der Patienten, der die angestrebten Therapieziele beim sHPT erreichen, hat sich in den letzten Jahren nicht erhöht, da die bestehenden Therapien oft nicht zu einer adäquaten Kontrolle der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung führen.</li><li>• Bei Patienten, deren Therapieziele nicht erreicht werden, besteht ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.</li><li>• Um die Therapieziele zu erreichen ist eine stete Medikation von hoher Bedeutung. Die Einhaltung der hierzu benötigten Therapietreue ist für Patienten mit sHPT jedoch häufig aufgrund von äußeren Faktoren stark erschwert.</li><li>• Ein Aspekt der die Einhaltung der Therapietreue erschwert, ist die eingangs erwähnte hohe Tablettenlast.</li><li>• Zudem kommt, dass die terminale chronische Nierenerkrankung ohne Nierentransplantation nicht heilbar ist und durch die</li></ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verfügbaren Arzneimittel keine vollständige „Heilung“ des sHPT erwartet wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da der sHPT insbesondere im Anfangsstadium asymptomatisch verläuft, besteht kein unmittelbar wahrnehmbares Risiko, wenn die Medikation nicht eingehalten wird. Dadurch kann es bei nicht-Einhaltung der Therapietreue dazu kommen, dass einzelne Arzneimittel unbewusst abgesetzt werden.</li> <li>• Außerdem ist neben der Polymedikation eine strikte Einhaltung von Dialysezeiten, maximaler Trinkmengen und diätetischer Maßnahmen gefordert, wodurch Lebensgewohnheiten den Therapieanforderungen angepasst werden müssen (Arenas et al. 2010; Covic und Rastogi 2013; Karamanidou et al. 2008; Loghman-Adham 2003).</li> </ul> <p><i>Vorteil von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet</i></p> <p>Durch die i.v.-Anwendung am Ende der Dialyse durch das medizinische Fachpersonal dürfte die Therapietreue sichergestellt werden. Das Patientenmanagement verbessert sich dadurch. Aufgrund dessen, dürfte es zu einer häufigeren Erreichung der angestrebten Behandlungsziele kommen und Folgeschäden, die aufgrund eines nicht-kontrollierten bzw. unbehandelten sHPT entstehen können, vermieden werden. (Amgen GmbH 2017a; Amgen GmbH 2017b).</p>	<p>Die Endpunkte der Studie umfassten Reduktion des iPTHs, Übelkeit und Erbrechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.</p> <p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Sicherstellung der Therapietreue“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Aspekt hat daher für die Nutzenbewertung keine konkrete Auswirkung.</p>
<p><b>Vermeidung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der Polymedikation besteht für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein hohes Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen.</li> <li>• Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen sind Dosisanpassungen erschwert und dadurch kann es zur</li> </ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Potenzierung der Wirkung oder Wirkverlust von einzelnen Therapien kommen (Cascorbi 2012).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Vermeidung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommt daher eine besondere Bedeutung zu.</li></ul> <p><i>Vorteil von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet</i></p> <p>Während es durch die hepatische Metabolisierung von Cinacalcet zu zahlreichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen kann, ist für Etelcalcetid kein Risiko hierfür bekannt. Eine Beeinflussung der biologisch verfügbaren Menge an Etelcalcetid durch andere Arzneimittel ist daher unwahrscheinlich (Amgen GmbH 2017a; Amgen GmbH 2017b).</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „pharmakokinetischen Wechselwirkungen“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Aspekt hat daher für die Nutzenbewertung keine konkrete Auswirkung.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Amgen GmbH (2017a) Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten: Stand August 2017. <http://www.fachinfo.de>. Zugegriffen: 15. September 2017.
2. Amgen GmbH (2017b) Fachinformation Parsabiv® 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung: Stand Juli 2017. <http://www.fachinfo.de>. Zugegriffen: 15. September 2017.
3. Amgen GmbH (2017c) Zusatzanalyse Studie 20120360. Data on File.
4. Arenas MD, Malek T, Álvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Reig-Ferrer A (2010) Captadores del fósforo: Preferencias de los pacientes en hemodiálisis y su repercusión sobre el cumplimiento del tratamiento y el control del fósforo. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* 30:522–530.
5. Bas H (2009) Sekundärer Hyperparathyreoidismus: erweiterte Therapieoptionen mit Kalzimumimetika: Bessere Beeinflussung von Knochen- und Mineralstoffwechsel bei chronischer Nierenerkrankung. [https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2009/02/Sekundaerer\\_Hyperparathyreoidismus.pdf](https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2009/02/Sekundaerer_Hyperparathyreoidismus.pdf), abgerufen am: 20.04.2017. Zugegriffen: 15. September 2017.
6. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, Akiba T, Keen ML, Young EW, Port FK (2008) High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney international* 74:655–663.
7. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Moe SM, Patel UD, Silver J, Sun Y, Wang H, Chertow GM (2017a) Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:156–164.
8. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Mix TC, Moe SM, Patel UD, Silver J, Spiegel DM, Sterling L, Walsh L, Chertow GM (2017b) Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 317:146–155.
9. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM (2004a) Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 15:2208–2218.
10. Block GA, Martin KJ, Francisco ALM de, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG (2004b) Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 350:1516–1525.
11. Cascorbi I (2012) Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt international* 109:546-55; quiz 556.
12. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TCH, Moe SM, Trotman M-L, Wheeler DC, Parfrey PS (2012) Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 367:2482–2494.
13. Chiu Y-W, Teitelbaum I, Misra M, Leon EM de, Adzize T, Mehrotra R (2009) Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4:1089–1096.
14. Covic A, Rastogi A (2013) Hyperphosphatemia in patients with ESRD: Assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC nephrology* 14:153.

15. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M (2011) Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 6:913–921.
16. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ (2008) Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 3:1423–1429.
17. DGfN (2016) Dialysestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN): Fassung vom 23.03.2016. [https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html?file=files/content/downloads/2016-03-23\\_Dialysestandard.pdf](https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html?file=files/content/downloads/2016-03-23_Dialysestandard.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
18. EMA (2005) Mimpara : EPAR - Scientific Discussion. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000570/WC500028898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000570/WC500028898.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
19. EMA (2006) Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
20. EMA (2008) Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003290.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003290.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
21. EMA (2016) Parsabiv: European public assessment report. [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). Zugegriffen: 15. September 2017.
22. Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, Sen A, Li Y, Lopes AA, Akiba T, Bommer J, Ethier J, Jadoul M, Pisoni RL, Robinson BM, Tentori F (2016) Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 20:38–49.
23. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, Francisco A de, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Schernthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC (2011) Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26:1948–1955.
24. Floege J, Raggi P, Block GA, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Chertow GM (2010) Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: Effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 25:1916–1923.
25. Francisco ALM de, Gillespie IA, Gioni I, Floege J, Kronenberg F, Marcelli D, Wheeler DC, Froissart M, Drueke TB (2016) Anti-parathyroid treatment effectiveness and persistence in incident haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 36:164–175.
26. G-BA (2013) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4, Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013. [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18\\_Anl2\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_Anl2_6_Modul4.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.

27. Hauber B, Caloyer J, Posner J, Brommage D, Belozeroff V, Cooper K (2017) Hemodialysis patients' preferences for the management of secondary hyperparathyroidism. *BMC nephrology* 18:254.
28. IQWiG (2013) Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-15). [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-251/2013-06-27\\_A13-15\\_Colestilan\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-251/2013-06-27_A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
29. IQWiG (2014) Sucroferric Oxyhydroxid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-37). [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-678/2014-12-22\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sucroferric-Oxyhydroxid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-678/2014-12-22_Nutzenbewertung-IQWiG_Sucroferric-Oxyhydroxid.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
30. IQWiG (2017) Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf). Zugegriffen: 15. September 2017.
31. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz K-G, Young EW, Pisoni RL (2006) Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international* 70:1358–1366.
32. Jehle PM, Schucht H, Rehm K, Gysi S, Jentsch M (2013) Chronische und dialysepflichtige Niereninsuffizienz vom Stadium III bis Stadium VD: Was ist diagnostisch sinnvoll und wann?: Welche Vitamin-D-Form, welches PTH, welche alkalische Phosphatase messen? *NH* 42:347–352.
33. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R (2008) A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC nephrology* 9:2.
34. KDIGO (2017) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 7:1–59.
35. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW (2005) Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: A randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 16:800–807.
36. Loghman-Adham M (2003) Medication noncompliance in patients with chronic disease: Issues in dialysis and renal transplantation. *The American journal of managed care* 9:155–171.
37. Malindretos P, Sarafidis P, Lazaridis A, Nikolaidis P (2012) A study of the association of higher parathormone levels with health-related quality of life in hemodialysis patients. *CN* 77:196–203.
38. Martin KJ, Jüppner H, Sherrard DJ, Goodman WG, Kaplan MR, Nassar G, Campbell P, Curzi M, Charytan C, McCary LC, Guo MD, Turner SA, Bushinsky DA (2005) First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Kidney international* 68:1236–1243.
39. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Rossignol P, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM (2014) Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)* 383:1831–1843.
40. Schmid H, Hartmann B, Schiffel H (2009) Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: A critical review of the literature. *European journal of medical research* 14:185–190.

41. Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA (2008) Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:1121–1122.

## 5.2 Stellungnahme Professor Ketteler

Datum	18.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcitide/Parsabiv
Stellungnahme von	Prof. Dr. Markus Ketteler, Medizinische Klinik III, Klinikum Coburg GmbH, Ketschendorfer Str. 33, 96450 Coburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Ketteler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Stellungnehmer ist Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie, führt eine Nephrologische Fachabteilung mit 20 Betten (Klinikum Coburg) und leitet ein KfH Nierenzentrum mit ca. 160 Hämodialysepatienten. Er ist Vorsitzender der Kommission „Kalziumphosphatstoffwechsel/Osteologie“ der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und des Ärztlichen Beirats des KfH. Er war Arbeitsgruppenmitglied bei der Erarbeitung der ersten internationalen Leitlinien zu den „Störungen der Knochen- und Mineralhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung (CKD-MBD)“ (1) und Ko-Vorsitzender („Co-Chair“) des KDIGO Leitlinienupdates 2017, der im Juli 2017 in <i>Kidney International</i> publiziert wurden (2,3). Er war außerdem von Beginn an bei der Planung der zulassungsrelevanten Studien für Etelcalcitide (Mitglied des Steering Committees) involviert (4,5).</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bei der Planung der „pivotal trials“ zu Etelcalcitide waren folgende Aspekte aus Sicht des Steering Committees versucht worden zu berücksichtigen: a) Vergleichbarkeit mit den zulassungsrelevanten Studien für Cinacalcet; b) in der Head-to-Head-Studie [20120360] (4) wurden jedoch die PTH-Grenzwerte der inzwischen neuen KDIGO Leitlinien 2009 (5) beim Einschluss der Patienten angepasst (&gt; 500 pg/ml statt &gt; 300-400 pg/ml); c) Leitliniengerechte und praxisadäquate Titration (4-wöchentliche Intervalle). Dazu war zur Zeit der Studienplanung die Dosisäquivalenz für Etelcalcitide im Vergleich zu 30 mg Cinacalcet noch unklar. Nach Abschätzung aus den Phase II-Daten waren hier 5 mg pro Dialyse plausibel, im Nachhinein wäre ein Einstieg mit 2,5 mg möglich gewesen. Nichtsdestotrotz ist im 17-Wochenzeitraum eine Austitration beider Substanzen ermöglicht und erreicht worden.</p>	<p>Dieser Aspekt wird zur Kenntnis genommen, ohne konkrete Auswirkung für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Ketteler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kritik des IQWiG, dass eine höhere Titrationsfrequenz möglich und im direkten Vergleich zielführender gewesen wäre, entspricht nicht der Praxis bzw. den Leitlinienempfehlungen (1,2). Bei stabilen Dialysepatienten sollen PTH-Werte vierteljährlich, nach Therapieänderungen monatlich kontrolliert werden. Daten zu 2-wöchentlichen Intervallen liegen nicht vor. „Feasibility“ einer Verdichtung von Dosiserhöhungen wäre hier zwar nicht gänzlich auszuschließen, aber es ist ebenso möglich, dass nach 2 Wochen noch kein „Steady-State“ der PTH- und Kalziumwerte erreicht ist und resultierende Dosisanpassungen fehlerhaft bzw. überschießend sein könnten.</p>	<p>Die Aufdosierung in beiden Armen durfte nur während der Titrationsphase bis Woche 20 stattfinden. 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. Es ist kritisch anzumerken, dass für die letzten sechs Wochen keine Anpassung der Dosierung möglich war.</p>
<p>Aus Praxissicht ist die überlegene Wirksamkeit einer Substanz wie Etelcalcitide eigentlich gar nicht das zentrale Ziel, sondern die Verfügbarkeit einer neuen und zuverlässig verabreichbaren Substanz, die das Therapieziel (PTH-Senkung, Vermeidung der Autonomisierung des sekundären Hyperparathyreoidismus) erreicht. Auch wenn in der Head-to-Head-Studie [20120360] die gastrointestinale Verträglichkeit zwischen Cinacalcet und Etelcalcitide vergleichbar erschien (4), so ist es gut denkbar, dass es sich hier nicht grundsätzlich um die gleichen Patienten handelt, welche anders auf die eine oder andere Substanz reagieren. Diese Studie kann außerdem so interpretiert werden, dass eine höhere Wirksamkeit von Etelcalcitide <u>bei gleicher Verträglichkeit</u> vorliegt. Daraus einen „Zusatznutzen“ zu konstruieren wäre selbstverständlich vermessen, da gibt es keinen Dissens zum IQWiG, aber aus klinischer Sicht liegt ein wertvoller und signifikanter <b>„Alternativnutzen“</b> pro Etelcalcitide vor.</p>	<p>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.</p> <p>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 konkrete Auswirkung (qualitativ) bewertet.</p>
<p>Die Population der Dialysepatienten profitiert von parenteralen Therapien. Die Tablettenlast der Patienten ist immens, aufgrund von multiplen Komorbiditäten (Herz- und Gefäßschäden, Diabetes,</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Reduktion der Tablettenlast“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Ketteler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypertonie etc.) und metabolischen Entgleisungen (Azidose, Eisenmangel, Hyperphosphatämie etc.), die Therapieadhärenz vieler Patienten ist daher (nicht ganz unnachvollziehbar) begrenzt. Anekdotisch hatte ich als Prüfarzt am RWTH Klinikum Aachen vor ca. 12 Jahren an einer PMOS bei Zulassung von i.v. Paricalcitol (Zemplar) zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus teilgenommen. Die Dosiseinstellung geschah bei unvorbehandelten Hämodialysepatienten gemäß der aktuellen PTH-Werte, bei bereits mit oralen Vitamin D-Derivaten (Calcitriol, Alfacalcidol) eingestellten Patienten gemäß der bis dato verordneten Dosis. Die ersten beiden umgestellten Patienten hatten nach Verabreichung der parenteralen Paricalcitol-Dosis ein massiv abgesunkenes PTH und Hyperkalzämien entwickelt, hatten ergo ihre verordnete orale Vitamin D-Medikation zuvor gar nicht oder nicht korrekt eingenommen. Eine parenterale Sicherstellung der therapeutischen Verabreichung hätte somit u.U. nachhaltige Vorteile bzgl. Wirksamkeit und Behandlungskosten.</p>	<p>eingereicht. Der Aspekt hat daher für die Nutzenbewertung keine konkrete Auswirkung.</p>
<p>Die Kritik des IQWiG an der Studiendauer (6 vs. 12 Monate) ist m.E. nicht gut nachvollziehbar. FDA und EMA hatten zuvor 6-Monatsstudien gefordert, und mit der Open-Label-Extension-Studie liegen Daten bei &gt; 800 Patienten über insgesamt 18 Monate vor. Bei Phosphatbinderstudien (ähnliches Patientengut, vergleichbare Indikation) waren zuletzt 6-Monatsstudien akzeptiert worden, und zum Test der Wirksamkeit in der beantragten Indikation ist ein halbes Jahr sicher ausreichend. Zur Untersuchung sog. „harter Endpunkte“ wäre gewiss ein längeres Intervall notwendig. Die Senkung des PTH bei Hämodialysepatienten als rein laborchemisches Ziel zu bagatellisieren, wäre jedoch auch nicht angemessen. Ich habe zu Beginn meiner nephrologischen Laufbahn Anfang der 90er Jahre noch Hämodialysepatienten mit unkontrolliertem bzw. tertiärem Hyperparathyreoidismus erlebt, die durch Knochenschmerzen,</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Ketteler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Frakturen und erheblichen Weichteilverkalkungen charakterisiert waren. Häufige Hospitalisierungen und operative Parathyreoidektomien waren die Folge, letztere mit unsicherem Erfolg und potentiell beeinträchtigenden Nebenwirkungen (z.B. Stimmbandlähmung, fulminante Rezidive v.a. nach Autotransplantation). Diesen massiven Phänotyp erlebt man durch die deutlich verbesserte medikamentöse Therapie und „Vorbeugung“ der vergangenen Jahre nur noch äußerst selten, und hier spielen die Calcimimetika eine gewichtige Rolle. Diese Beurteilung sehe ich unterstützt durch Einladungen zu Kongressen und Symposien nach Asien (v.a. China, Indien) und assoziierten Visiten in Kliniken, wo teilweise nur ein Bruchteil der in Europa verfügbaren Medikamente eingesetzt werden können und schwer betroffene Hyperparathyreoidismus-Patienten noch keine Seltenheit sind.</p>	<p>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.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), Sv–Svi.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36.
3. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59.
4. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Mix TC, Moe SM, Patel UD, Silver J, Spiegel DM, Sterling L, Walsh L, Chertow GM. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2017 Jan 10;317(2):146-155.
5. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Moe SM, Patel UD, Silver J, Sun Y, Wang H, Chertow GM. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jan 10;317(2):156-164.

### 5.3 Stellungnahme Dr. Hahn

Datum	<< 16.09.2017>>
Stellungnahme zu	<< Etelcalcetid/Parsabiv
Stellungnahme von	<< Dr. Kai Hahn

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr Kai Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der sek. Hyperparathyreoidismus (sHPT) ist eine bei niereninsuffizienten Pat. häufig auftretende Folgeerkrankung und führt durch die daraus resultierenden Komplikationen (renale Osteopathie, kardiale und vaskuläre Schäden) zum weiteren Anstieg von Symptomen und Krankheitslast bei dieser bereits sehr beeinträchtigten Patientenklientel. Die Therapie des sHPT ist trotz der vorhandenen Therapieoptionen incl. oralen Calcimimetika bislang oft nicht ausreichend und führt daher häufig zur Notwendigkeit der operativen Entfernung der betroffenen Nebenschilddrüsen. Mit dem Calcimimetikum Cinacalcet gibt es zwar ein sehr potentes Wirkprinzip, was aber bei oraler Gabe aufgrund dosisabhängig zunehmender gastro-intestinaler Nebenwirkungen häufig von den Pat. eigenständig abgesetzt wird bzw. nur in so niedrigen Dosierungen toleriert wird, dass eine effektive Senkung des Parathormonwertes damit nicht erreicht werden kann. In vielen Fällen wird das Absetzen des Medikamentes vom Pat. gegenüber dem Arzt und Pflegepersonal nicht zugegeben, was die Therapiekontrolle weiter erschwert. Mit dem jetzt verfügbaren neuen Calcimimetikum Etelcalcetid/Parsabiv steht uns Ärzten endlich ein intravenös verabreichbares Präparat zur Verfügung, das es uns ermöglicht, die Therapie sicher und zuverlässig zu applizieren. Darüber hinaus ist die Substanz für den praktisch tätigen Arzt noch besser dosierbar als Cinacalcet. Bei den von mir bislang mit Etelcalcetid behandelten Patienten traten auch bei Auftitration keinerlei gastro-intestinale Nebenwirkungen mehr auf und es ist mir gelungen, bislang durch therapierefraktäre Fälle des sHPT zu kontrollieren. Neben den deutlich geringeren gastro-intestinalen Nebenwirkungen ist insbesondere die jetzt mögliche Therapieadhärenz ein deutlicher Therapievorteil.</p>	<p>Für die beiden Endpunkte Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet.</p> <p>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 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.</p> <p>Die Endpunkte der Studie umfassten Reduktion des iPTHs, Übelkeit und Erbrechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.</p> <p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Sicherstellung der Therapietreue“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

#### 5.4 Stellungnahme Professor Kunzendorf

Datum	20.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcacetide // Parsabiv ®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf Direktor der Medizinischen Klinik IV Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Arnold-Heller-Str. 3 24105 Kiel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kunzendorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Meine Stellungnahme bezieht sich auf die Alleinstellung der medizinischen Indikation für die Anwendung von Etelcacetide im klinischen Alltag. D.h., bei welcher medizinischen Indikation hat die Anwendung von Etelcalcetid einen entscheidenden medizinischen Vorteil:</p> <p><b>1.) Patienten, die an einem (primären) sekundären Hyperparathyreoidismus leiden, der durch Cinacalcet supprimiert ist und bei denen passager keine orale Medikation möglich ist.</b></p> <p>In diese Gruppe von Patienten mit Hyperparathyreoidismus gehören z.B. Dialysepatienten auf Intensivstationen, die beatmet sind; Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die parenteral mediziert und ernährt werden oder perioperative Patienten, z. B. nach Nierentransplantation.</p> <p>Die Unterbrechung der Gabe von Cinacalcet kann zu einer schweren Hypercalcämie führen. Besonders bei Dialyse-Patienten ist die Hypercalcämie kaum behandelbar und bedarf dann einer notfallmäßigen Parathyreoidektomie. Die Operation führt gegebenenfalls zu einer erheblichen Zusatzbelastung z.B. für einen beatmeten septischen Dialysepatienten auf der Intensivstation.</p> <p><b>2.) Die sichere zielgenaue Suppression eines</b></p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich einer Patientengruppe, für die „orale Medikation nicht möglich“ ist, werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Dieser Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kunzendorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hyperparathyreoidismus muss gewährleistet sein</b></p> <p>Das zunehmende Alter der Dialysepatienten führt auch dazu, dass diese Patienten, je nach Betreuungssituation, nicht mehr in der Lage sind, hoch potente Medikamente zum vorgesehenen Zeitpunkt in der vorgesehenen Dosis einzunehmen.</p> <p>Die falsche Einnahme von Cinacalcet ist mit einem erheblichen Risiko für lebensgefährliche Hypo- als auch Hypercalcämien verbunden. Im medizinischen Alltag anders als in der Studiensituation ist in vielen Fällen eine Sicherstellung der korrekten Einnahme nicht umsetzbar.</p> <p>In dieser Situation ist die i.v. Gabe von Etelcalcetide durch den Arzt nach jeder Dialyse von erheblichem Vorteil.</p> <p><b>3.) Die zielgenaue Suppression des Hyperparathyreoidismus muss auch bei Patienten, die nicht einsichtsfähig sind, gewährleistet sein, um Hypo- bzw. Hypercalcämien zu vermeiden.</b></p> <p>In diese Gruppe gehören Dialysepatienten mit psychiatrischen Problemen, passager begrenzt einsichtige Patienten wie Kinder in der Pubertät, Dialysepatienten mit Durchgangssyndrom usw.</p> <p><b>4.) Keine wesentlichen Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit im klinischen Alltag</b></p> <p>Bei entsprechender Dosisadjustierung spielen die marginalen</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich einer „Sicherstellung der Therapietreue“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p> <p>Insgesamt zeigen sich im Bereich der Nebenwirkungen für Etelcalcetid keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung gegenüber Cinacalcet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben, die Ergebnisse zu den Symptomen Übelkeit und Erbrechen und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Etelcalcetid in der Behandlung von</p>

Stellungnehmer: Prof. Kunzendorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterschiede der Effektivität und Sicherheit für Cinacalcet und Etelcalcetide, die in den Studien gezeigt sind, keine Rolle. Somit sähe ich in dieser Situation keine Indikation der Umstellung der Medikation eines mit Cinacalcet gut eingestellten Hyperparathyreoidismus auf Etelcalcetide.	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.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme Professor Floege

Datum	19.9.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Jürgen Floege, Direktor der Medizinischen Klinik II (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) der Uniklinik der RWTH Aachen</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Floege

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Kalzium-Phosphat Ungleichgewicht bei „<i>Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder</i>“ (CKD-MBD) führt zu sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) [7]. Konsequenzen sind gesteigerte Raten an:               <ul style="list-style-type: none"> <li>A. o Frakturen</li> <li>B. o Kardiovaskuläre Ereignissen</li> <li>C. o Mortalität</li> </ul> </li> <li>- Weltweit gültige Leitlinien (wie die KDIGO-Leitlinie [11]) formulieren folgende Behandlungsziele bei sHPT bei Dialysepatienten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>D. o Kontrolle des PTH Serumspiegels in einen spezifischen Ziel-Korridor (2- bis 9-facher Wert des oberen Assay-Limits, d.h. ca. 120-550 pg/ml) mit Beachtung von PTH-Trends</li> <li>E. o Hyperphosphatämie vermeiden</li> <li>F. o Hyperkalzämie vermeiden</li> </ul> </li> <li>- Limitationen der bisherigen sHPT-Therapien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>G. o Stark limitierte Adhärenz (Phosphatbinder)</li> <li>H. o Induktion einer Hypercalcämie (calciumhaltige Phosphatbinder, aktives Vitamin D)</li> <li>I. o Induktion einer Hyperphosphatämie (aktives Vitamin D)</li> <li>J. o Invasiv, irreversibel und hohe perioperative Morbidität (durch „<i>hungry-bone syndrome</i>“) bei Parathyreoidektomie</li> </ul> </li> <li>- Vorteile von Etelcalcetid:               <ul style="list-style-type: none"> <li>K. o Kein Adhärenz-Problem (i.v. Präparat) und lange</li> </ul> </li> </ul>	<p>Diese Aspekte werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Floege

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkdauer (ca. 3-fach länger als Cinacalcet) und dadurch sicherere PTH-Kontrolle in einem Kollektiv mit der höchsten Tablettenlast aller chronischer Erkrankungen und großen Adhärenz-Problemen durch hohe Tbl-Last und häufige dementielle Erkrankungen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>o Höhere Potenz als Cinacalcet (s.u.) und dadurch Erreichen des PTH-Zielkorridors in mehr Patienten</li></ul>	
<p>Persönliche Erfahrung mit Cinacalcet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Mitglied im Leitungsgremium der EVOLVE Studie (der größten kardiovaskulären Outcome-Studie zum Einsatz von Cinacalcet bei Dialysepatienten [5]) sowie <i>Principal Investigator</i> der „<i>Head-to-Head</i>“ Zulassungs-Studie (Cinacalcet vs. Etelcalcetid)[2]</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat (Bericht 535) als einen von 2 zentralen Kritikpunkten an den vorgelegten Studien bemängelt, daß die Titration von Etelcalcetid bzw. dem zweckmäßigen Vergleichspräparat Cinacalcet nicht dauerhaft zielwerterreichungsorientiert sondern zeitlich begrenzt war. <u>Es läge daher eine Begünstigung von Etelcalcetid hinsichtlich des primären Ziels der Studie, nämlich der Senkung des iPTH-Spiegels, vor.</u></p> <p>Eine ähnliche Kritik kam auch schon im Mai von der FDA [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung dieses Kritikpunktes. <i>Begründung:</i></p> <p>1) Die Cinacalcet-induzierte Absenkung des PTH-Serumspiegels ist in ihrem relativen Ausmaß absolut deckungsgleich mit allen bisherigen Zulassungsstudien und Observationsstudien und weitgehend unabhängig vom PTH-Ausgangswert [1-6, 10, 12, 13, 15]. Es wurden im Mittel ca. 60 mg/die verabreicht. Dies ist nach klinischer Erfahrung die typische Dosis; höhere Dosierungen werden in der Regel nicht toleriert (GI-Nebenwirkungen) und reduzieren in der Regel den PTH-Spiegel nicht weiter. <u>Somit kann davon ausgegangen werden, daß in der Etelcalcetid ↔ Cinacalcet-</u></p>	<p>Zur Bewertung der Studienergebnisse 20120360 siehe Addendum des IQWiG zum Auftrag A17-25 vom 27.10.2017</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleichsstudie [2] eine maximal effektive bzw. tolerierte Cinacalcet-Dosis eingesetzt wurde.</u> Dies wird auch dadurch belegt, daß in der Vergleichsstudie die PTH-Senkung in der Cinacalcet-Gruppe bereits in Woche 12 ihr Maximum erreicht hatte, während eine Dosis-Titration des Cinacalcet's noch bis Woche 17 möglich gewesen wäre.</p> <p>2) <u>Sowohl Cinacalcet als auch Etelcalcetid wurden in der Vergleichsstudie [2] im Mittel mit ca. 30% der maximal zulässigen Dosis eingesetzt:</u> Cinacalcet ca. 60 mg/die (max. erlaubt 180 mg/die); Etelcalcetid ca. 15 mg/Woche (max. erlaubt 45 mg/Woche).</p> <p>3) <u>Etelcalcetid zeigt sich in allen Zulassungsstudien als höherpotent im Vergleich zu Cinacalcet [1,2,8] in Hinblick auf die PTH- und FGF23-Absenkung im Serum.</u> Vor allem letzteres wird mit weniger kardiovaskulären Ereignissen bei Dialysepatienten in Verbindung gebracht [14].</p> <p>4) <u>Keine der Etelcalcetid-Zulassungsstudien erbrachte Hinweise auf ein Safety-Problem im Vergleich zu Cinacalcet trotz höherer Potenz [1-3,5,8].</u></p>	<p>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.</p> <p>Insgesamt zeigen sich im Bereich der Nebenwirkungen für Etelcalcetid keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung gegenüber Cinacalcet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Floege

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Kritikpunkt No. 2 (Bericht 535) betrifft die Behandlungsdauer in Studie 20120360, die mit 26 Wochen zu kurz sei. Kardiovaskuläre und ossäre Folgen würden nur in Studien über mindestens 1 Jahr erfasst. Auch Studien zur Behandlung der primären Osteoporose empfehlen eine mindestens 1-jährige Studiendauer.</p> <p>Bitte berücksichtigen Sie, daß die <u>komplexen Knochen- und Mineralstörungen bei CKD mit der Osteoporose wenig bis keine Gemeinsamkeiten haben und die Leitlinien zur Osteoporose sowie deren Behandlungsziele nicht auf die CKD-MBD Situation übertragbar sind.</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung des Verweises auf Osteoporose.</p>	<p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

- 1) Block GA et al, Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
- 2) Block GA et al, Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):156-164
- 3) Block GA et al, Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):146-155
- 4) Bover J et al, Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109–c121
- 5) Chertow GM et al. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
- 6) Raggi P et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1327-39
- 7) Floege J et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1948–1955
- 8) Fukagawa M et al., A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 5. pii: gfw408. doi: 10.1093/ndt/gfw408.
- 9) Hai MTT et al, Dosing of Etelcalcetide and Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2132
- 10) Hemetsberger M et al, EARLIER: an observational study to evaluate the use of cinacalcet in incident hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in daily clinical practice. *Wien Med Wochenschr* (2015) 165:410–418
- 11) KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59
- 12) Lindberg JS 2005 et al. Cinacalcet HCl, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 800–807, 2005.
- 13) Martin KJ et al. First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1236–1243
- 14) Moe SM et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015 Jul 7;132(1):27-39
- 15) Vervloet M et al, 7“Real-World” use of cinacalcet for managing SHPT in different European countries: analysis of data from the ECHO observational study. *Clin Nephrol*. 2010 Sep;74(3):198-208

## 5.6 Stellungnahme Frau Martin

Datum	21.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid
Stellungnahme von	<i>Dipl.-Med. Heike Martin</i> FÄ für Innere Medizin/Nephrologie Nephrologisches Zentrum Hilfegottesschachtsstr. 26 08056 Zwickau  Vorstandsmitglied Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. Vorstandsmitglied Verband Sächsische Nephrologen e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 1999 bin ich niedergelassen in einer nephrologischen Praxis mit Dialyse. Die Anzahl der derzeit behandelten Patienten mit Nierenersatztherapie beträgt 220 mit Hämodialyse und 37 mit Bauchfelldialyse. In unserem Zentrum werden jährlich mehr als 30 000 Dialysen durchgeführt. Alle Patienten werden von uns auch bzgl. der Begleitkomplikationen der Niereninsuffizienz behandelt. Wir begleiten unsere Patienten über viele Jahre und überschauen so unzählige Krankheitsverläufe. In meiner Anfangszeit war der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) nur inadäquat behandelbar. Folgen waren schwerste Knochenveränderungen mit Schmerzen, Gefäßverkalkungen schon im jungen Alter und die Ostitis fibrosa cystica. Oft blieb nur die Parathyreoidektomie als Therapie übrig. Nebenschilddrüsengewebe sollte dabei nur minimal verbleiben, da ein hohes Rezidivrisiko bestand. Eine fast komplette Parathyreoidektomie ist allerdings für den Patienten mit erneuten Problemen für den Knochenstoffwechsel verbunden gewesen. Mit Einführung von Cinacalcet hatten wir letztendlich ein Präparat zur Verfügung, was uns erlaubte, dieses Krankheitsbild besser zu kontrollieren.</p>	<p>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.</p>
<p>Die Jahre mit Einsatz von Cinacalcet haben gezeigt, dass Dosen jenseits der 90 mg kaum zum Einsatz kommen. Selbst 90 mg werden von den Patienten selten vertragen. Ich habe in den ganzen Jahren nicht einen einzigen Patienten mit 120 oder 180 mg Cinacalcet behandeln können. Selbst 90 oder 60 mg müssen teilweise aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen auf 2 Tagesdosen gesplittet werden. Dosissteigerungen wurden oft nicht toleriert.</p>	<p>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.</p>
<p>Als Nephrologen machen wir zu jeder Dialyse eine Visite beim Patienten. Im Vordergrund steht oft die Diskussion über die Tablettenlast. Im Durchschnitt nimmt jeder Patient ca. 15-20</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Reduktion der Tablettenlast“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung</p>

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabletten/Tag (z.B. Phosphatbinder, Diuretika falls noch Restausscheidung vorhanden, Blutdrucktabletten, ASS, Lipidsenker und weitere Medikamente zur Behandlung von Begleiterkrankungen). Viele Patienten müssen sich wegen eingeschränkter oder komplett fehlender Urinmenge an eine stark reduzierte Flüssigkeitszufuhr halten. Die hohe Zahl der Tabletten mit einer Trinkmenge von maximal 0,5 – 1 Liter pro Tag einzunehmen ist eine Herausforderung und schränkt die Lebensqualität der Patienten drastisch ein. Aus diesem Grund versuchen wir, wenn irgend möglich, statt oraler Gabe, die Verabreichung von Medikamenten i.v. zu ermöglichen. Das ist allerdings nur bei aktivem Vitamin D oder anderen Vitamin-Präparaten möglich. Jede reduzierte Tablette ist von Vorteil für den Patienten.</p>	<p>eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>
<p>Die gesamte orale Therapie von Dialysepatienten ist teuer. Der Patient wird bei Verordnung auf die gewissenhafte Einnahme hingewiesen. Dennoch zeigt unsere Erfahrung, dass bei genauer Prüfung der Reichweiten und den Verordnungsintervallen wiederholt Diskrepanzen auftreten. Unsere Patienten sind älter geworden. 1999 hatten wir z.B. keine Patienten älter als 80 Jahre. Mittlerweile sind es fast 50 Patienten. Viele Patienten leben allein, setzen ihre Medikamente allein, sind für den Gang zur Apotheke eigenverantwortlich. Wir haben keinen genauen Überblick, wann die Präparate tatsächlich aufgebraucht sind und wann dann das Rezept tatsächlich aus der Apotheke geholt wird. In unserem Visite-Alltag stellt sich oft heraus, dass Dosiserhöhungen wegen fehlender Wirksamkeit vorgenommen wurden und erst bei akribischem Nachfragen Einnahmeunregelmäßigkeiten die Ursache waren. Das Leben mit Dialyse stellt eine Herausforderung für den betroffenen Menschen und dessen Angehörige dar. Jeder Wegfall einer Tablette ist ein kleiner Beitrag für eine bessere Lebensqualität.</p>	<p>Gesundheitsökonomische Evaluierungen sind nicht Gegenstand der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Zur „Reduktion der Tablettenlast“ siehe Punkt zuvor.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Dosiserhöhung für Cinacalcet zu selten möglich</u></p> <p>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.</p> <p>Damit liegen für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Dosiserhöhung ist in der langjährigen Anwendungspraxis von Cinacalcet nur im 4 wöchentlichen Rhythmus üblich. PTH-Bestimmung im Labor kostet 14,80€ (EBM). Hier stehen wir auch in unmittelbarer Verantwortung gegenüber den Kostenträgern. Das Vorgehen in der Studie entspricht dem aktuellen Vorgehen in der Praxis.</p>	<p>Gesundheitsökonomische Evaluierungen sind nicht Gegenstand der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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. 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.</p>

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6	<p>Anmerkung: Zusammenfassend birgt das Studiendesign also – auch nach Berücksichtigung der Studienergebnisse – hauptsächlich die folgenden beiden Limitationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es ist nicht abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß Patientinnen und Patienten, die bei Übergang in die Erhaltungsphase (Woche 20) noch keinen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> pg/ml aufwiesen, hätten von weiteren Dosiserhöhungen profitieren können oder ihnen diese geschadet hätten.</li> </ul> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Titration von Cinacalcet war bis Woche 17 auf 180 mg theoretisch möglich. Für die Praxis ist eine Titration bis 90 mg relevant, höhere Dosen spielen kaum eine Rolle, da die Verträglichkeit nicht mehr gegeben ist und die Calciumwerte abfallen. Bei unseren aktuellen Dialysepatienten in Zwickau (HD 220) ist eine Verteilung der Cinacalceteinnahme wie folgt: 30 mg bei 34 Patienten, 60 mg bei 15 Patienten und nur 2 Patienten vertragen 90 mg. Auch in der Realität lassen sich der Zielbereich nicht ohne weiteres erreichen. Doch Etelcalcetid konnte zeigen, dass bei gleicher Nebenwirkungsrate der verabreichten Medikamente eine deutlich bessere PTH-Senkung erzielt wurde. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind in der Praxis der limitierende Faktor für eine Dosissteigerung von Cinacalcet. Somit besteht ein deutlicher Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet.</p>	<p>Grundsätzlich ist das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen patientenrelevant. 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.</p> <p>Insgesamt zeigen sich im Bereich der Nebenwirkungen für Etelcalcetid keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung gegenüber Cinacalcet. Die Mindeststudiedauer für den sHPT ist damit erfüllt, weshalb die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Gleichwohl können mit einer solchen Studiedauer keine Aussagen zu langfristigen Effekten getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12	<p>Weiter auf Seite 8</p> <p>Anmerkung:</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) alle Patientinnen und Patienten bereits einen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> pg/ml gehabt hätten, oder</li><li>2) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> pg/ml hatten, bereits die Maximaldosis der Studienmedikation erhalten hätten, oder</li><li>3) alle Patientinnen und Patienten, die noch keinen iPTH-Wert <math>\leq 300</math> 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.</li></ol> <p>Die Studienergebnisse deuten jedoch im Gegenteil darauf hin, dass zu Woche 20 noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft waren:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Praxis ist die Titration von Cinacalacet zeitlich auch begrenzt. Die Startdosis ist dabei 30 mg. Weitere Steigerungen erfolgen nach 4 wöchentlicher PTH-Kontrolle, wenn PTH nicht im Zielbereich liegt. Eine Beurteilung der Wirksamkeit nach 5 Monaten entspricht der</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Dipl.-Med. Heike Martin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allgemeinen Praxis. Eine Studienlänge, die sich daran orientiert, dass alle Patienten den Zielbereich erreichen, ist unrealistisch. Der sHPT ist vielgestaltig und nicht allein durch ein Präparat können <b>alle</b> Patienten in den Normbereich gebracht werden. Der hohe Anteil unter Etelcaldetid, der das Ziel erreicht hat bei gleichem Nebenwirkungsprofil, ist ein eindeutiger Zusatznutzen.</p>	<p>Gleichwohl können mit einer solchen Studiendauer keine Aussagen zu langfristigen Effekten getroffen werden.</p>

## 5.7 Stellungnahme Professor Radermacher

Datum	22. September 2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörg Radermacher Universitätsklinikum Johannes Wesling Klinikum

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Von: [Radermacher, Jörg](#)  
An: [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
Betreff: Etelcalcetide (Parsabiv)  
Datum: Freitag, 22. September 2017 08:16:11  
Anlagen: [image001.png](#)  
[image002.png](#)  
[image003.png](#)  
[image004.png](#)

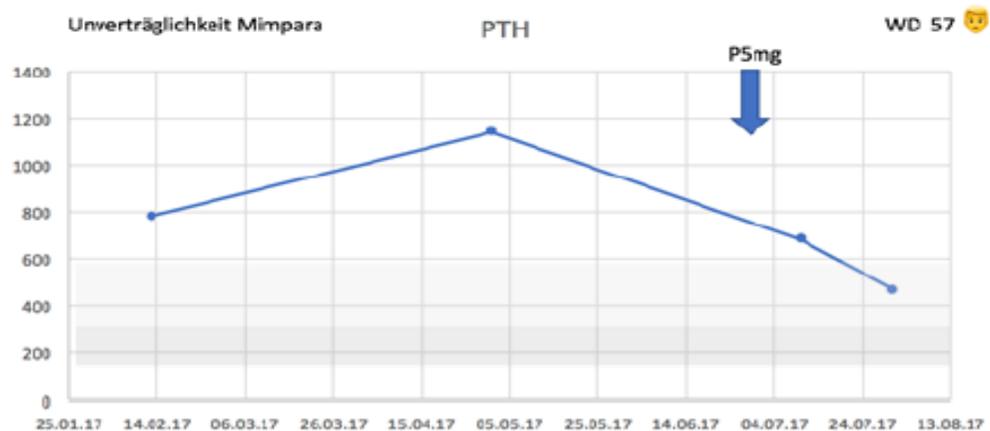
---

Sehr geehrte Damen und Herren,

Das neue Medikament Etelcalcetide (Parsabiv®) stellt für mich als Kliniker und Betreuer von Dialysepatienten einen erheblichen Zusatznutzen dar.

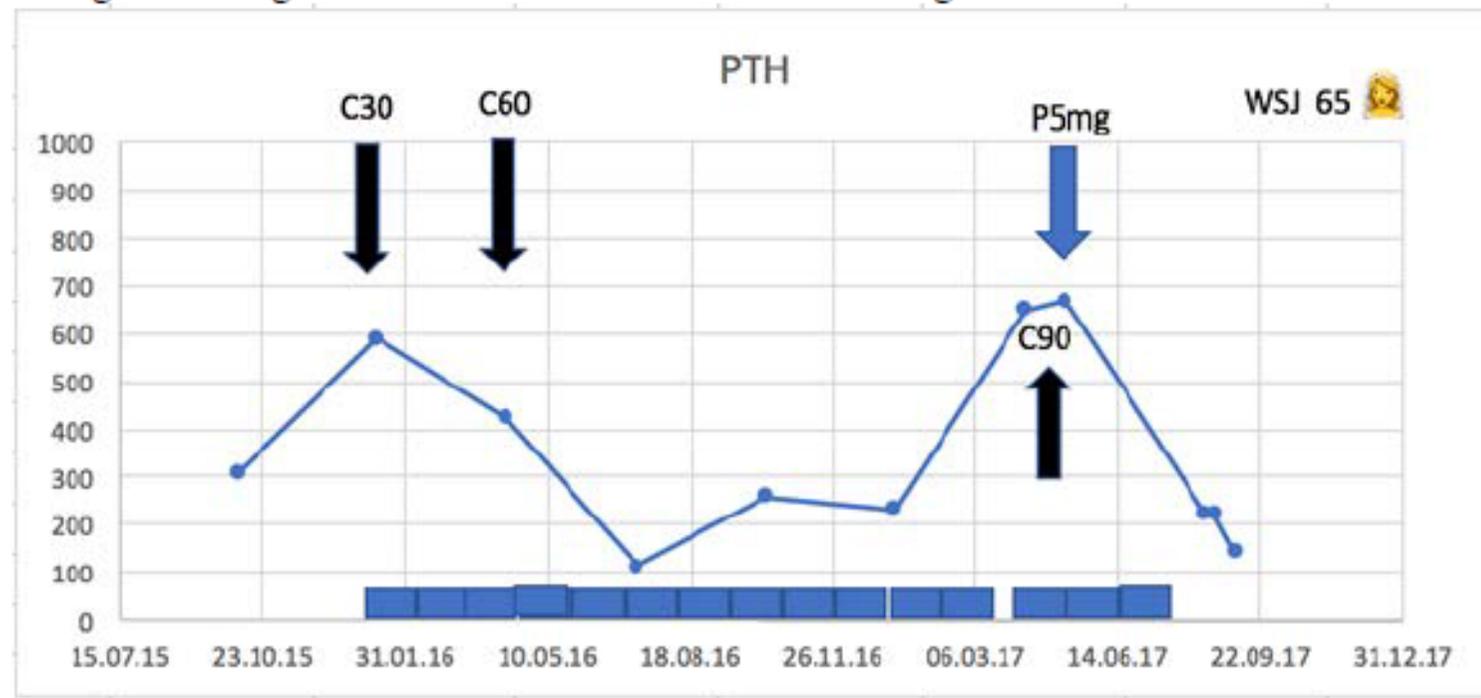
- Ich setze es bei Patienten ein, die in der Vergangenheit das Calcimemetikum Cinacalcet wegen Gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen haben.

## Cinacalcetunverträglichkeit (mehrfache Versuche in Vergangenheit)



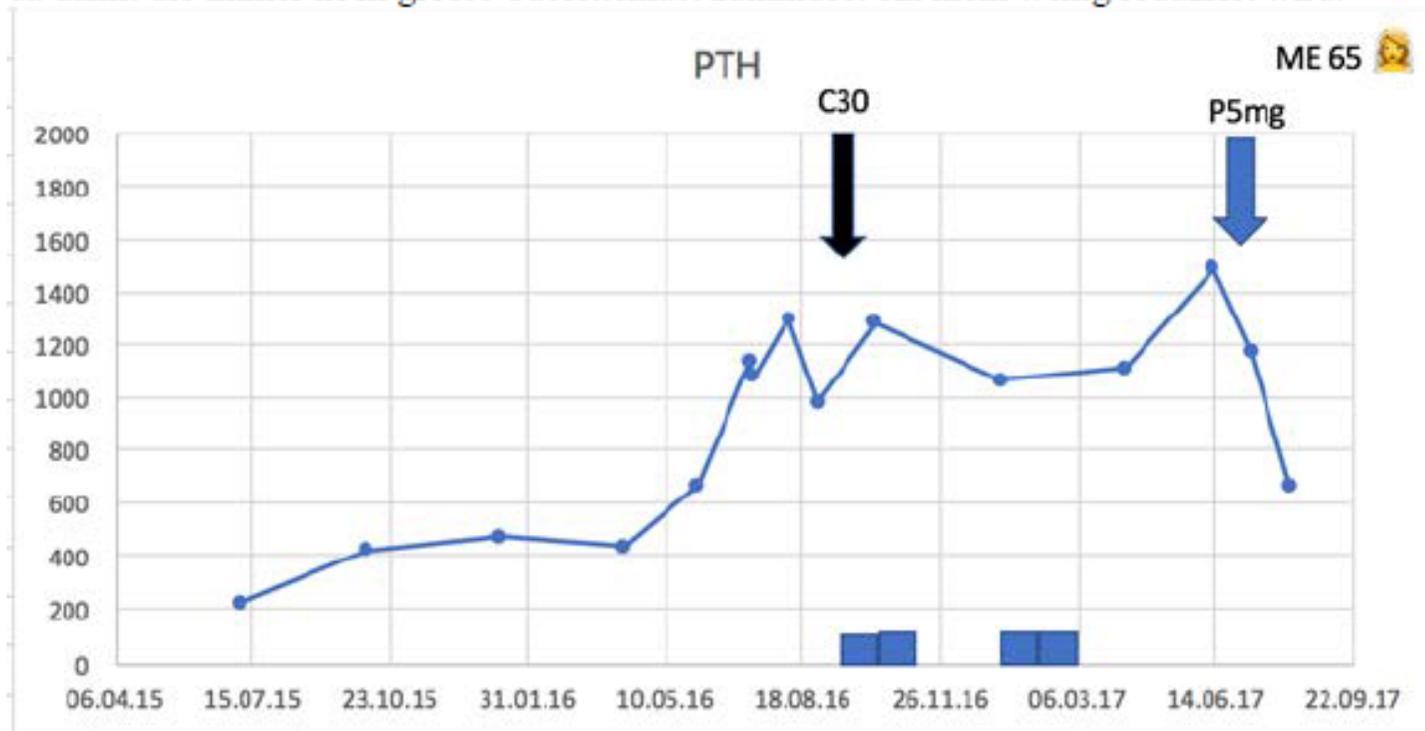
Obige Grafik: Dieser Patient hatte in der Vergangenheit wiederholt versucht Cinacalcet einzunehmen, bekam aber bereits bei 30 mg GI-Beschwerden. Erst ab der Verfügbarkeit von Parsabiv war es möglich seinen Hyperparathyreoidismus zu kontrollieren.

- Die Unverträglichkeitserscheinungen treten nach meiner persönlichen Erfahrung an über 100 Patienten zumeist spätestens ab einer Cinacalcetdosis von 90 mg, häufig auch schon bei 60 mg auf. 30 mg werden von der Mehrzahl der Patienten gut toleriert.

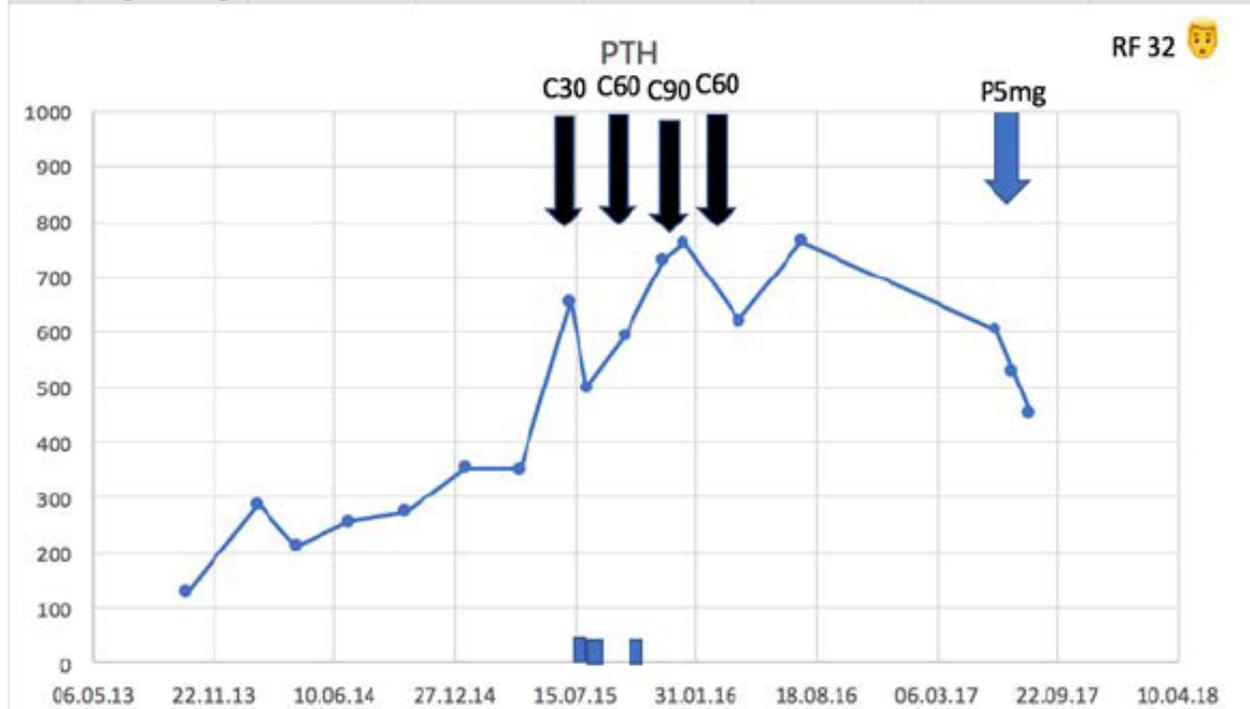


Obige Patientin bekam bei 90 mg Cinacalcet GI Nebenwirkungen nachdem sie zuvor sehr zuverlässig die geringeren Dosierungen eingenommen hatte (blaue Balken im unteren Teil der Graphik geben an für welchen Zeitraum die ausgestellten Rezepte ausgereicht hätten).

- Ein weiteres Einsatzgebiet sind Patienten, die das verschriebene Medikament Cinacalcet (Mimpara®) nicht einnehmen wollen oder die Einnahme vergessen (Stichwort Compliance). Hier wird die zuverlässige Therapie extrem erleichtert indem die Verantwortung der Medikamenteneinnahme dem Patienten abgenommen wird. Dieser Punkt stellt keine Entmündigung des Patienten dar, sondern wird vom Patienten sogar ausdrücklich erwünscht, da damit die immer noch grosse Tablettenlast zumindest ein klein wenig reduziert wird.



Die blauen Balken im unteren Teil der Graphik stellen die vom Patienten abgeforderten Rezepte sowie die Reichweite der verschriebenen Menge dar. In diesem Fall hat der Patient nach Erstanordnung das Medikament nur einmal nachgeordert und dann nicht mehr angefordert. Nach einem persönlichen Gespräch über die unzureichende Therapie wurde dann nochmals kurzzeitig Cinacalcet (Cinacalcet 30 mg) wieder geordert, dann aber nach kurzer Zeit wieder nicht nachgeordert. Erst der Einsatz von Parsabiv (P5mg) führte zu einer Absenkung der PTH Spiegel in den von den Leitlinien empfohlenen Bereich (2 bis 9fache des Normwertes von Parathormon also ca 130-585 ng/l in unserem Labor). Im zweiten Fall war das Complianceproblem eklatanter



Da gastrointestinale Nebenwirkungen das Hauptproblem bei der Einnahme von Cinacalcet darstellt und die mittlere Dosis im Rahmen der Advance Studie mit 51 mg bereits im oberen von meinen

Patienten üblicherweise tolerierten Bereich liegt sehe ich auch einen Zusatznutzen in der gesteigerten Effektivität von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet da bei gleichem Nebenwirkungsprofil eine bessere PTH Senkung erreicht werden kann.

Hochachtungsvoll

Prof Dr med Jörg Radermacher  
Direktor der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Johannes Wesling Klinikum Minden  
Universitätsklinikum der RUB  
Hans Nolte Strasse 1  
32429 Minden

Prof. Dr. med. Jörg Radermacher  
Universitätsklinikum Johannes Wesling Klinikum  
Direktor der Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Hans-Nolte-Str. 1  
D-32429 Minden  
Tel.: +49-571-790-4300, Fax.: +49-571-790-294300  
Email: [joerg.radermacher@rub.de](mailto:joerg.radermacher@rub.de)  
Web: [www.mkk-nrw.de](http://www.mkk-nrw.de)

## Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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. 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.

Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Sicherstellung der Therapietreue“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.

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.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.8 Stellungnahme Professor Girndt

Datum	<< 21.SEP 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Etelcalcetid / Parsabiv ® >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Matthias Girndt, Klinik für Innere Medizin II – Nephrologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Girndt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) ist eine häufige und potentiell schwerwiegende Begleiterkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz im dialysepflichtigen Stadium. Patientenrelevante Konsequenzen des sHPT sind die Störungen des Knochenstoffwechsels und des Herz-Kreislauf-Systems. Mehr als 4% der Patienten pro Jahr erleiden eine Fraktur (Moe et al., JASN 2015; 26:1466). Diese Frakturen kortikaler Knochen führen bei den häufig multimorbiden Patienten zur Immobilisierung, gerade bei den überwiegend älteren bis hochbetagten Dialysepatienten begünstigt dies Folgekomplikationen (z.B. Pneumonien). Knochenentkalkung und relevant erhöhte Frakturraten lassen sich durch multimodale Therapie unter Einschluss des Calcimimetikums Cinacalcet reduzieren (Moe et al., JASN 2015; 26:1466).</p> <p>Unter den kardiovaskulären Folgen der chronischen Nierenkrankheit stehen arteriosklerotische Gefäßveränderungen sowie die linksventrikuläre Hypertrophie im Vordergrund. Sie tragen erheblich zur hohen Sterblichkeit der Patienten bei. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus trägt zur Pathogenese der vaskulären Verkalkung (Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen) sowie der Linksherzhypertrophie (Phosphatanflutung durch Freisetzung aus dem Knochen, dadurch Steigerung von FGF23, welches zum Wachstum von Kardiomyozyten führt) erheblich bei. Die hier sehr verkürzt angesprochenen pathophysiologischen Zusammenhänge sind im Dossier zu dieser Nutzenbewertung detailliert erläutert. Die kombinierte Analyse der Zulassungsstudien zu Cinacalcet (Cunningham et al., Kidney Int 2005; 68:1793) zeigt, dass Calcimimetikatherapie die patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisation, Fraktur sowie Parathyreoidektomie reduzieren kann.</p>	<p>Diese Aspekte werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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., 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Girndt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Die Folgen des sHPT sind somit (1) schwerwiegend, (2) patientenrelevant, (3) durch Calcimimetika zu bessern. Es besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf.</u></p> <p>Mit Cinacalcet kann der medizinische Bedarf teilweise adressiert werden. Zielwerte der Therapie des sHPT wurden aktuell durch einen systematischen Literaturreview erneut bestätigt und in Form der KDIGO Leitlinie veröffentlicht (KDIGO, Kidney Int Suppl 2017; 7:1). Für Parathormon wird ein Zielkorridor des 2-9fachen der oberen Normgrenze des Messverfahrens angegeben. Diese Zielwerte können durch Cinacalcettherapie nur bei einem Teil der Patienten erreicht werden.</p> <p><u>Auch mit Verfügbarkeit der Cinacalcettherapie besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf fort, da mit dieser Substanz nur bei einem Teil der Patienten eine zielwertgetreue PTH-Einstellung gelingt.</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie 20120360 vergleicht die Anwendung von Etelcalcetid gegen Cinacalcet bei 683 erwachsenen Patienten mit sHPT und Hämodialysetherapie. Die Studie wurde randomisiert doppelt verblindet durchgeführt und wies eine Laufzeit von 26 Wochen auf. Primärer Endpunkt war die klinisch bedeutsame Reduktion des PTH um 50% oder mehr des Ausgangswertes. Dieser Endpunkt wurde unter Etelcalcetid mit 52,4% der Patienten häufiger erreicht als unter Cinacalcet (40,2%). Die Studienlaufzeit wurde in der IQWiG-Dossierbewertung als zu kurz eingestuft, da Folgekrankheiten wie kardiovaskuläre oder osteogene Komplikationen eine längere Zeit zur Entwicklung benötigen. Diese Kritik greift nicht, da die Folgeerkrankungen nicht als primäre</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Girndt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkte der Studie erfasst wurden. Die bisherigen Studien zu Calcimimetika zeigen im Einklang mit der Studie 20120360, dass der PTH-senkende Effekt der Substanzen innerhalb einer Studienlaufzeit von 26 Wochen abschließend bewertet werden kann. Nachdem in der Titrationsphase der Studie die Enddosis für jeden Studienteilnehmer bestimmt wurde, diente die Erhaltungsphase zwischen Woche 20 und 26 der Effektbewertung. Im Ergebnis konnte mit Etelcalcetid bei mehr Patienten eine klinisch bedeutsame PTH-Absenkung erreicht werden als mit Cinacalcet. Hinsichtlich des Endpunkts PTH-Senkung ist auch bei längerer Studienlaufzeit kein anderes Ergebnis zu erwarten.</p> <p>Die Titrationsstufen der Studie 20120360 waren für die verglichenen Substanzen nicht deckungsgleich. Dies liegt an den verfügbaren Dosierungsstufen der oral bzw. parenteral zu verabreichenden Pharmaka. Da die Studie 20120360 jedoch nicht die Geschwindigkeit des Erreichens der PTH-Senkung bewertete, sondern die erreichten Endwerte in der Erhaltungsphase, greift auch diese Kritik am Studiendesign nicht. Sie wäre relevant, hätte die Studie einen primären Morbiditätsendpunkt untersucht, was jedoch nicht der Fall war.</p> <p><u>Zusammenfassend erscheint die Studie 20120360 geeignet zu belegen, dass mit Etelcalcetid ein höherer Anteil der Patienten mit sHPT und Hämodialysetherapie in den international anerkannten PTH-Zielwert therapiert werden kann, als dies mit Cinacalcet erreichbar ist.</u></p>	<p>Die Aufdosierung in beiden Armen durfte nur während der Titrationsphase bis Woche 20 stattfinden und folgte verblindet für die Prüfarzte einem vorab definierten Algorithmus. 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.</p>
<p>Hämodialysepatienten haben aufgrund der Vielzahl von Störungen des Stoffwechsels sehr viele Medikamente einzunehmen. Die hohe Tablettenlast ist eine Bürde für die Patienten und die Gefahr von pharmakologischen Interaktionen ist hoch. Mit steigender Tablettenlast sinkt die Therapietreue der Betroffenen. Aus ärztlicher Sicht ist die</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Reduktion der Tablettenlast“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Girndt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendung eines Calcimimetikums in parenteraler Form am Ende jeder Dialysesitzung gegenüber einer täglich einzunehmende Tablette ein Vorteil. Auf diese Weise ist eine 100% Umsetzung der Verordnung sicherzustellen, die bei oraler Medikation nicht gesichert ist. Aus Patientensicht ist die Verminderung der Tablettenzahl stets wünschenswert und vorteilhaft.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Cunningham, J.; Danese, M.; Olson, K.; Klassen, P.; Chertow, G. M. (2005): Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. In: *Kidney Int.* 68 (4), S. 1793–1800.

Moe, Sharon M.; Abdalla, Safa; Chertow, Glenn M.; Parfrey, Patrick S.; Block, Geoffrey A.; Correa-Rotter, Ricardo et al. (2015): Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. In: *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 26 (6), S. 1466–1475. DOI: 10.1681/ASN.2014040414.

## 5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid (Parsabiv®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Etelcalcetid (Parsabiv®) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Etelcalcetid wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Cinacalcet fest.</p> <p>Das IQWiG sah in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie 20120360 mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cinacalcet wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Begründet wurde dies mit einer nicht ausreichenden Studiendauer, nicht dauerhaft zielwerterreichungsorientierten Titrationsvorgaben sowie mit einer zu seltenen Dosiserhöhung im Kontrollarm der Studie.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Studie nicht herangezogen trotz zulassungskonformer Anwendung</b></p> <p>Das IQWiG stuft die Zulassungsstudie 20120360 als nicht verwertbar ein und schließt sie in Folge aus der Nutzenbewertung aus. Das IQWiG bemängelt zunächst die die Studiendauer von 26 Wochen, die nach Auffassung des IQWiG damit zu kurz sei bzw. mind. 1 Jahr umfassen müsste. Zudem bemängelt das IQWiG die Titrationsvorgaben der Studie, die nicht dauerhaft zielwerterreichungsorientierten gewesen seien bzw. zu einer zu seltenen Dosiserhöhung bei Cinacalcet im</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontrollarm führen würden.</p> <p>Bei der Kritik hinsichtlich der Studiendauer verweist das IQWiG auf „<i>themenverwandte Leitlinien</i>“ der European Medicines Agency (EMA) bei Therapien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und zur Behandlung der primären Osteoporose. Dem Ableiten von Vorgaben zur Studiendauer aus anderen Therapiegebieten ist nach Auffassung vfa nicht sachgerecht und damit nicht nachvollziehbar.</p> <p>Ergänzend führt das IQWiG aus, dass die EMA im EPAR zu Etelcalcetid „<i>eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr für die Bewertung der klinischen Sicherheit aufgrund der Dauerbehandlung als unbedingt erforderlich</i>“ bezeichnen würde. Auch diese Kritik erscheint als nicht sachgerecht und damit nicht nachvollziehbar, da die Studie 20120360 von der EMA akzeptiert und die Studiendauer nicht bemängelt wurde. Das Sicherheitsprofil wurde von EMA basierend auf den Studiendaten als annähernd ähnlich zu Cinacalcet beurteilt.</p> <p>Bei der Kritik des IQWiG an Titrationsvorgaben der Studie ist insbesondere festzustellen, dass in der Studie 20120360 die Anwendung der Therapien in beiden Studienarmen zulassungskonform erfolgte und die Studie von der EMA akzeptiert wurde.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist daher die <b>Studie 20120360 in die Nutzenbewertung heranzuziehen</b>. Die Ergebnisse sind anschließend vor dem Hintergrund der beschriebenen theoretischen Verzerrungspotenziale, die sich aus den Titrationsschemata sowie der Studiendauer ergeben können, zu diskutieren. Die Relevanz der vom IQWiG skizzierten Verzerrungspotenziale sollte im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden</p>	<p>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.</p> <p>Die Behandlungsdauer war in eine 20-wöchige Titrations- und eine sechswöchige Erhaltungsphase aufgeteilt.</p> <p>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. 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.</p> <p>Todesfälle wurden nur im Rahmen der Erhebung von UE erfasst. Die Analysen zu Übelkeit und Erbrechen 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.</p> <p>Es liegen damit insgesamt keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Verzerrungspotential der Nebenwirkungen wird aufgrund der verblindeten Erhebung als gering eingeschätzt.
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Cinacalcet fest.</p> <p>Generell ist hier anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>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.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

### 5.10 Stellungnahme des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V.

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Etelcalcetid (Parsabiv®)
Stellungnahme von	Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe) des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. (DNeV)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe) des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. (DNeV)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz wird in Deutschland mit ca. 1:1000 angegeben. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich einer chronischen Dialysetherapie unterziehen müssen, handelt es sich um ein Patientenkollektiv mit ausgeprägter, insbesondere kardiovaskulärer Komorbidität und einem, im Vergleich zur altersvergleichbaren Normalbevölkerung stark erhöhtem Mortalitätsrisiko [1].</p> <p>Die Niere spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Calcium- und Mineralstoffwechsels [2]. Bei vollständigem Nierenversagen entstehen komplexe Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels (CKD-MBD, Chronic Kidney Disease-Bone and Mineral Disease).</p> <p>Eine wichtige Komponente hiervon ist die Überfunktion der Nebenschilddrüsen (sekundärer Hyperparathyreoidismus, sHPT). Der unbehandelte sHPT ist im mittel- und längerfristigen Verlauf eine gravierende Erkrankung mit ausgeprägten ossären und nicht-ossären Komplikationen [2, 3]. Die Therapie des sHPT ist eine der Routinemaßnahmen und gehört zum medizinischen Standard bei der medizinischen Betreuung chronischer Hämodialysepatienten.</p> <p>Neben dem seit 2005 verfügbaren oralen Calcimimetikum Cinacalcet (Mimpara®) steht seit kurzem ein intravenös applizierbares Calcimimetikum (Etelcalcetid, Parsabiv®) zur Verfügung. Ich weise in dieser Stellungnahme auf folgende Punkte hin:</p>	<p>Diese Aspekte werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Chronische Hämodialysepatienten erhalten in der Regel aufgrund ihrer Multimorbidität eine polypharmazeutische Therapie mit einer hohen Tablettenanzahl pro Tag. Die Möglichkeit, Patienten bei entsprechender Indikation statt eines oralen Calcimimetikums eine calcimimetische Substanz intravenös verabreichen zu können, ist für die Patienten von</p>	<p>Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Reduktion der Tablettenlast“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.</p>

Stellungnehmer: *Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe) des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. (DNeV)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
großer Bedeutung, da die Tablettenlast reduziert wird.	
Darüber hinaus kann durch die intravenöse Gabe von Etelcalcetid die medikamentöse Therapie-Adhärenz, die bei steigender Tablettenlast statistisch gesehen abnimmt, sichergestellt werden.	Zum Beleg eines Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet hinsichtlich der „Erhöhung der Adhärenz“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung eingereicht. Der Punkt hat daher für die Nutzenbewertung keine Relevanz.
Unter Einnahme von Cinacalcet (Mimpara®) ist eine gastrointestinale Nebenwirkungsrate von bis zu 20% zu verzeichnen. Die klinische Routine zeigt, dass diese Nebenwirkungen häufig dosisabhängig sind. In der randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Cinacalcet und Etelcalcetid (Studie 20120360) [4] wurde bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate eine höhere therapeutische Potenz von Etelcalcetid gezeigt. Dies stellt einen weiteren Vorteil dar, da daraus abzuleiten ist, dass bei Äquipotenz von Cinacalcet und Etelcalcetid unter Etelcalcetid weniger Nebenwirkungen auftreten.	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. 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, ein Zusatznutzen ist dadurch nicht ableitbar.  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.
Die in der randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Cinacalcet und Etelcalcetid [4] untersuchte Behandlungsdauer von 6 Monaten ist im klinischen Alltag mehr als ausreichend, um supprimierende Effekte auf die Nebenschilddrüsenfunktion zu	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

Stellungnehmer: *Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe) des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. (DNeV)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkennen. Im klinischen Alltag werden PTH-absenkende Medikamente in ein- bis höchstens dreimonatigen Intervallen titriert. Daten aus anderen Studien [5, 6] zeigen, dass unter Cinacalcet innerhalb von drei Monaten praktisch maximale Effekte bezüglich der Suppression von PTH nachweisbar waren. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass eine Studiendauer von einem Jahr vorliegen müsse, um die PTH-supprimierende Wirkung eines Calcimimetikums zu beurteilen. Ein Zeitraum von 6 Monaten ist hierfür ausreichend.</p>	<p>mit einer solchen Studiendauer keine Aussagen zu langfristigen Effekten getroffen werden.</p>
<p>Zusammenfassend steht mit Etelcalcetid (Parsabiv®) aus den oben aufgelisteten Gründen ein Medikament zur Verfügung, das für den betroffenen Patienten eine Reihe von Vorteilen bietet, und eine wichtige Erweiterung der medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten darstellt.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben, die Ergebnisse zu den Symptomen Übelkeit und Erbrechen und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für 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.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. 1998. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Disease*, 32 (5 Suppl. 3), S. S112-S119.
2. Reichel H., Drüeke T., Ritz. E. 1992. Bony complications in renal failure. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, New York. S. 1365-1389.
3. Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al. 2015. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10 (1), S. 98-109.
4. Block G. A., Bushinsky D. A., Cheng S. et al. 2017. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 317 (2), S. 156–164
5. Block G. A., Martin K.J., de Francisco A.L. et al. 2004. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*, 350 (15), S. 1516-1525
6. Messa P., Macário F., Yaqoob M. et al. 2008. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3 (1), S. 36-45

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Etelcalcetid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Oktober 2017  
von 13.55 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dornstauder  
Herr Dr. Fraass  
Herr Dr. Michailov  
Frau Weber

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik II (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) der Uniklinik der RWTH**:

Herr Prof. Dr. Floege

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik III, Klinikum Coburg GmbH**:

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmerin vom **Dialysezentrum Zwickau, Fachärztin für Innere Medizin/Nephrologie**:

Frau Martin

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Schraishuhn

Beginn der Anhörung: 13.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist zwar noch ein bisschen vor der Zeit, aber trotzdem schon herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel, beim Verfahren der frühen Nutzenbewertung Parsabiv.

Die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017 ist die Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen AMGEN als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für die Einreichung des Dossiers, dann eine ganze Reihe von Klinikern, zum einen Herr Dr. Kai Hahn und Frau Diplom-Medizinerin Heike Martin Stellung genommen, zum anderen die Herren Professor Dr. Floege, Professor Dr. Girndt, Professor Dr. Ketteler, Professor Dr. Kunzendorf und Professor Dr. Radermacher. Für die Verbände haben der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Verband Deutsche Nierenzentren e. V. Stellung genommen.

Heute müssten anwesend sein – das muss ich für das Protokoll feststellen – für die Firma AMGEN zum einen Herr Dornstauder – er ist da –, dann Herr Dr. Fraass – er ist auch da –, Herr Dr. Michailov – auch da – und Frau Weber – jawohl. Weiter müsste Frau Martin anwesend sein – ja –, ebenso Herr Professor Ketteler – er fehlt noch. Dann sollte Herr Professor Floege anwesend sein – ja –, ferner Herr Rasch und Herr Schraishuhn für den vfa – jawohl. Dann haben wir Sie alle, die da sind, außer Herrn Ketteler. Hoffen wir, dass Herr Ketteler vielleicht noch später kommt.

Verfahrensleitender Hinweis. Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb jeweils das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen etc. pp.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit gebe, einführend die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, nenne ich zwei, drei Fragestellungen, die für uns von Bedeutung sind und die wir vielleicht mit den Klinikern, also mit Herrn Floege und mit Frau Martin, erörtern könnten. Das ist zum einen die Frage, ob die Studiendauer von 26 Wochen in dieser Indikation ausreichend ist, um Aussagen über den Zusatznutzen des Wirkstoffs zu treffen. Zum anderen ist auch die Frage wichtig, ob die in der Studie gewählten Titrationsschemata sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm geeignet und zulassungskonform sind. Hierbei ist insbesondere die Fragestellung wichtig, ob die in der Studie eingesetzten Maximaldosen der zVT aus Sicht der Kliniker auch den maximal tolerierbaren Dosen der zVT entsprechen oder entsprechend der IQWiG-Kritik noch weitere Dosissteigerungen in der Studie nötig gewesen wären. Ein weiterer Punkt, der wichtig ist: Welche Endpunkte erscheinen auch in Bezug auf die Chronizität der Erkrankung patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet? Das sind drei Fragestellungen, mit denen wir uns auf alle Fälle beschäftigen sollten.

Zunächst ist aber jetzt Gelegenheit für den pharmazeutischen Unternehmer, einleitende Bemerkungen abzugeben. Wer möchte das machen? – Herr Michailov, bitte.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir mit den einleitenden Worten beginnen und auch auf die Themen zu sprechen kommen, Herr Professor Hecken, die Sie gerade angesprochen haben, würde ich gerne kurz das Team von der AMGEN GmbH vorstellen: Zunächst ist das zu meiner

Rechten Herr Dr. Fraass: Er leitet bei AMGEN den Bereich Kardiologie und Nephrologie; er ist der medizinische Leiter dort. Zu meiner Linken sitzt Herr Dornstauder. Er arbeitet in der Abteilung Gesundheitsökonomie und hat die Erstellung des Nutzendossiers verantwortet. Auch wieder auf der linken Seite ganz außen sitzt Frau Weber. Sie vertritt heute den Bereich Marktzugang und ist entsprechend für solche Fragestellungen zuständig. Mich kennen Sie bereits; Michailov ist mein Name. Ich leite die Abteilung Gesundheitsökonomie bei der Firma AMGEN. – Jetzt möchte ich gerne für das Eingangsstatement an Herrn Fraass überleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gern. – Bitte schön, Herr Fraass.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Danke sehr für die Erteilung des Wortes, Herr Vorsitzender. – Heute steht mit Etelcacetid eine wichtige Substanz in der Nephrologie zur Diskussion. Etelcacetid verbessert die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus, einer schwerwiegenden metabolischen Störung bei Dialysepatienten. Wir sind davon überzeugt, dass die Substanz einen Zusatznutzen hat, und möchten im Folgenden auf vier Themenbereiche dazu abheben, erstens auf den Hintergrund des sHPT und dessen Bedeutung für die betroffenen Dialysepatienten und zweitens auf die Blockade des Calcium-Sensing-Rezeptors, die sich bewährt hat und ein effizientes Therapieprinzip darstellt. Drittens ist die orale Therapie bei Dialysepatienten eine immense, bisher nicht lösbare Herausforderung. Viertens geht es um die Angemessenheit der Head-to-Head-Studie gegenüber Cinacalcet zum Beleg des Zusatznutzens.

Zum ersten Punkt, Hintergrund des sHPT: Auf dauerhafte Nierenersatztherapie angewiesen zu sein heißt, eine schlechte Prognose zu haben. So liegt zum Beispiel das mittlere Überleben an der Dialyse bei gleichzeitigem Diabetes und schweren kardialen Begleiterkrankungen in der Größenordnung eines metastasierten kolorektalen Karzinoms. In Deutschland gibt es etwa 88.000 Hämodialysepatienten. Davon leiden mehr als 21.500 an sHPT. Viele pathologische Vorgänge schreiten beim sHPT unweigerlich voran. Besonders sind vitale Organstrukturen betroffen, zum Beispiel Gefäße und Herzklappen. SHPT erhöht das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. Frakturen zu erleiden. Das Mortalitätsrisiko der Betroffenen steigt deutlich. Der Therapiestandard beim sHPT und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Cinacalcet. Oft geht die Erkrankung allerdings in ein unkontrolliertes Stadium über, bei dem nur noch die Entfernung der Nebenschilddrüse bleibt.

Zum zweiten Punkt, der Blockade des Calcium-Sensing-Rezeptors, einem bewährten Therapieprinzip: Der zentrale Kontrollparameter des sHPT ist Parathormon. Calcimimetika senken das Parathormon nachhaltig. AMGEN entwickelte mit dem Calcimimetikum Cinalcalcet die erste zielgerichtete sHPT-Therapie. Die Klasse der Calcimimetika stellt somit eine sogenannte Targeted Therapy dar. Sie greifen an dem zentralen Stellglied, dem sogenannten Calcium-Sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüse, an und drosseln nachhaltig Sekretion des Parathormons und führen ebenso zur Herabregulation dessen Neusynthese.

Lassen Sie mich kurz den Wirkstoff charakterisieren. Es handelt sich um ein Biologicum, ein kurzes Peptid. Die Substanz wirkt am selben Rezeptor wie Cinacalcet, jedoch an einer unterschiedlichen Bindungsstelle. Etelcalcetid hat im Gegensatz zu Cinacalcet eine längere Halbwertszeit, wodurch es nur dreimal pro Woche verabreicht werden muss. Etelcalcetid wird nicht an der Leber metabolisiert. Somit hat es kein Risiko einer pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkung. Herauszuheben ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber Cinacalcet, nämlich, dass es i.v. verabreicht werden kann, und dies einfach und ohne

logistischen Mehraufwand. Die Verabreichung erfolgt am Ende einer jeweiligen Dialysesitzung durch den bestehenden venösen Zugang, also ohne zusätzliche Belastung des Patienten, ohne zusätzliche Venenpunktion und ohne separaten Arzttermin bzw. Anreise. Das führt erwartungsgemäß zu besserer Therapietreue.

Wir greifen hier also auf ein etabliertes Therapieprinzip zurück, das jedoch mit der neuen Substanz Etelcalcetid verbesserte patientenrelevante Eigenschaften hat.

Zum dritten Punkt, der oralen Therapie beim Dialysepatienten, einer zentralen Herausforderung. Der Dialysepatient hat ungünstige Bedingungen, Compliance bei oraler Therapie zu erreichen. Dazu zählen einerseits hohe Tablettenlast – so muss ein Dialysepatient im Durchschnitt 19 Tabletten pro Tag einnehmen – und andererseits die begrenzte Flüssigkeitszufuhr und gastrointestinale Beschwerden. Patienten klagen während und nach der Dialyse häufig über Übelkeit. Zudem ist die Trinkmenge reduziert. Dies steht der Therapietreue bei einer oralen Therapie, bei Tabletten klar entgegen. Diesen Umständen kann man nicht wirksam genug begegnen, auch nicht durch Arzneimittel-Reminder-Programme. Die Therapiesituation ist aus dieser Perspektive banal: Nur die Substanz, die eingenommen wird, kann wirken. Folgenreiche Therapiepausen und Unterbrechungen treten ein. Sie führen sogar dazu, dass der Nephrologe gegebenenfalls die Cinacalcet-Dosis erhöht, weil er meint, die Dosis wirke nicht. Eine i.v.-Therapie belastet die Patienten nicht und erleichtert die therapeutische Entscheidung des Arztes. Einsatz und Therapiekontrolle liegen also mit Etelcalcetid verlässlich in der Hand des Nephrologen.

Zum vierten Punkt: Die Head-to-Head-Studie ist angemessen und belegt einen Zusatznutzen gegenüber Cinacalcet. Wir sind der Überzeugung, dass die Head-to-Head-Studie eine valide konzipierte Studie darstellt. Entgegen der IQWiG-Bewertung erhalten wir unsere Forderung nach einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufrecht. Es konnte eine Überlegenheit des Etelcalcetids gegenüber Cinacalcet gezeigt werden. Die Überlegenheit trat nicht zu dem Preis einer verschlechterten Verträglichkeit bzw. einer geminderten Lebensqualität ein.

Nachfolgend gehen wir auf die Einwände des IQWiG ein und möchten zu deren Entkräftung Stellung nehmen.

Zum ersten Punkt: Die Studienlänge ist angemessen. Es handelt sich um eine Wirksamkeitsstudie anhand der Reduktion des Parathormons. Dazu reicht die gewählte Studiendauer von 26 Wochen aus. Die Studienlänge wird gemäß des Beurteilungszeitraumes der Zielvariablen gewählt. Das war hier der Fall. Alle vormaligen Studien zu Cinacalcet mit Parathormonreduktion als Endpunkt dauerten ebenso 26 Wochen. Dies entspricht der EMA-Bewertung aus dem Jahr 2011, die ebenso eine Beobachtungslänge von 26 Wochen vorsah. Wir entsprachen somit der behördlichen Vorgabe zur Studienlänge. Ebenso ist zu betonen, dass bei allen Phosphatbinder-Studien in einer ähnlichen Indikationsstellung eine Dauer von 24 Wochen als angemessen betrachtet wurde.

Zum zweiten Punkt, den Titrationsregeln: – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Darf ich dazu einmal nachfragen? 24 Wochen, hatten Sie gesagt?

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Bei den Phosphatbindern, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. Alles klar. Danke.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Zu den Titrationsregeln: Die Titrationsregeln bevorteilen keine der beiden Studiengruppen. Die Titration erfolgte verblindet durch das computergestützte System anhand des Parathormons und des Serumcalciums, also nicht arbiträr durch Arztbeurteilung. Beide Substanzen haben eine unterschiedliche PTH-reduktive Potenz. Das ist auch in der SmPC jeweils festgehalten. Die Titration entsprach also den jeweilig bewährten Titrationsregeln. Aus den unterschiedlichen Schritten ist kein Vor- oder Nachteil für Cinacalcet bzw. Etelcalcetid ableitbar. Nicht die möglichen, sondern die tatsächlich erforderlichen Dosisanpassungsschritte sind entscheidend. Die maximal erreichbare Auftitration war in beiden Studiengruppen schon vor Ablauf der Titrationsphase erreicht.

Zum letzten Punkt, der Angemessenheit der Wirksamkeitsbeurteilungsphase: Eine Variabilität des Parathormons ist auch noch nach Abschluss der Titrationsphase möglich, zwar in geringerer Häufigkeit, aber dennoch möglich. Durch die Möglichkeit, die Wirksamkeitsbeurteilung nach Abschluss der Titration vorzunehmen, entsteht kein Bias. Es erfolgt ein valider Endpunktvergleich, da auch nach Abschluss der Titration noch durch etwaige Gegensteuerungsmaßnahmen wie zum Beispiel Dialysatkalzium sich das PTH noch ändern könnte. So war dies auch bisher in allen Phase-III-Cinacalcet-Studien gehandhabt.

Aus dem Besagten erlauben wir uns wie folgt zusammenzufassen: Parathormon ist ein valider Parameter zur Bemessung der Wirksamkeit einer Therapie des sHPT. Etelcalcetid verfügt über eine robuste Datenlage zur überlegenen Wirksamkeit und zur Sicherheit. Beide Wirkstoffe hatten in der Head-to-Head-Studie gleiche Chancen zur Zielerreichung. Ein Bias liegt nicht vor. Die Daten aus den Verlängerungsstudien, in denen Patienten unverblindet bis zu drei Jahren weiter mit Etelcalcetid behandelt werden konnten, zeigen eine bleibende PTH-Reduktion, ohne dass das gute calcimimetikatyrische Sicherheitsprofil verschlechtert wurde.

Deswegen plädieren wir nach wie vor für die Zuerkennung des beantragten Zusatznutzens und heben dabei insbesondere auf die grundlegende Bedeutung der Therapietreue ab, die nach unserem Dafürhalten eine unabdingbare Voraussetzung für die Wirksamkeit jeder Substanz ist und in dem vorliegenden Fall mit Etelcalcetid erreicht wird. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage. Ich gehe einmal zurück und sage, wie die Fragestellung ist. Die Fragestellung lautet ja eigentlich: Hat Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet einen Zusatznutzen, sofern beide innerhalb ihrer Zulassungen angemessen angewendet worden sind? Wenn man sich die Fachinformationen zu den beiden Wirkstoffen anguckt, dann sieht man durchaus, dass es Unterschiede auch in der Art und Weise gibt, wie titriert wird oder titriert werden soll. In der Fachinformation von Cinacalcet ist ein zwei- bis vierwöchiger Titrierungsrythmus benannt, während das bei Etelcalcetid nicht der Fall ist. Von daher frage ich mich, wie Sie auch in der Stellungnahme gesagt hatten, inwiefern es dann, wenn man die zweiwöchentliche Dosiserhöhung bei Cinacalcet angewendet hätte, verzerrend gewesen wäre. Ich frage mich, ob das im Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung, wie ich ja eben schon angedeutet hatte, tatsächlich so ist, ob es nicht eigentlich so hätte sein müssen, dass beide Wirkstoffe gemäß ihrer Fachinformation möglichst hätten ausgeschöpft werden müssen. Das heißt: Hätte es nicht unter Cinacalcet so sein müssen, dass nicht eine zwangsweise zweiwöchige und auch nicht eine zwangsweise

vierwöchige, sondern eine gemäß den Anforderungen in der Fachinformation zwei- bis vierwöchige Titration hätte möglich sein müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Michailov, bitte.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Falls ich die Frage richtig verstanden habe, wollten Sie noch einmal auf die unterschiedlichen Fachinformationen hinweisen. Tatsächlich ist es so: In der Fachinformation zu Cinacalcet steht „zwei bis vier Wochen“. Hier wurde tatsächlich der Vierwochenzeitraum gewählt, um entsprechend – das ist eine verblindete Studie gewesen – dann auch die richtigen – – Man müsste sonst die Patienten häufiger einbestellen, alle zwei oder vier Wochen. Wie wollen Sie das festlegen? Das müsste dann ja bei jedem Patienten – – # [individuell geschehen.] Wie wollen Sie das Ganze verblinden? Das ist uns noch nicht so richtig klar.

Auf der anderen Seite ist es so, dass wir aus der Realität wissen, dass gerade bei Cinacalcet eine vierwöchige Titrierung eigentlich eher der Realität entspricht, und diese ist natürlich fachinfokonform. Also, ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass das, was in der Studie geschah, fachinfokonform für beide Substanzen war. Bei Etelcalcetid brauchen Sie natürlich eben diese vier Wochen, weil dort ja auch nur die vier Wochen zugelassen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die vier Wochen sind innerhalb der Fachinformation; das ist richtig. Nur ist dort auch erwähnt, dass es halt nicht alle vier Wochen sein soll, sondern eben tatsächlich zwei bis vier Wochen. Das ist ein Unterschied. Daher ist es so, wie wir es im Bericht gesagt haben. Daher rühren auch diese Unterschiede in der Art der Titration, dass es nämlich unter Etelcalcetid hätte sein müssen, dass man in Abständen von zwei bis vier Wochen titriert. Natürlich kann man das auch in einer verblindeten Art und Weise machen, indem man tatsächlich Patienten öfter einbestellt und dann nach zwei Wochen sieht, ob man titrieren muss oder nicht. Das ist sicherlich in einem Studiendesign möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik, Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Wie gesagt, wir sehen das tatsächlich anders. Wir sind auch der Meinung, dass man hierbei natürlich auch die Versorgungsrealität mit berücksichtigen sollte. Das ist ja auch das, was man immer haben möchte, nämlich Antwort auf folgende Frage: Inwieweit entsprechen klinische Studien überhaupt der Versorgungsrealität? Wir wissen tatsächlich aus der Versorgungsrealität heraus, dass die vier Wochen genau das sind, was mit Cinacalcet gemacht wird, und dem trägt die Studie Rechnung, um ehrlich zu sein. – Gerne können wir auch die Experten dazu hören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das wollte ich gerade veranlassen. Ich erteile das Wort. – Herr Professor Floege, Sie hatten sich gerührt.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Ich denke auch, diese Diskussion geht an der Versorgungsrealität vorbei. PTH wird in der Regel quartalsweise bestimmt – das heißt, wir reden gar nicht über vier Wochen, sondern über 12 Wochen –, und entsprechend titriere ich dann meine Dosis. Ich glaube, das Wichtige in der Head-to-Head-Studie, was in der Diskussion etwas untergeht, ist, dass beide Substanzen, Cinacalcet und Etelcalcetid, in

30 Prozent der maximal zugelassenen Dosis eingesetzt worden sind. Beide Substanzen hätten in der Studie noch weiter hochtitriert werden können, sind es aber nicht, und das deckt sich im Fall von Cinacalcet exakt mit sämtlichen Zulassungsstudien, die sagen, dass 60 Milligramm die obere Grenze im Median sind, und mehr wird einfach nicht toleriert. Dann fangen mir meine Patienten an zu erbrechen, und ich muss es absetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht kurz dazu. Mehrere Stellungnehmer hatten ja gesagt, dass es dann zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt. Sieht man sich die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Studie an, so sind es ungefähr 20 Prozent der Patienten, die solche Symptome überhaupt äußern. Von daher glaube ich, dass das nicht als alleiniges Erklärungsmerkmal dienlich ist, dass es nicht weiter hätte hochtitriert werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Nein, nein, das ist nicht das alleinige. Das andere ist, dass Sie das PTH nicht weiter senken können. Wenn Sie bei 60 sind, haben Sie in der Regel den maximalen Effekt, und wenn ich bis 180 hochgehe, dann wird das PTH unter Cinacalcet nicht weiter gesenkt. Also, das ist eine duale Situation, vor der ich da stehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. – Frau Wenzel, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zu den Gründen, warum jetzt nicht, wenn ich es richtig verstanden habe, weiter in den beiden Armen die Dosis gesteigert worden ist. Ich habe es so verstanden: Sie haben eine Doppel-Dummy-Studie gemacht. Eine Verblindung lag auf jeden Fall vor. Vielleicht können Sie einmal erläutern, wie das mit der Dosissteigerung überhaupt funktioniert hat. Es hat ja sicherlich eine Analyse im Nachhinein stattgefunden, aus welchen Gründen dort nicht weiter gesteigert worden ist. War das jetzt tatsächlich das Erreichen des PTH-Wertes, war das das Auftreten von Hypokalzämien oder von Übelkeit? Dazu gibt es doch sicherlich auch Auswertungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (AMGEN):** Es gab natürlich verschiedene Gründe, warum die Dosis nicht weiter erhöht werden konnte. Dazu sind eben im Studienbericht fünf Gründe erfasst. Das heißt, wenn innerhalb der letzten drei Wochen ein Patient drei i.v.-Gaben in einem der Arme nicht erhalten konnte, konnte keine Dosiserhöhung stattfinden. Wenn eine Dosisreduktion innerhalb der letzten drei Wochen stattfand, konnte die Dosis nicht erhöht werden, wenn ein UE oder eine Hypokalzämie vorlag, die eine weitere Dosissteigerung verhinderte, und wenn der Serum-PTH-Spiegel in der vorherigen Woche schon unter 300 Mikrogramm pro Milliliter lag. Natürlich liegen auch die Gründe vor, aber wenn wir uns das gesamte Sicherheitsprofil über den gesamten Zeitraum anschauen, ist es ausgeglichen. Auch über die Gründe hinweg ist es in beiden Armen ausgeglichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage, Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Also, über die Feststellung hinaus, dass es ausgeglichen ist, können Sie jetzt nicht genauer ausführen, welches die Gründe waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Wie gesagt, wir können nicht sagen, welche Gründe vereinzelt jetzt – – Die fünf genannten waren genau die Gründe, die letzten Endes in diesem automatischen System festgehalten wurden und die für beide Arme absolut gleich waren. Das heißt, es war nicht die Entscheidungsfreiheit des Arztes, sondern das erlaubt ja letzten Endes auch eine objektive Beurteilung der beiden Therapieregime, um ehrlich zu sein. Die genauen Gründe wissen wir nicht, ebenso, zu welchen Anteilen sie letzten Endes zum Tragen gekommen sind. Das waren im Prinzip, wie gesagt, die fünf Kriterien, nach denen eine Hochtitration erfolgen sollte; sie war sozusagen für beide Therapieregime absolut so einzuhalten. Das sind die Gründe, und das ist auch das, was bei der Studie herausgekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel und Herrn Dr. Rodewyk.

**Frau Bickel:** Sie haben eben ausgeführt, dass man letztendlich den Patienten nicht häufiger als alle vier Wochen einbestellen wollte. Dazu habe ich noch einmal eine Nachfrage. Es handelt sich doch hierbei um Dialysepatienten; sie sind doch sowieso wahrscheinlich dreimal in der Woche bei der Dialyse. Das Argument habe ich jetzt noch nicht so ganz verstanden, warum man sagt, alle vier Wochen wäre das Maximale, was man bei den Patienten tolerieren könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Es ging eigentlich jetzt nicht um die konkrete Einbestellung in dem Sinne, sondern es ging darum, wie häufig der PTH-Wert gemessen wird und wie häufig man letzten Endes überhaupt eine Therapieänderung vornimmt, weil das ja dann entsprechend zu einer Entblindung führen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Ergänzend, Frau Martin.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Ich bin niedergelassener Arzt und behandle die Patienten wirklich am Krankenbett. Ich muss sagen, in der Praxis ist es tatsächlich so, dass man Cinacalcet, wenn man es auftitriert, wenn man einen neuen Patienten anfängt zu behandeln, im vierwöchigen Rhythmus kontrolliert. Cinacalcet ist mit 28 Tabletten in der Packung so gedacht, dass man es gibt, dann die Kontrolle veranlasst, bevor die Packung zu Ende ist, und anschließend über die nächste Dosis entscheidet. Das ist jetzt über Jahre in der Praxis so üblich. Ein Titriermechanismus nach 14 Tagen ist einfach nicht praxisrelevant. Das wird in Deutschland nicht gemacht.

Wenn es dann eingestellt ist, wenn man die maximale Dosis erreicht hat, je nachdem – – Meine Erfahrung ist: Ich habe in meiner ganzen Praxis noch nie jemanden gehabt, der 120 Milligramm vertragen hat. Selbst bei 90 Milligramm ist es so, dass viele Patienten eine gesplittete Dosis brauchen, 60 Milligramm und 30 Milligramm, damit sie das überhaupt nehmen. Dann ist es so, dass man sagt: Wenn ich das erreicht habe, dann kann ich, wie

Professor Floege es gesagt hat, in einen dreimonatigen Rhythmus in der Verordnung übergehen. Aber zwei Wochen, das ist nicht deutscher Standard. Deutscher Standard sind vier Wochen, und ich meine, so, wie die Studie gelaufen ist, ist es genau das, was für uns als niedergelassene Ärzte wirklich relevant ist und wozu man auch sagen kann, so mache ich das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Wir haben folgendes Problem: 180 Milligramm ist die theoretische Maximaldosis. Sie sagen: Das schafft eh kein Patient in einer solchen Studiensituation. Wie hoch sind Sie denn gegangen, wenn Sie nun nicht wussten, kriegt er das jetzt, oder kriegt er das nicht? Haben Sie gewartet, bis er erbrochen hat, oder haben Sie – jetzt in der Cinacalcetgruppe – die Dosis weiter gesteigert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Das ist eben genau der Punkt. Wie gesagt, solange eines der Kriterien erfüllt wurde, um keine Dosissteigerung vorzunehmen, wurde die Dosis auch nicht gesteigert. Dazu gehören UEs natürlich auch. Das heißt, man hat immer letzten Endes darauf geachtet, dass die entsprechenden Kriterien für eine Dosissteigerung erfüllt sind, und nur dann wurde die Dosis erhöht. Wenn sie nicht möglich war, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen, wurde sie nicht vorgenommen, aber das auch entsprechend für beide Arme, absolut objektiv, also sozusagen nach Kriterien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oder – ich rufe in Erinnerung, was Herr Floege eben gesagt hat – wenn der Zielwert erreicht war. – Herr Floege ergänzend und dann Herr Rodewyk.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Vielleicht muss man auch noch einmal auf Folgendes hinweisen – ich war in der Head-to-Head-Studie beteiligt –: Ich habe ja gar keine Wahl gehabt, das selber zu steuern, weil es der Computer für mich gemacht hat. Das ist sicherlich der Goldstandard, was man überhaupt machen kann, um diese Studie möglichst objektiv und jenseits meiner subjektiven Einschätzung zu fahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Was ist dann als durchschnittliche Dosis Cinacalcet am Ende herausgekommen?

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Pi mal Daumen 60 Milligramm, wie in allen Zulassungsstudien vorher.

**Herr Dr. Rodewyk:** Okay.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Das heißt, selbst bei dieser völlig computergesteuerten, „menschenfreien“ Steuerung kommt wieder dieselbe Dosis heraus, die wir immer gefunden haben: 30 Prozent der maximalen Tagesdosis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Dann wäre noch meine Frage: Wie viel Prozent der Patienten erreichen mit 60 Milligramm nicht den Zielwert unter 300?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Wir sehen in allen Zulassungsstudien, dass ich so etwa 40 Prozent der Patienten in den Zielbereich mit Cinacalcet bekomme, wobei man sich meines Erachtens ein bisschen von dieser Zielbereichsdiskussion freimachen muss, weil ein Patient, der von einem PTH von 1.000 auf 700 herunterkommt, davon einen Benefit haben wird. Er ist deutlich weniger – das wissen wir aus der großen EVOLVE-Studie – dafür prädestiniert, parathyreoidektomiert zu werden, zum Beispiel ein sehr invasiver Eingriff. Wer dieses Hungry Bone Syndrome hinterher einmal gesehen hat, weiß: Das ist fast vital bedrohlich. Das heißt, ich würde das Erreichen des Zielbereiches nicht überinterpretieren. Natürlich ist es das, was mir die Leitlinien vorgeben, aber jede Absenkung des PTH bei diesen schwer hyperparathyreoiden Patienten ist ein klinischer Benefit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir hatten jetzt eine Studie mit dem primären Endpunkt PTH-Senkung. Welche klinischen Parameter oder welche klinischen Therapieziele stecken bei Ihnen in der Versorgungspraxis primär dahinter, wenn Sie bei einem Patienten mit CKD-Stadium V eine parathormonsenkende Therapie initiieren? Sind das die kardiovaskulären Folgen, sind das die ossären Schäden, oder sind es die hyperkalzämischen Krisen? Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Das sind all die Parameter, die wir in der EVOLVE-Studie untersucht haben. Das war ja die große kardiovaskuläre Outcome-Studie. Ja, ich will einen kardiovaskulären Benefit haben. Wir haben gesehen, dass ich Frakturen reduziere, wir haben gesehen, dass ich, wie erwähnt, Parathyreoidektomien erheblich reduziere. Inzwischen gibt es auch zumindest Hinweise darauf, dass ich andere Ereignisse mit reduziere. Das ist aber ein Diskussionsstadium, ob ich zum Beispiel Infektionen bei diesen Patienten reduziere, was ein gewaltiger Benefit wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Genau. Vielleicht eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sind denn Studien geplant, die solche Endpunkte analog der EVOLVE-Studie bei Cinacalcet abdecken?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fraass.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Studien in der Dimension, wie es bei EVOLVE vorlag, sind nicht geplant. Wir müssen ja heute darauf abheben, dass die von Ihnen oder vom G-BA zuerkannte Vergleichstherapie Cinacalcet ist, und aus biometrischen Überlegungen und Überlegungen der Effektgröße ist es, glaube ich, mit der Beobachtungslänge nicht möglich, nochmals in ein Design EVOLVE II letztlich einzusteigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rodewyk, Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Rodewyk:** Wenn wegen der oralen Auftitrationsmöglichkeit die Zielwerte bei der oralen Therapie nicht erreichbar sind, dann müssten Sie ja mit Ihrer Dosis oder mit der parenteralen Applikationsform 100 Prozent Zielerreichung hinbekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Martin.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Ich glaube, das ist ein Wunschgedanke. Es wäre natürlich super, wenn das so wäre. Aber es ist ja so, dass wir in der Praxis Patienten sehen, die einen Hyperpara haben, der schon unwahrscheinlich lange existiert, weil Patienten gar nicht beim Nephrologen ankommen. Die sind schon jahrelang irgendwo krank in der Ambulanz. Außerdem entwickelt sich der Hyperpara ja nicht erst an der Dialyse, sondern das geht ja viel früher los, sodass natürlich auch schon adenomatöse Anteile in der Nebenschilddrüse sind. Also, es wäre super, wenn wir da ein Präparat hätten. Aber ich glaube, das ist ein Wunschdenken. Wir sind froh, wenn wir jetzt ein Präparat in der Hand haben, mit dem wir wirklich eine gute Senkung bekommen. Ich bin als Niedergelassene besonders froh, wenn wir das haben, sodass wir am Ende eine Tablette sparen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Sie müssen dazu auch noch einmal den Wirkmechanismus sehen. Das Cinacalcet moduliert den Calcium-Sensing-Rezeptor und gaukelt der Nebenschilddrüse vor, Hyperkalzämie, bitte mach weniger PTH. Im schweren Hyperpara kommt es zu einem Verlust des Calcium-Sensing-Rezeptors, und Sie können sogar im Extremfall die Gabe von Cinacalcet und das absolute Nichtansprechen nehmen, um darauf die Entscheidung zur OP zu basieren; denn dann werden Sie es medikamentös nicht mehr schaffen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich will noch einmal zu den patientenrelevanten Endpunkten ossäre Wirkungen und kardiovaskuläre Wirkungen kommen. Wie lange müsste denn eine Studie sein, die solche Endpunkte erfasst? Kritikpunkt war hier, zwölf Monate. Würde das aus Ihrer Sicht ausreichen, oder wären da drei, vier Jahre oder noch länger erforderlich, um diese Endpunkte in einer Studie zu erfassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Floege.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Ich war im Leitungsgremium der EVOLVE-Studie. Die EVOLVE-Studie hat getestet, ob Cinacalcet Überleben und kardiovaskuläre Endpunkte bei diesen Patienten verbessert. Das war die größte jemals weltweit durchgeführte Dialysestudie mit circa 3.000 Patienten. Die Studie hat von Konzeption bis Publikation circa sechs bis sieben Jahre gedauert. Die eigentliche Studiendauer war endpunktgetrieben und hat etwa drei Jahre gedauert. Die Studienkosten sind nicht ganz gut bekannt, lagen aber irgendwo zwischen 200 und 300 Millionen US-Dollar, für ein Ergebnis, das uns am Ende gesagt hat: Möglicherweise ist ein Effekt da, aber ganz genau wissen wir es nicht, weil diese Patienten extrem multimorbide sind, weil diese Patienten – Sie haben es gerade gehört – schneller

sterben als ein Malignompatient. Es ist ein unglaublicher Aufwand, solche Studien zu treiben, und ich kann AMGEN gut verstehen, dass sie diesen Aufwand scheuen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov, ergänzend.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ich möchte dazu auch noch eine Ergänzung äußern. Die gerade zitierte EVOLVE-Studie war eine placebokontrollierte Studie. Wir vergleichen hier Folgendes, und das ist letzten Endes auch das, was man innerhalb eines AMNOG-Verfahrens sehen möchte: Was ist letzten Endes die Überlegenheit wert? Das ist in einer Outcome-Studie um einiges schwieriger nachzuweisen, weil Sie natürlich dann auch unter Cinacalcet Benefits zu erwarten haben, Sie aber zeigen müssen, was noch on top kommt. Das heißt, dies würde die Dauer der Studie verlängern und auch die Patientengröße um einiges erhöhen. Das heißt, das ist eigentlich praktisch nicht mehr durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Noch eine andere Frage. Es waren hier Dialysepatienten, die untersucht wurden. Wie lange waren die Patienten bereits an der Dialyse? Wie weit fortgeschritten waren denn bei ihnen auch schon kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei Dialysepatienten – das haben Sie selber gesagt – auftreten? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Wie groß ist die Chance, bei einem Dialysepatienten im fortgeschrittenen Stadium tatsächlich einen Effekt zu sehen? Also, ich kann es mir bei jemandem vorstellen, der gerade an die Dialyse kommt. Aber wie ist es, wenn er längere Zeit schon dort ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Sie müssen das Grundproblem der Dialysepatienten sehen. Hier werden extrem heterogene Patienten zusammengewürfelt. Genauso könnten Sie eine Studie bei Autofahrern machen. Da finden Sie auch alles vom 18-Jährigen bis zum 80-Jährigen hinter dem Steuer. Genau dieses Problem haben Sie mit Dialysepatienten. Problem 1: Sie haben eine extrem heterogene Population mit ganz unterschiedlichem Risikoprofil. – Problem 2: Wenn Sie Patienten nehmen, die im Schnitt schon fünf Jahre an der Dialyse sind, dann haben Sie schon eine erheblich positive Auswahl. Das sind die Überlebenden, die es geschafft haben, fünf Jahre überhaupt zu überleben. Damit haben Sie automatisch „gesündere Patienten“ in der Studie. Dennoch haben diese Patienten zu 80, 90 Prozent kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, und sei es nur eine Hypertonie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Fraass.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Erstens möchte ich ergänzen, dass ohne Zweifel diese Heterogenität besteht, dass wir aber, was Dialyse Vintage, also Zeit an der Dialyse, und andere prädiktive Einflussparameter angeht, ein vergleichbares Bild in der Head-to-Head-Studie haben. Zweitens möchten wir nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir bewusst auch angesichts der Prämisse des vergleichbaren oder des gleichen Wirkortes, nämlich des Calcium-Sensing-Rezeptors, darauf zurückgegriffen haben, dass eine Non-Inferiorität, wie sie als Endpunkt in dieser Studie gelagert war, auch an dem Parathormon zu beurteilen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Die beiden Fragen, die ich eingangs hinsichtlich der Auftitration und einer Anpassung alle zwei bzw. vier Wochen gestellt hatte,

haben wir ja doch mehrfach von vorne nach hinten und von hinten nach vorne beleuchtet. Aber ich hatte auch die Studiendauer von 26 Wochen genannt; das war einer der wesentlichen Kritikpunkte des IQWiG. – Herr Floege, Frau Martin, vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie Sie das sehen: Ist es adäquat, bei einer chronischen Erkrankung, über die wir hier reden, auf einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen zu gehen, oder hätte man sich das länger vorstellen können oder sogar wünschen müssen?

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Wenn ich jetzt von meiner Praxis ausgehe, dann sehe ich den Patienten mit dem sHPT und fange an zu behandeln. Dafür habe ich verschiedene Möglichkeiten: Ich habe Phosphatbinder, die ich einsetzen kann; ich habe Cinacalcet. Von dem Titrationsmechanismus her, von dem ich bereits gesprochen habe – ich fange an, erhöhe nach vier Wochen die Dosis, gehe weiter, kontrolliere wieder nach vier Wochen –, reicht die Zeit aus. Wenn ich mit 30 Milligramm Cinacalcet aktuell angefangen habe, dann bin ich nach vier Wochen bei dem Schritt, da ich überprüfe, wie mein Parathormon liegt, weil es ja das ist, was ich jetzt erst einmal beurteile. Wenn ich den sHPT behandle, dann gehe ich auf 60, dann gehe ich auf 90, und da bin ich gerade einmal am Ende der achten Woche, und dann kann ich gucken. Aber wie gesagt, nach meiner Erfahrung kann man nicht sehr viel höher gehen. Aber selbst, wenn man auf 120 gehen könnte, dann sind es noch einmal vier Wochen.

Diese Dauer der Studie ist für den Praxisalltag vollkommen ausreichend; denn alles andere, die Herz-Kreislauf-mäßigen Aspekte, kann ich später beurteilen. Aber um erst einmal zu sehen, ob ein Präparat wirkt und wohin ich mit dem Parathormon komme, ist das ausreichend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Floege.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Sie haben ja nur zwei Extremvarianten, einmal eine biochemisch getriebene Endpunktstudie und dann die „klinische Endpunktstudie“. Für die biochemische gilt, genau wie Frau Martin es sagt: Was Sie nach 26 Wochen nicht erreichen, erreichen Sie nicht. Das ist schon längst in der Steady-State-Phase. Für eine klinische endpunktgetriebene Studie müssten Sie diesen riesigen Dreijahresaufwand treiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatten wir ja eben.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Hinzu käme das Problem der Vergleichssubstanz. Das heißt, Sie müssten irrsinnige Patientenzahlen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Rodewyk, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Rodewyk:** Jetzt meine Frage: Wenn man sich das Ergebnis Ihrer Untersuchung anguckt, so schaffen Sie eine Parathormonsenkung mit beidem. Nach Ihren Ausführungen hätte man ja erwarten müssen, dass die Patienten, die das Medikament parenteral bekommen haben, jetzt glücklich und zufrieden sind und sehr viel weniger Nebenwirkungen haben. In Ihrer Studie kommt das aber nicht so wirklich heraus. Liegt das daran, dass sie sowieso mit Übelkeit und Erbrechen zu tun haben, weil das eine Urämieproblematik ist? Es wäre zu überlegen, ob die orale Unverträglichkeit eines solchen Medikaments ein Grund ist, um zu sagen, die Tablette funktioniert zwar, aber sie hat viele Nebenwirkungen. Aber genau

das kommt in Ihrer Studie gar nicht heraus. Sie haben keinen großen Unterschied, was die Übelkeit angeht, was gastrointestinale Verträglichkeit und was Lebensqualität des Patienten angeht. Das ist zumindest erstaunlich, und das würde ich gerne verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Martin und dann der pU, bitte.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Ich habe auch erst gedacht, dass das so ist, muss ich sagen. Aber wenn man es sich genau anguckt, dann ist es ja so, dass man sagt: Wir haben gleiche Nebenwirkungen von zwei Präparaten. Wir haben das Cinacalcet, und wir haben das neue Präparat bei gleicher Nebenwirkung, haben aber bei gleicher Nebenwirkung eine deutliche Senkung, eine bessere Senkung des Parathormons erreicht. Die gleiche Nebenwirkungsrate, wenn man das sich anschaut, hat trotzdem eine bessere Senkung, und das ist schon ein Riesenvorteil, weil man wahrscheinlich, wenn man den Zielbereich und den Ausgangspunkt anguckt, von dem aus man startet, jetzt mit weniger Nebenwirkungen eine bessere Senkung bekommt. Also, ich habe am Anfang auch gedacht: Ist das so? Aber in meinen Augen ist auch das Ergebnis, was man jetzt sieht, schon ein Fortschritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Um vielleicht noch die Urämie zu kommentieren: Wenn Sie einen Dialysepatienten haben, der urämisch erbricht, haben Sie ihn schlecht behandelt. Das darf er nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Floege bezüglich der Studiendauer. Wir hatten ja jetzt sehr auf die Wirksamkeit fokussiert. Würden Sie sagen, dass für die langfristigen Nebenwirkungen auch eine Studiendauer von 26 Wochen ausreichend ist? Wir haben da Herzinsuffizienz als mögliches Signal gesehen.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Ja, das ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ausreichend. Wir wissen aus der EVOLVE-Studie, dass sich zum Beispiel die wesentlichen Nebenwirkungen wie Übelkeit sehr rasch manifestieren. Die andere wesentliche und auch genuine Nebenwirkung Hypokalzämie tritt ebenfalls ganz früh auf; das sind die ersten zwölf Wochen.

In der Head-to-Head-Studie war ein völlig überraschendes Herzinsuffizienzsignal: scheinbar mehr Herzinsuffizienz im Etelcalcetidarm als im Cinacalcetarm. Wenn man sich aber alle anderen Studien dieser Welt anschaut, dann sticht die Head-to-Head-Studie dadurch heraus, dass im Cinacalcetarm deutlich weniger Herzinsuffizienz als erwartet da war, ungefähr Faktor 5 zu wenig. Es ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein statistischer Zufall, dass zufällig in der Cinacalcetgruppe in der Head-to-Head-Studie sehr wenige Herzinsuffizienzereignisse aufgetreten sind oder – und das ist das Bedeutsame – so codiert worden sind. Herzinsuffizienz beim Dialysepatienten zu codieren oder festzustellen ist ein Albtraum, selbst für Kardiologen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Zwei Punkte möchte ich auch noch anmerken. Es ist tatsächlich so, dass wir nicht nur diese 26 Wochen haben, sondern wir haben daneben ja tatsächlich Extensionsstudien, die genau die Effekte von Etelcalcetid im Schnitt jetzt auch

schon über zweieinhalb Jahre nachverfolgt haben. Da sieht man überhaupt keine sicherheitsrelevanten Signale und auch keine Wirksamkeitseinbußen. Das heißt, diese Daten liegen auch schon vor. Sie wurden jetzt hier natürlich nicht in Gänze vorgestellt, weil das eben keine Head-to-Head-Daten sind. Aber bezüglich der Sicherheit braucht man diese auch nicht, um da wirklich auf der sicheren Seite zu sein. Zusätzlich ist es so, dass zwei Studien versus Placebo durchgeführt wurden, und dort hat man auch bezüglich der Herzinsuffizienten keinen Nachteil für Etelcalcetid, also versus Placebo; das betone ich noch einmal. Das heißt, auch da hat sich kein Signal ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine Nachfrage zur PTH-Senkung. Wir haben ja eben gehört, dass es darum geht, ossäre und kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden. Nun war dies ja hier in der Studie der primäre Endpunkt. Sie, Frau Martin, hatten gesagt, dass es dann auch ausreichend ist, um die Wirksamkeit zu zeigen, wobei Wirksamkeit und Nutzen nicht unbedingt das Gleiche sind oder Zusatznutzen nicht das Gleiche ist. Könnten Sie vielleicht noch einmal erläutern, wo der direkte patientenrelevante Nutzen der PTH-Senkung in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Martin, bitte.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Der Zusatznutzen der Parathormonsenkung in Bezug auf Mortalität? – Nein. Das wollten Sie jetzt nicht? Ich habe Sie bestimmt falsch verstanden.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Also, in der Nutzenbewertung geht es ja darum, einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu zeigen. Meine Frage zielt darauf ab, wo der Vorteil in einer größeren Senkung des PTH in Bezug auf diese Endpunkte liegt.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Dass das Parathormon gesenkt werden soll, stellen wir jetzt nicht infrage?

(Herr Dr. Vervölgyi schüttelt den Kopf)

– Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dem Grunde nach nicht. Die Frage ist nur, was das für eine Bewandnis hat, bezogen auf die drei Endpunktkategorien, die Herr Vervölgyi genannt hat, weil wir manchmal sehr filigran zwischen Laborwerten, die sich in irgendeiner Form positiv beeinflussen, unterscheiden. Nur ist die Verbesserung eines Laborwertes an sich für uns nicht immer ein Wert per se, sondern er sollte sich mittel- oder langfristig in einer positiven Beeinflussung eines patientenrelevanten Endpunktes aus den drei Kategorien manifestieren, die Herr Vervölgyi benannt hat.

**Frau Martin (Dialyse Zwickau):** Für mich als niedergelassener Nephrologe ist es natürlich erst einmal so, dass ich mich nach den Leitlinien richte und sage, Zielbereiche sind logischerweise anzustreben. Aber etwas ist für mich eben ein ganz wichtiger Punkt: Was bringt mir speziell dieses Präparat in Bezug auf die Lebensqualität unserer Patienten? Das eine ist, dass ich sage: Parathormon muss herunter, muss in den Zielbereich; viele Studien

haben gezeigt, dass es etwas mit den Knochen und mit Herz-Kreislauf-System zu tun hat. Aber was hat es mit Lebensqualität zu tun?

Ich frage jetzt einfach einmal hier in den Raum: Hat jemand schon einmal Durst verspürt? Hat jemand schon mal Durst verspürt, darf ich das einfach mal so fragen? – Also, ich habe es verspürt, und ich gehe davon aus, Sie auch. Meine Aufgabe ist es, mich zum Beispiel jeden Tag mit dem Thema Durst auseinanderzusetzen, jeden Tag. Wenn ich Durst habe, nehme ich solch eine Flasche, setze sie an und trinke.

Wenn ich früh Visite mache, dann heißt es: Haben Sie schon einmal meine Tabletten gesehen? Da diskutiere ich darum, dass vielleicht eine Blutdrucktablette mehr genommen werden muss. Ich habe das jetzt einmal mitgebracht.

(Die Rednerin hält einen durchsichtigen, mit Tabletten gefüllten Plastikbeutel hoch.)

Das sind Tabletten einer Patientin – das sind 27 Stück –, 65 Jahre alt, seit acht Jahren an der Dialyse, null Urinausscheidung, null. Null Urinausscheidung! Ich weiß nicht, ob jeder weiß, was das bedeutet. Das ist eine Trinkmenge von 700 Millilitern pro Tag, die der Patient trinken darf. Diese Tabletten werden eingenommen, die erste 30 Minuten vor dem Frühstück, die nächste zum Essen, welche werden nach dem Essen genommen, die letzte abends vor dem Schlafengehen. Das sind ungefähr sechs verschiedene Zeiten, zu denen man trinken muss.

Ich diskutiere wegen jeder einzelnen Tablette, die zusätzlich genommen werden soll, und da spielt es gar keine Rolle, was das ist, sondern es geht einfach darum: Die Patienten können nichts trinken oder können nicht viel trinken. Alles, was wir dort sparen können, ist wichtig. Wenn wir bei einem Präparat, das eine Bedeutung für das Herz-Kreislauf-System und für den Knochen hat, erreichen können, dass es der Patient auch wirklich nimmt, dass wir es i.v. geben können – – Wir können es i.v. auch viel besser steuern. Das hat ja auch etwas damit zu tun, was wir vorhin gehört haben: Wir erhöhen teilweise Dosen, nicht deshalb, weil sie nicht wirken, sondern weil der Patient die Tablette nicht genommen hat und wir es nicht wissen. Das hat für mich an dieser Stelle etwas mit Lebensqualität zu tun. Dass ich das Parathormon besser senken kann, ist das eine, weil ich es gut steuern kann. Aber dass ich alleine diese einzige Tablette sparen kann, das ist für mich extrem wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Floege. – Dann Frau Bickel.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Vielleicht noch eine Ergänzung. Punkt eins: Frau Martin hat ja das komplexe Tablettenregime schon angeführt. Wir haben es bei dieser Patientenpopulation mit einem ganz hohen Prozentsatz von demenziellen Prozessen zu tun. Das heißt, meine Patienten bekommen das in der Regel gar nicht hin; das ist eine Illusion. Sobald der Patient Übelkeit verspürt, nimmt er das Medikament erst recht nicht, und es gibt die bemerkenswerte Beobachtung, dass, wenn sie unter Cinalcalcet Übelkeit haben, dies dann unter Etelcacetid nicht auftreten muss, und das ist wieder ein anderer Patient. Das heißt, es gibt noch nicht einmal einen Eins-zu-eins-Bezug, sodass man das bei einem Patienten, der Übelkeit hat, auch quasi als Rescue-Therapie sehen kann.

Punkt zwei zur Ergänzung. Es gibt eine Eins-zu-eins-Korrelation zwischen fortlaufend hohem und steigendem Parathormonspiegel und Parathyreoidektomien. Das wäre der „kleinste Nutzen“, den ich klinisch immer zeigen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, dazu?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, kurze Nachfrage. Wenn ich das so höre, dann scheint es ja so zu sein, dass die Vermeidung dieser einen Tablette ein Riesengewinn an Lebensqualität ist oder sein soll. Das müsste sich eigentlich relativ leicht in den Studien zeigen lassen. Gibt es da irgendwie Bestrebungen von AMGEN, das tatsächlich zu untersuchen, indem man kein Double-Dummy-Design wählt, sondern ein anderes, das wirklich die i.v.-Gabe gegen die Tablettengabe testet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (AMGEN):** Wir hatten ja auch in der Stellungnahme noch eine Publikation zu einer Patientenpräferenzstudie eingereicht. In dieser Patientenpräferenzstudie kam heraus, dass 75 Prozent der Patienten eine i.v.-Gabe gegenüber einer Tablette wöchentlich oder täglich präferieren, und das ist doch schon ein Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, vielleicht gerade eine Stellungnahme zu der Präferenzstudie. Meines Erachtens ist es ganz wichtig, bei Präferenzstudien zu beachten, dass tatsächlich alle relevanten Endpunkte aufgenommen werden. Bei dieser Studie werden verschiedene Endpunkte gar nicht erwähnt, wie zum Beispiel Mortalität oder auch kardiovaskuläre Ereignisse etc. Ich glaube, dass man mit der Interpretation dieser Präferenzstudie vorsichtig sein muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte. – Hat sich erledigt. Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Frage zurückkommen, die Sie, Herr Professor Hecken, und auch Sie, Herr Vervölgyi, gestellt hatten, inwieweit letzten Endes PTH in eine dieser drei Kategorien eingeordnet werden kann. Ich meine, was wir aus epidemiologischen Studien sicherlich wissen, ist, dass tatsächlich erhöhte PTH-Level auch wirklich eine kausale Beziehung zur Mortalität haben. Was wir auch aus der EVOLVE-Studie wissen, ist natürlich, dass wir sowohl bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse und als auch bezüglich der ossären Ereignisse tatsächlich ebenfalls einen Vorteil sehen, wenn die PTH-Werte gesenkt werden. Das heißt, wir gehen davon aus – wie gesagt, noch einmal, Relevanz PTH–: Wenn der Parameter selber nicht relevant wäre, würde man sicherlich den Patienten auch keinen operativen Eingriff zumuten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Herr Floege hat ja eben auch einen ganz konkreten Korrelationspunkt genannt.

Die spannende Frage, die sich hierbei für mich stellt, bezieht sich darauf, was eben von Frau Martin so in den Vordergrund gestellt wurde: Beide Wirkstoffe erreichen, so sage ich einmal, das gleiche Ziel. Ist jetzt hier der Vorteil der intravenösen Verabreichung ein so großer? Sie hatten die demenziellen Patienten angesprochen; Sie haben die Durst- oder Nicht-Durst-Problematik angesprochen. Die Absenkung, egal, ob das ein bisschen schneller geht oder ein bisschen länger dauert, die Annäherung an den Zielwert haben wir bei beiden Wirkstoffen. Der entscheidende Punkt ist eben: Welche Vorteile sind jetzt möglicherweise

aus einem etwas schnelleren Absinken bei Ihrem Wirkstoff zu ziehen, und welche Vorteile sind aus der intravenösen Darreichungsform zu ziehen?

Das war auch das, was Sie im Eingangsstatement gesagt haben. Es ist für mich relativ einfach nachvollziehbar: Wenn ich im Anschluss an eine Dialyse den Leuten das Präparat injizieren kann, dann ist die Baustelle zu, um es einmal ganz platt zu sagen, und dann habe ich keine Compliance-Probleme, dann brauche ich nicht zu überlegen: Hat er es genommen, hat er es nicht genommen? Damit ist das sicherlich einfacher handelbar. Die Frage ist: Ist daraus ein patientenrelevanter Nutzen, bezogen auf diese Endpunkte, abzuleiten? – Herr Fraass und dann noch einmal Herr Floege.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Ich möchte noch einmal zu der Fähigkeit, mit der Methodik einen Unterschied zu zeigen, Stellung nehmen. Es ist für die Patienten sehr bedeutend, wenn sie weniger Tabletten einnehmen müssen. Aber die Studienmethodik, das aufzuzeigen, was letztlich eine Tablette weniger an Lebensqualität ausmachen kann, ist schwierig. Was allerdings betrachtet werden muss, ist die Real-Life-Situation; denn unsere Ergebnisse in der Studie unterschätzen diesen Unterschied, weil in beiden Armen mit dem oralen Cinacalcet und dem Etelcalcetid ein sehr stringenter Algorithmus besteht. Das heißt, wir werden in dieser Studie eine solche Compliance vorfinden, wie wir sie in der Wirklichkeit mit Cinacalcet eben nicht vorfinden.

An dieser Stelle möchte ich noch einmal auf mein Ausgangsstatement zurückkommen. Die stete Suppression des Parathormons – das verlangt ja dieses Parathormon als Parameter – ist doch nur erzielbar, wenn ich das dauerhaft garantieren kann. Da gibt es eben mit einer oralen Therapie – es mag auch sein, dass wir das nicht exakt quantifizieren können – einen erheblichen kategorischen Vorteil, und zwar dadurch, dass der Nephrologe über sehr lange Zeiträume in dem Parameter monitoriert und die Kontrolle über die Einnahme des Medikamentes hat, nämlich an jeder Dialyse am Abhängen, am Ende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege und dann Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Sie haben eben gesagt, wir haben zwei Substanzen, die das PTH in gleicher Weise absenken, vielleicht das Etelcalcetid schneller. Der wesentliche Unterschied ist, dass Sie mit dem Cinacalcet das PTH um etwa 40, 50 Prozent senken, mit dem Etelcalcetid jedoch deutlich stärker. Das ist unabhängig in der Head-to-Head-Studie belegt worden und ganz unabhängig – ich glaube, das ist sehr wichtig – auch in Japan gefunden worden, eine deutlich stärkere Senkung des PTH, 70 Prozent, und damit einhergehend einer zweiten Substanz, die wir noch gar nicht diskutiert haben, die aber kausal verknüpft ist, nämlich des FGF 23, von dem wir heute wissen, dass es mit höchster Wahrscheinlichkeit die myokardialen Veränderungen beim Dialysepatienten steuert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine kurze Nachfrage zur PTH-Senkung. Wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, wird die PTH-Senkung angestrebt, um nachher kardiovaskuläre und ossäre Komplikationen zu vermeiden. Gibt es Untersuchungen, die die Validität der PTH-Senkung als Surrogatendpunkt für diese Ereignisse analysieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (AMGEN):** Das ist vielleicht hier noch ein ganz wesentlicher Punkt. Wenn wir uns die Qualitätssicherungsrichtlinien des G-BA anschauen, dann ist im Jahresbericht derzeit Folgendes festgehalten: Patientinnen und Patienten mit deutlich erhöhten PTH-Werten weisen häufig eine Hyperphosphatämie, eine weitere Komorbidität, auf; das wurde hier bereits bewertet. Das Mortalitätsrisiko ist sowohl bei deutlich nach oben als auch bei deutlich nach unten abweichenden Werten erhöht. Das kommt eben aus der Gesamtstudienlage und ist auch ein Schluss aus den Leitlinien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Diese Aussagen beziehen sich aber auf PTH als prädiktiven Biomarker. Das heißt: Habe ich mit hohen PTH-Werten ein höheres Risiko, diese Folgekomplikationen zu bekommen? Das macht aber keine Aussagen dazu, inwieweit es ein valides Surrogat ist, ob also dessen Senkung auch zu einer Senkung des Risikos führt. Das ist ja das, was ich wissen möchte, wenn ich mir einen Surrogatendpunkt anschau. Das, was Sie sagen, ist ein prädiktiver Biomarker, das heißt, hoher PTH-Wert gleich hohes Risiko; aber Senkung gleich Senkung ist damit nicht gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege, bitte.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Das war ja die zentrale Frage der EVOLVE-Studie. Die EVOLVE-Studie ist in der Intention To Treat inkonklusiv ausgegangen. Wenn man eine einzige Korrektur einfügt, nämlich die Imbalance des Patientenalters in den beiden Gruppen herauskorrigiert – ein Jahr Altersunterschied bedeutet bei Dialysepatienten einen gewaltigen Mortalitätsunterschied –, dann haben Sie einen klar belegten Nutzen der Cinacalcet-induzierten PTH-Senkung auf das Überleben, den härtesten Parameter, den wir überhaupt haben. Ich glaube, weiter können Sie nicht gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wenn man sich aber die EVOLVE-Studie und auch die Verläufe der PTH-Werte anguckt, so sieht man natürlich, weil das eine placebokontrollierte Studie ist, im Vergleich zu der Studie, die wir uns jetzt hier anschauen, nämlich der Studie Vergleich von Etelcalcetid gegen Cinacalcet, ganz andere Unterschiede. Die Frage ist halt: Kann man die Unterschiede, die man da sieht, auf die Situation übertragen, die wir hier haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Floege.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Jetzt gehen Sie natürlich noch einen Schritt weiter. Jetzt wollen Sie nicht nur sehen, dass PTH-Senkung das Überleben verbessert, sondern auch, dass mehr PTH-Senkung es noch besser macht. Das ist die gerade diskutierte schlicht nicht durchführbare Studie, für die ich 10.000 oder 20.000 Dialysepatienten bräuchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht habe ich es falsch verstanden, aber ich würde jetzt, damit wir es am Ende auch alle richtig verstehen, noch einmal versuchen zusammenzufassen, was wir eben über die große Studie gesagt haben: 200 Millionen versus Placebo, und wir haben am Ende mit relativ großen Patientenzahlen versus Placebo keinen in letzter Konsequenz wissenschaftlich durchschlagenden Beweis dafür gefunden, dass die hier in Rede stehende Absenkung eines Surrogatparameters dann am Ende auf Endpunkte

eine unmittelbare Relevanz hat. Oder habe ich Sie da falsch verstanden? Sie haben sich da ja sehr zurückhaltend geäußert.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Nein, nein. Sie haben völlig richtig verstanden, weil es eine komplexe Diskussion ist. Wenn Sie ein Hardcore-Statistiker sind, sagen Sie, Intention To Treat – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der bin ich nicht. Ich bin Jurist; damit überhaupt keine Missverständnisse aufkommen. Ich bin jenseits aller Bösgläubigkeit.

**Herr Prof. Dr. Floege (RWTH):** Also, der Hardliner sagt: Intention To Treat, kein signifikanter Unterschied; da mag ein Trend da sein, aber kein signifikanter Unterschied. Ich selber war an der Leitung dieser Studie beteiligt. Wir haben, ganz unerwartet, eine Baseline-Imbalance von einem Jahr. Die Cinacalcet-Patienten waren im Schnitt ein Jahr älter als die Placebo-Patienten. Ein Jahr Altersunterschied bei Dialysepatienten bedeutet 3 Prozent mehr Mortalität. Das versaut Ihnen, um es so zu sagen, jede Statistik. Wenn Sie diesen Altersunterschied herausnehmen, dann haben Sie eine hochsignifikante Reduktion der Mortalität.

Wir haben im Design der Studie einen gravierenden Fehler gemacht, einen 200-Millionen-Dollar-Fehler: Wir haben gesagt, wir korrigieren den Altersunterschied, nachdem wir den primären Endpunkt berichtet haben, nicht vorher. In der SHARP-Studie, ähnliche Größenordnungen bei CKD-Patienten, haben sie vorher korrigiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, das, was wir jetzt in der letzten Stunde hier diskutiert haben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen. Wer macht das? – Herr Michailov, bitte schön.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank noch einmal auch für die heutige Diskussion. Ich meine, wir haben heute sehr viele Themen diskutiert, auch sehr wichtige Themen. Ich hoffe, wir waren in der Lage, tatsächlich noch einmal darzustellen, dass nach unserer Einschätzung die Studie absolut valide durchgeführt wurde. Wir haben sowohl bei der Titration als auch bei der Studiendauer sehr valide Kriterien gewählt und haben tatsächlich eine überlegende PTH-Senkung zeigen können. Diese ist auch aufgrund der zum Beispiel mit EVOLVE dargestellten Evidenzlage aus unserer Sicht patientenrelevant. Tatsächlich ist es so, dass wir natürlich im Rahmen einer klinischen randomisierten Studie zum Beispiel den Therapietreuevorteil nicht unbedingt abwägen können; ihn gibt es aber. Mit Etelcalcetid haben Sie erstmalig die Möglichkeit, tatsächlich auch eine 100-prozentige Adherence zu erreichen, die sich sicherlich auch noch einmal in bessere Outcomes übersetzt. Das ist etwas, wovon wir überzeugt sind.

Vielen Dank noch einmal für die Diskussion. Wir hoffen, dass Sie positiv entscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt hier zum Beantworten von Fragen und zur Diskussion zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt hier erörtert worden ist. – Danke schön, dass Sie da waren. Damit ist diese mündliche Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Etelcalcetide**

Stand: November 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Etelcalcetide

[Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Parathyreoidektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etelcalcetide	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> [...] ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI). [...] kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann.
Cinacalcet H05BX01 Mimpara®	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Mimpara kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann (siehe Abschnitt 5.1). (FI Mimpara®; Stand: Juli 2014)
Paricalcitol H05BX02 Paricalcitol-ratiopharm®	Paricalcitol-ratiopharm® wird zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus in Verbindung mit chronischer Niereninsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadien 3 und 4 und bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CKD Stadium 5) unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse angewendet. (FI Paricalcitol-ratiopharm®; Stand: Mai 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Etelcalcetide:</a> .....	4
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	4
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	5
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a> .....	6
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	7
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	12
<a href="#">Leitlinien</a> .....	21
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	22
<a href="#">Primärstudien</a> .....	22
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	23
<a href="#">Literatur:</a> .....	25

### Indikation für die Recherche bei Etelcalcetide:

[...] ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI).

[...] kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „sekundären Hyperparathyreoidismus“ und „Hypokalzämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 184 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden für das 2. Screening 35 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

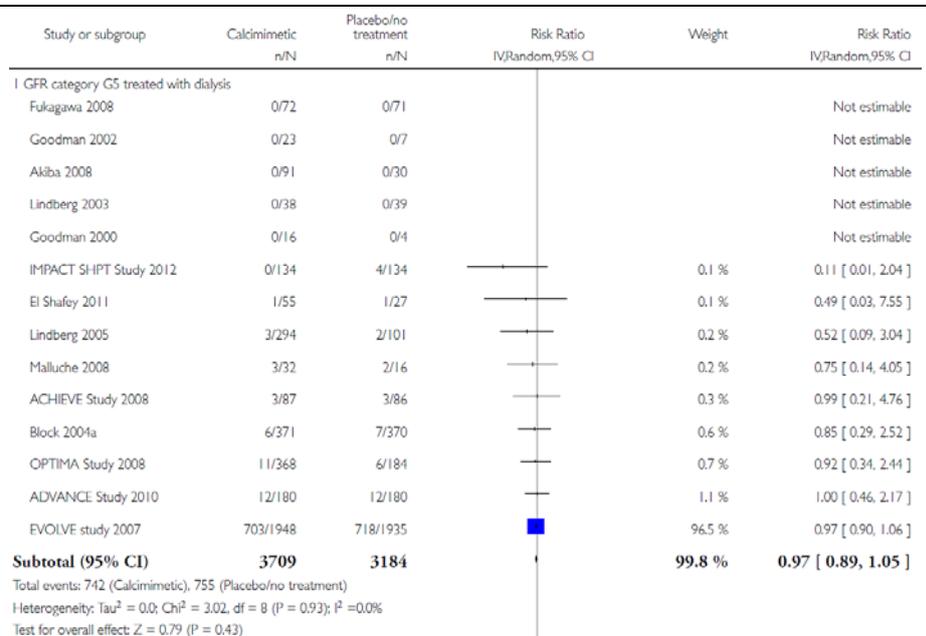
ALP	Alkaline phosphatase
AR	Absolute risk
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Ca	Calcium
Ca x P	Calcium-Phosphorus product
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular filtration rate
GIN	Guidelines International Network
iPTH	Intact parathormone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MD	Mean difference
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
P	Phosphorus
PTH	Parathormone
SHPT	Secondary hyperparathyroidism
SPTX	Subtotal parathyroidectomy
TRIP	Turn Research into Practice Database
TPTX + AT	Total parathyroidectomy with autotransplantation
WHO	World Health Organization

## **IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse**

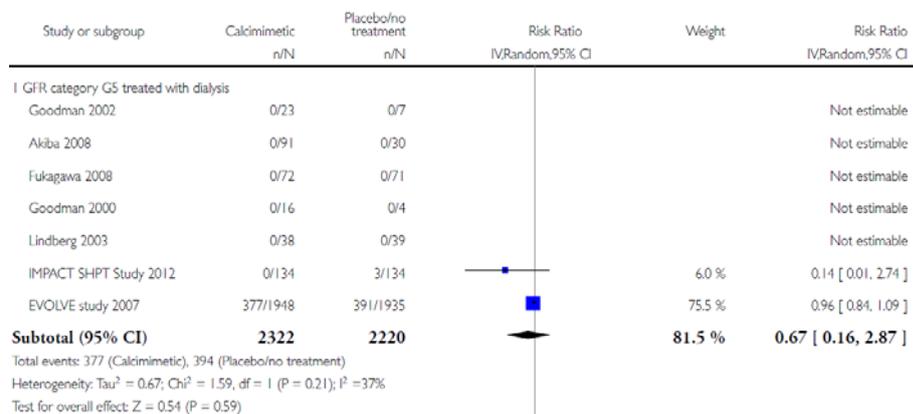
Durch die Recherche wurden keine relevanten IQWiG Berichte oder G-BA Beschlüsse identifiziert.

## Cochrane Reviews

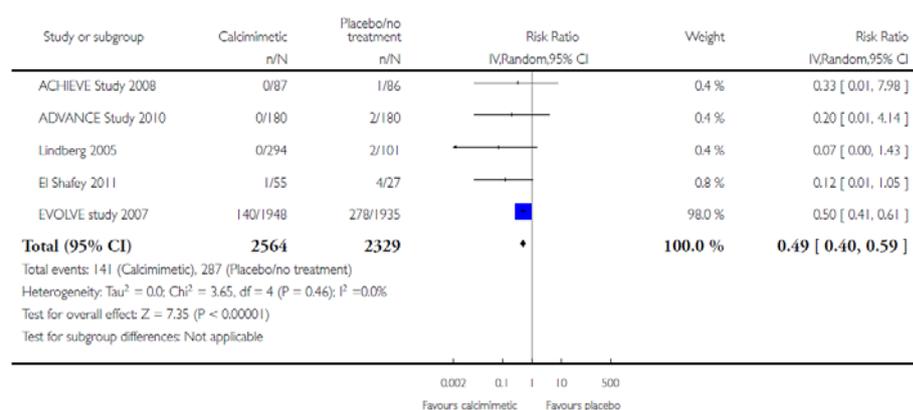
<p><b>Ballinger AE et al., 2014 [2].</b></p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the benefits and harms of cinacalcet on patient-level outcomes in adults with CKD.</p>
<p>Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients (Review)</p> <p>siehe auch: <b>Palmer SC et al., 2013 [6].</b></p> <p>Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>2. Methodik</p> <p><i>Population</i> Patients with CKD of any severity and elevated serum parathyroid levels; stratified analyses comprising adults with GFR category G5 treated with dialysis</p> <p><i>Intervention / Komparator</i> Any calcimimetic agent (e.g. cinacalcet HCl (AMG-073, Sensipar®), NPS R-467 or NPS R-568) vs. placebo or standard therapy or both</p> <p><i>Endpunkt</i> Primary outcomes All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Parathyroidectomy, Fractures, Adverse events Secondary outcomes At least 30% decrease in serum PTH level, Fractures, Mixed uraemic osteodystrophy, Bone histomorphometry, End of treatment PTH levels (any measure), End of treatment serum calcium concentrations (mg/dL), End of treatment serum phosphorous concentrations (mg/dL), End of treatment calcium x phosphorous product (mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>)</p> <p><i>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</i> EMBASE and the Cochrane Renal Group's Specialised Register (to 7 February 2013); Cochrane Renal Group's Specialised Register contains studies identified from the following sources: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE OVID SP, Handsearching of renal-related journals &amp; the proceedings of major renal conferences, EMBASE OVID SP, selected renal-journals, International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal &amp; ClinicalTrials.gov.</p> <p><i>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</i> 18 studies (7446 patients)</p> <p><i>Qualitätsbewertung der Studien:</i> Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <i>Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 1 All-cause mortality</i></p>



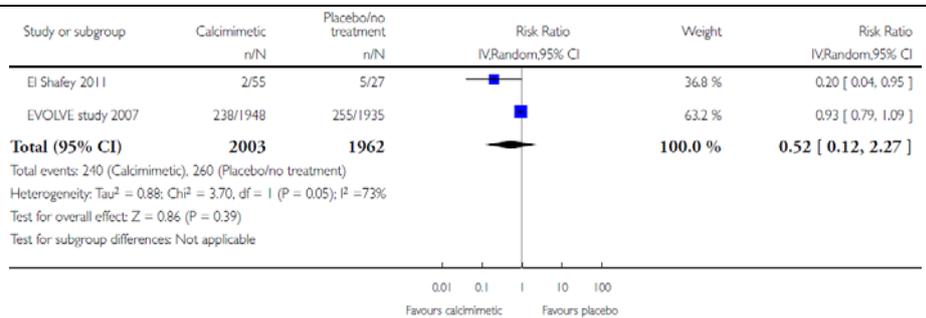
### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 2 Cardiovascular mortality



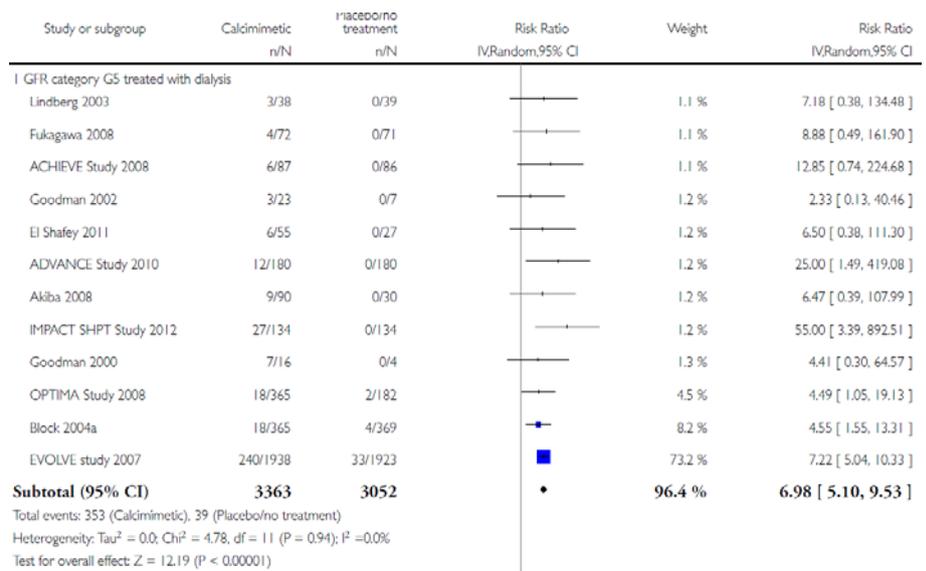
### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 3 Parathyroidectomy



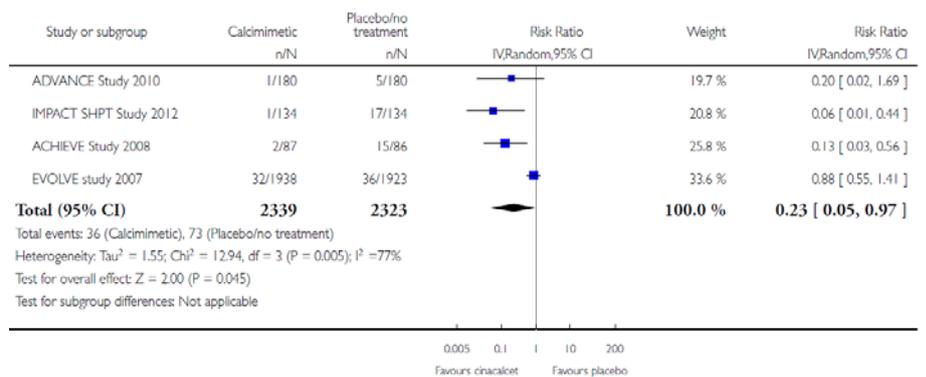
### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 4 Fractures



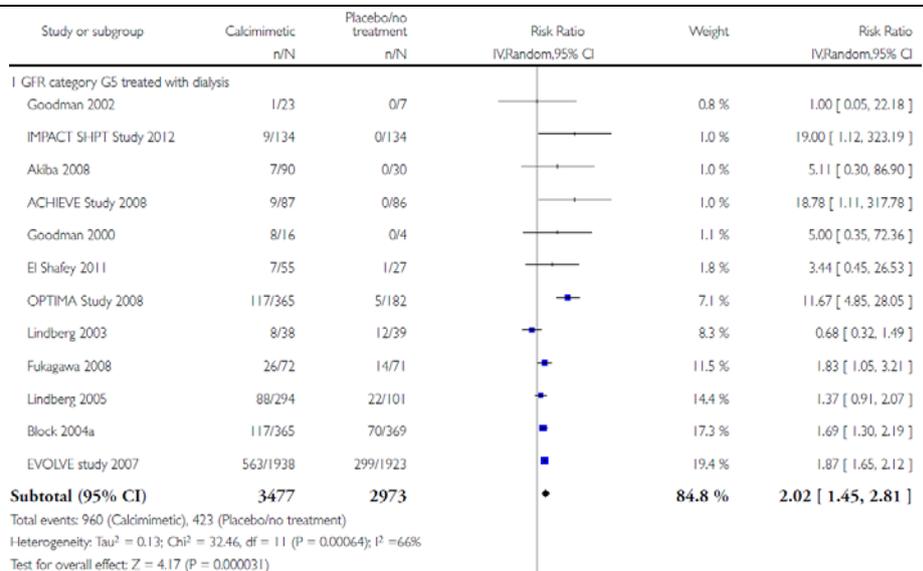
### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 5 Hypocalcaemia



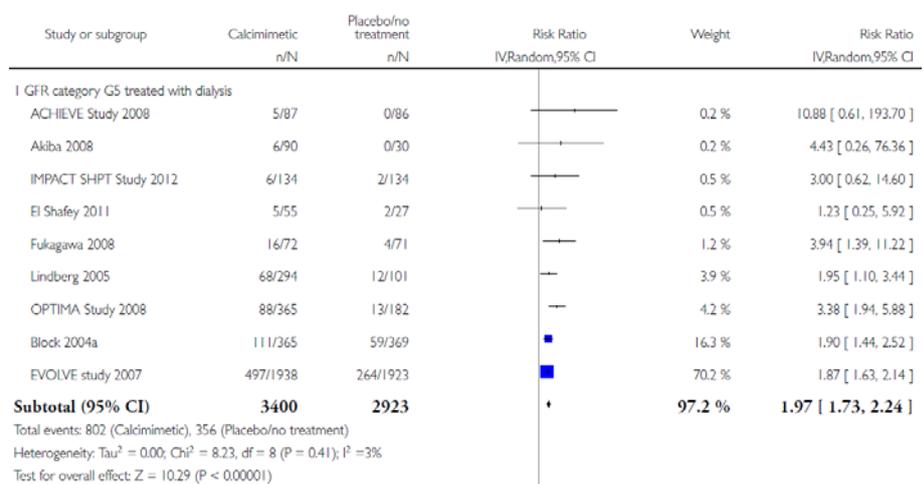
### Outcome 6 Hypercalcaemia



### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 7 Nausea



### Calcimimetics versus placebo/no treatment, Outcome 8 Vomiting



### Other adverse events

- Cinacalcet consistently increased diarrhoea in the available studies (8 studies, 5639 participants): RR 1.15, 95% CI 1.02 to 1.29; I<sup>2</sup> = 0%. Two of the studies included only patients not on dialysis.
- Cinacalcet had uncertain effects on abdominal pain (4 studies, 831 participants): RR 1.62, 95% CI 0.55 to 4.82 with significant heterogeneity in the treatment effect estimates of contributing studies (P = 0.02, I<sup>2</sup> = 70%)
- Cinacalcet had uncertain effects on the risk of upper respiratory tract infection (4 studies, 1856 participants): RR 0.95, 95% CI 0.39 to 2.33 with statistically significant heterogeneity in estimated treatment effects between studies (P = 0.002, I<sup>2</sup> = 80%)
- Cinacalcet had uncertain effects on asthenia (2 studies, 790 participants): RR 1.54, 95% CI 0.26 to 8.98 with statistically significant heterogeneity in the estimated treatment effects in available studies (P = 0.04, I<sup>2</sup> = 77%). One of the studies included only patients not on dialysis.
- Cinacalcet increased muscle weakness (4 studies, 589 participants): RR 1.78, 95% CI 1.00 to 3.14; I<sup>2</sup> = 0% without heterogeneity in treatment effects. Two of the studies included only

patients not on dialysis.

- Cinacalcet had uncertain effects on dyspnoea (Analysis 1.1 (2 studies, 250 participants): RR 1.02, 95% CI 0.49 to 2.12;  $I^2 = 0\%$  without heterogeneity in treatment effects.
- Cinacalcet had uncertain effects on headache (3 studies, 1115 participants): RR 1.11, 95% CI 0.65 to 1.91;  $I^2 = 25\%$  without significant heterogeneity in treatment effects.

#### *End of treatment serum PTH*

Cinacalcet lowered serum PTH levels (7 studies, 1935 participants): MD -280.39 pg/mL, 95% CI -326.84 to -235.94 with moderate heterogeneity in the analysis ( $P = 0.16$ ,  $I^2 = 34\%$ ). Two of the studies included only patients not on dialysis.

#### *End of treatment serum calcium*

Cinacalcet lowered end of treatment serum calcium levels (7 study, 1556 participants): MD -0.87 mg/dL, 95% CI -0.96 to -0.77;  $I^2 = 18\%$  without significant heterogeneity in the analysis.

#### *End of treatment serum phosphorous*

Cinacalcet had little or no effect on end of treatment serum phosphorous levels (8 studies, 2300 participants): MD -0.23 mg/dL, 95% CI -0.58 to 0.12 with marked heterogeneity in treatment effects between studies ( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 88\%$ ). One of the studies included only patients not on dialysis.

#### *End of treatment serum calcium by phosphorous product*

Cinacalcet significantly lowered the serum calcium by phosphorous product (Analysis 1.19 (8 studies, 2395 participants): MD -5.25mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, 95% CI -9.16 to -1.34 with marked heterogeneity in treatment effects between studies ( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 91\%$ ). One of the studies included only patients not on dialysis.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Routine cinacalcet therapy reduced the need for parathyroidectomy in adults treated with dialysis and elevated PTH levels but does not improve all-cause or cardiovascular mortality. Cinacalcet increases risks of nausea, vomiting and hypocalcaemia, suggesting harms may outweigh benefits in this population.

#### 5. Hinweise durch FB Med

Sofern für einzelne Outcomes Studien mit Patienten, die nicht der Population im Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen wurden, wurde dies vermerkt.

## Systematische Reviews

**Zhang Q et al., 2012 [7].**

**Effects and Safety of Calcimimetics in End Stage Renal Disease Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis**

### 1. Fragestellung

We performed a meta-analysis to determine the effect and safety of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism (SHPT) patients receiving dialysis.

### 2. Methodik

#### Population

Adult dialysis patients with SHPT

#### Intervention / Komparator

calcimimetic agents vs. placebo or conventional care

#### Endpunkte

all-cause mortality, all adverse events, hypocalcemia, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, upper respiratory tract infection, and headache;

values for intact PTH (iPTH), serum calcium level, serum phosphorus and calcium phosphorus product levels, bone alkaline phosphatase, osteocalcin and tartrate-resistant acid phosphatase

#### Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)

MEDLINE (January 1990 to February 2012) and EMBASE (January 1990 to February 2012); abstracts of conference proceedings of the American Society of Nephrology (ASN) between 1996 and 2011

#### Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

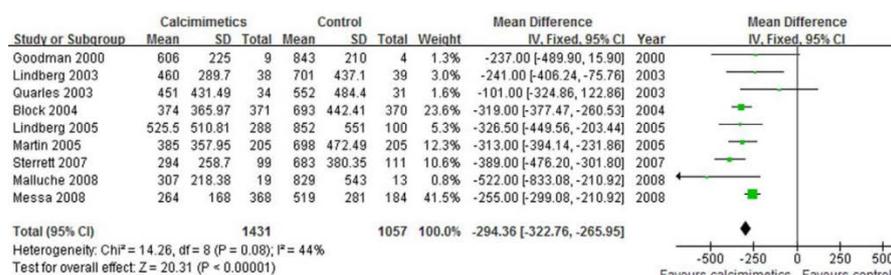
15 trials (3387 patients)

#### Qualitätsbewertung der Studien:

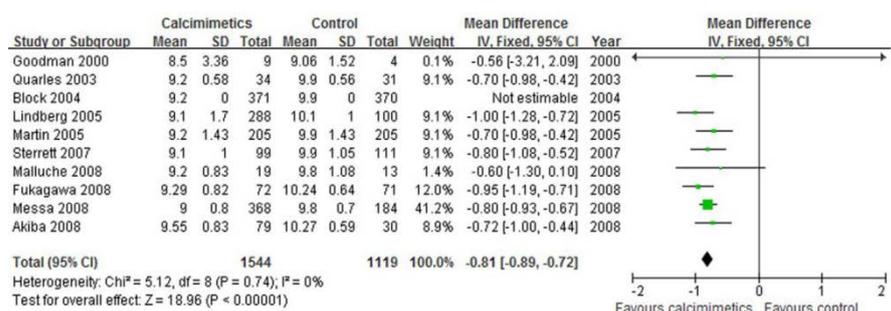
Jadad score

### 3. Ergebnisdarstellung

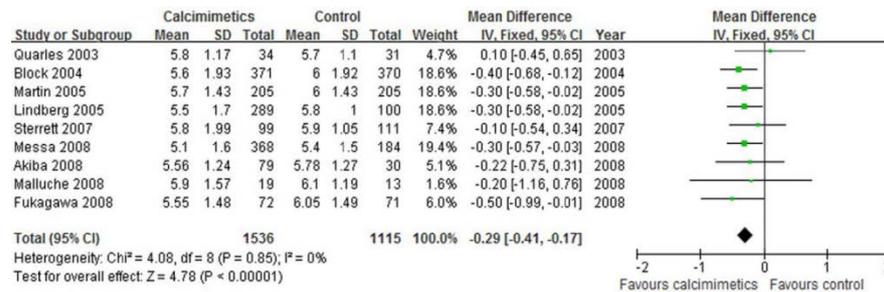
#### Forest plot of iPTH of patients treated with calcimimetics and control therapy



#### Forest plot of serum calcium of patients treated with calcimimetics and control therapy



*Forest plot of serum phosphate of patients treated with calcimimetics and control therapy*



*Effect of calcimimetics and control therapy on patient-level outcomes (All-cause mortality, all adverse events, hypocalcemia, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, upper respiratory tract infection and headache)*

	Fixed-effects Model		Random-effects Model		Heterogeneity	
	OR (95%CI)	P value	OR(95%CI)	P value	P value	I <sup>2</sup> (%)
All adverse events	1.43 (1.14, 1.80)	0.002	1.30 (0.78, 2.18)	0.320	<0.001	74%
All-cause mortality	0.86 (0.46, 1.60)	0.630	0.86 (0.46, 1.60)	0.630	0.980	0%
Hypocalcemia	2.46 (1.58, 3.82)	<0.001	2.45 (1.11, 5.41)	0.030	0.190	32%
Nausea	2.45 (1.29, 4.66)	0.006	2.53 (2.01, 3.18)	<0.001	<0.001	79%
Vomiting	2.78 (2.14, 3.62)	<0.001	2.73 (2.07, 3.60)	<0.001	0.400	3%
Diarrhea	1.51 (1.04, 2.20)	0.030	1.49 (1.01, 2.22)	0.050	0.370	4%
Dyspnea	1.97 (0.87, 4.45)	0.100	1.93 (0.85, 4.40)	0.120	0.530	0%
Upper respiratory tract infection	1.79 (1.20, 2.66)	0.004	1.79 (1.20, 2.67)	0.004	0.480	0%
Headache	1.62 (0.97, 2.72)	0.070	1.60 (0.95, 2.69)	0.080	0.720	0%

*Quality appraisal*

All 15 trials included statements regarding randomization, including seven trials that described the detailed methods used for randomization. Thus, all trials were scored as 1 or 2 based on the randomization criteria. 12 trials that reported adequate withdrawals and drop-outs were scored as 1, while the other 3 trials were scored as 0. Twelve trials that reported an appropriate binding method were scored as 1–2, while the other three trials were open-label and were scored as 0.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Calcimimetic treatment effectively improved biochemical parameters of SHPT patients receiving dialysis without increasing all-cause mortality and all adverse events.

**Li D et al., 2013 [5].**

The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary

1. Fragestellung

The purpose of this meta-analysis is to identify available randomized controlled trials, and evaluate the effect and safety of cinacalcet on SHPT-associated bone and mineral metabolism disorders in dialysis patients.

2. Methodik

*Population*

patients age ≥ 18 years, mean Ca ≥ 8.4 mg/dl, mean plasma PTH ≥ 300 pg/ml, receiving maintenance dialysis ≥ 3 months

*Intervention / Komparator*

Cinacalcet vs. placebo

*Endpoint*

hyperparathyroidism: a meta-analysis

Proportion of patients achieving target levels of PTH, Ca, P, Ca x P, PTH + Ca x P recommended by KDOQI

*Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)*

Pubmed, Sciencedirect and the Cochrane library from the inception to August 1, 2011

*Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*

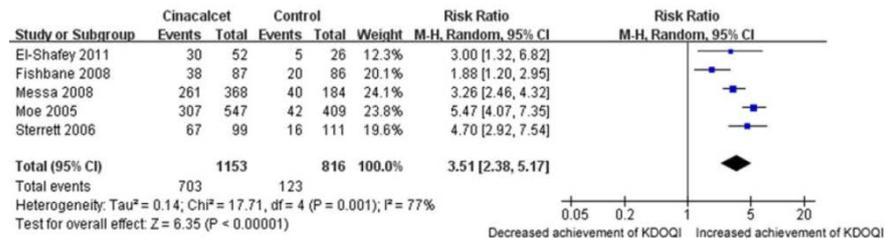
6 studies (2,548 patients)

*Qualitätsbewertung der Studien:*

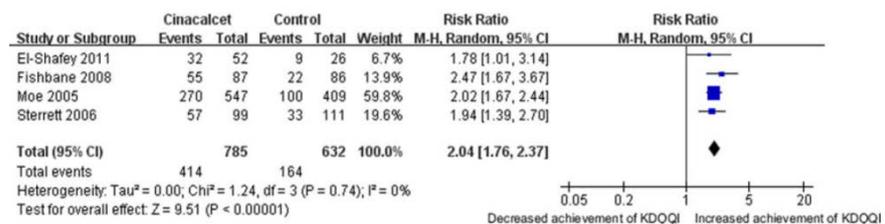
Jadad score

### 3. Ergebnisdarstellung

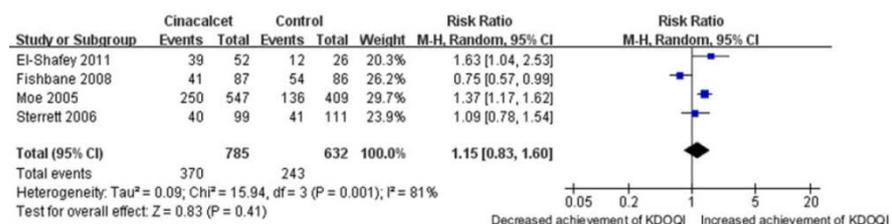
*Proportion of patients in cinacalcet group achievement the KDOQI targets for PTH compared with placebo at the end of treatment*



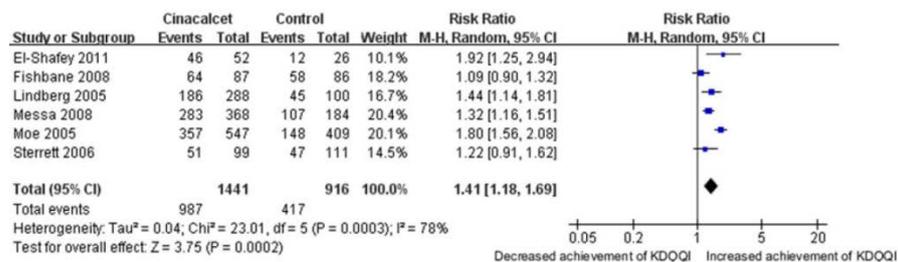
*Proportion of patients in cinacalcet group achievement the KDOQI targets for Ca compared with placebo at the end of treatment*



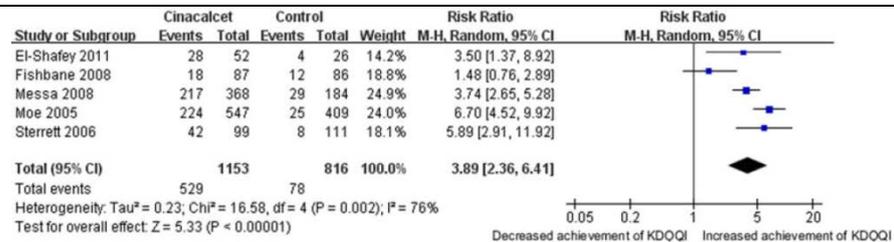
*Proportion of patients in cinacalcet group achievement the KDOQI targets for P compared with placebo at the end of treatment*



*Proportion of patients in cinacalcet group achievement the KDOQI targets for Ca x P compared with placebo at the end of treatment*



*Proportion of patients in cinacalcet group achievement the KDOQI targets for PTH + Ca x P compared with placebo at the end of treatment*



**Safety analysis**

Cinacalcet at dose ranging from 30 to 180 mg per day was generally well tolerated by study subjects. The most common adverse events were nausea, vomiting, diarrhea, and hypocalcemia, which were reported more frequently in the cinacalcet group than in the control group.

Nausea 28 % versus 13 %, I<sup>2</sup> = 81 %, RR = 2.96, 95 % CI (1.53–5.70);

Vomiting 23 % versus 10 %, I<sup>2</sup> = 27 %, RR = 2.21, 95 % CI (1.60–3.04);

Diarrhea 15 % versus 9 %, I<sup>2</sup> = 0 %, RR = 1.39, 95 % CI (1.00–1.92);

Hypocalcemia 7 % versus 2 %, I<sup>2</sup> = 0 %, RR = 3.53, 95 % CI (1.72–7.22)

**Critical appraisal**

Three studies were high-quality studies (Jadad score 4 or 5), and the other three were low-quality studies (Jadad score 2).

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Compared with conventional therapy, treatment with cinacalcet results in more patients achieving KDOQI targets and offers an effective and safety therapeutic option for controlling mineral and bone disorders in the dialysis patients with SHPT.

**5. Hinweise durch FB Med**

In den eingeschlossenen Studien wurden verschiedene Dosierungen verabreicht. Die dargestellten Charakteristika der einzelnen Studien enthalten allerdings keine Angaben zu den Dosierungen in den Studien.

**Abbasi M et al., 2010 [1].**

End-stage renal disease

**1. Fragestellung**

We conducted a systematic review and aimed to answer the following clinical questions: What are the effects of different doses for peritoneal dialysis? What are the effects of different doses and membrane fluxes for haemodialysis? What are the effects of interventions aimed at preventing secondary complications?

**2. Methodik**

*Population*

Patients with end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism on dialysis

*Intervention / Komparator*

	<p>Cinacalcet compared with placebo</p> <p><i>Endpunkt</i> Reaching a mean iPTH <math>\leq</math> 250 pg/mL; calcium-phosphorus homeostasis; adverse events</p> <p><i>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</i> Medline, Embase, The Cochrane Library, and other important databases up to October 2009</p> <p><i>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</i> 3 studies</p> <p><i>Qualitätsbewertung der Studien:</i> GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Benefits:</i></p> <p>The first RCT compared cinacalcet versus placebo for 26 weeks (efficacy was measured from week 13 to week 26). It found that cinacalcet significantly improved control of secondary hyperparathyroidism compared with placebo (multicentre, double-blind RCT; 741 adults with end-stage renal disease [ESRD] receiving maintenance haemodialysis; AR of reaching a mean intact parathyroid hormone [PTH] level of 250 pg/mL or less: 160/371 [43%] with cinacalcet v 19/370 [5%] with placebo; P less than 0.001). It also found that cinacalcet improved calcium–phosphorus homeostasis compared with placebo (% change in mean serum calcium: <math>-6.8\%</math> with cinacalcet v <math>+0.4\%</math> with placebo; P less than 0.001; % change in mean serum phosphorus: <math>-8.4\%</math> with cinacalcet v <math>+0.2\%</math> with placebo; P less than 0.001). Mean doses of phosphate binders and vitamin D sterols did not significantly differ between the two groups at 26 weeks (figures not reported).</p> <p>The second RCT also compared cinacalcet versus placebo for 26 weeks (efficacy was measured from week 18 to week 26). It found that cinacalcet significantly improved control of secondary hyperparathyroidism compared with placebo (multicentre, double-blind RCT; 395 adults with ESRD receiving maintenance haemodialysis and peritoneal dialysis; AR of reaching a mean intact PTH level of 250 pg/mL or less: 111/288 [39%] with cinacalcet v 7/100 [7%] with placebo; P less than 0.001). It also found that cinacalcet improved calcium–phosphorus homeostasis compared with placebo (% change in mean serum calcium: <math>-6.5\%</math> with cinacalcet v <math>+0.9\%</math> with placebo; P less than 0.001; % change in mean serum phosphorus: <math>-7.2\%</math> with cinacalcet v <math>-2.2\%</math> with placebo; P = 0.039).</p> <p>The third RCT (144 adults with prevalent ESRD receiving maintenance haemodialysis 3 times weekly) compared cinacalcet versus placebo for 14 weeks. It found that cinacalcet significantly improved control of secondary hyperparathyroidism compared with placebo (proportion of people with mean intact PTH level of 250 pg/mL or less: 37/72 [51%] with cinacalcet v 2/71 [2%] with</p>

placebo; P less than 0.001). At the end of the study period, it found that cinacalcet improved calcium– phosphorus homeostasis compared with placebo (mean corrected serum calcium concentration: 9.3 mg/dL with cinacalcet v 10.2 mg/dL with placebo; P less than 0.001; mean phosphorus concentration: 5.6 mg/dL with cinacalcet v 6.1 mg/dL with placebo; P = 0.042).

*Harms:*

The first RCT found that adverse effects were common, and occurred at a similar frequency with cinacalcet and with placebo (proportion of people experiencing at least 1 adverse event: 333/365 [91%] with cinacalcet v 346/369 [94%] with placebo; P = 0.21). Nausea, vomiting, and hypocalcaemia (serum calcium less than 7.5 mg/dL) occurred significantly more frequently with cinacalcet compared with placebo (nausea: 32% with cinacalcet v 19% with placebo; P less than 0.001; vomiting: 30% with cinacalcet v 16% with placebo; P less than 0.001; hypocalcaemia: 5% with cinacalcet v less than 1% with placebo; P less than 0.001). Conversely, hypotension and upper respiratory tract infection occurred significantly less frequently in people receiving cinacalcet compared with placebo (hypotension: 6% with cinacalcet v 12% with placebo; P = 0.014; upper respiratory tract infection: 7% with cinacalcet v 13% with placebo; P = 0.007).

The second RCT reported a higher incidence of gastrointestinal adverse effects in people receiving cinacalcet compared with placebo (nausea: 30% with cinacalcet v 22% with placebo; vomiting: 23% with cinacalcet v 12% with placebo; diarrhoea: 24% with cinacalcet v 19% with placebo; significance not assessed for any outcome). Hypocalcaemia (serum calcium less than 7.5 mg/dL) was more common with cinacalcet over 26 weeks than with placebo (hypocalcaemia: 5% with cinacalcet v less than 1% with placebo; significance not assessed). The third RCT also found that adverse effects were common, and that they occurred at a similar frequency with cinacalcet and with placebo (proportion of people experiencing at least 1 adverse event: 70/72 [97%] with cinacalcet v 67/71 [94%] with placebo; significance not assessed).

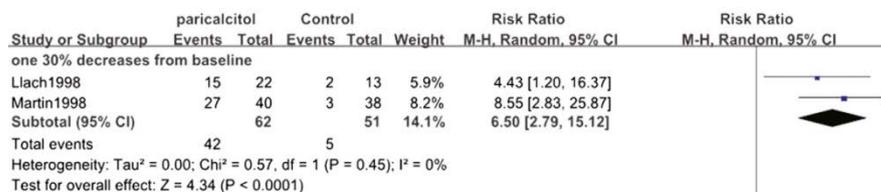
Nausea, vomiting, and "stomach discomfort" occurred more often with cinacalcet than with placebo (nausea: 36% with cinacalcet v 20% with placebo; vomiting: 22% with cinacalcet v 6% with placebo; "stomach discomfort": 25% with cinacalcet v 11% with placebo; absolute numbers and significance not reported for any comparison). Two people treated with cinacalcet withdrew owing to adverse events (pneumonia and gastrointestinal haemorrhage). Overall, the RCT reported six events involving significant reductions in serum calcium concentrations with cinacalcet compared with none with placebo. These events were successfully managed by increasing calcium salt intake, vitamin D intake, or

	<p>both. The RCT reported that mean QTc prolongation was more common in the cinacalcet group (28 events with cinacalcet v 0 events with placebo; significance not reported), and that it was considered to be related to reduction in serum calcium concentrations; however, no difference in incident cardiac events was observed between the groups.</p> <p><i>Critical appraisal</i></p> <p><i>GRADE level: high</i></p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Compared with placebo Cinacalcet is more effective at improving control of secondary hyperparathyroidism and at improving calcium–phosphorus homeostasis in people with end-stage renal disease receiving maintenance haemodialysis or peritoneal haemodialysis (high-quality evidence).</p> <p>5. Hinweise durch FB Med Weitere untersuchte Fragestellungen, die nicht das relevante Anwendungsgebiet betreffen, wurden nicht dargestellt.</p>
<p><b>Cheng J et al., 2012 [4].</b></p> <p>Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung To systematically evaluate the efficacy and safety of paricalcitol for CKD, we conducted a meta-analysis of the published randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>2. Methodik</p> <p><i>Population</i> patients with stage 2–5 CKD</p> <p><i>Intervention / Komparator</i> Comparison of paricalcitol agents (any dose, type) with placebo/no treatment</p> <p><i>Endpunkt</i> (1) number of patients whose PTH was reduced by at least 30% from the maximum baseline at the end of treatment, (2) number of patients who had a reduction in proteinuria (defined as having at least a 10% decrease in proteinuria at the end of treatment), (3) number of patients with hypercalcemia (defined by serum Ca levels &gt; 11.0 mg/dl), (4) serum phosphorus levels at the end of treatment, and (5) treatment-related adverse events</p> <p><i>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</i> MEDLINE (1966–2010) and Embase (1988–2010); the Cochrane Controlled Trials Register (CCTR-Specialized Renal Registry) available on compact disc was also searched; abstracts presented at the American Society of Nephrology, National Kidney Foundation, European Dialysis and Transplant Association, and World Congress of Nephrology meetings from 2005 to 2010 were searched for additional unpublished data.</p> <p><i>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten:</i> relevant: 4 studies (230 patients)</p> <p><i>Qualitätsbewertung der Studien:</i></p>

### Jadad Score

#### 3. Ergebnisdarstellung

*Comparison of paricalcitol versus controls on number of patients with reduction in parathyroid hormone*



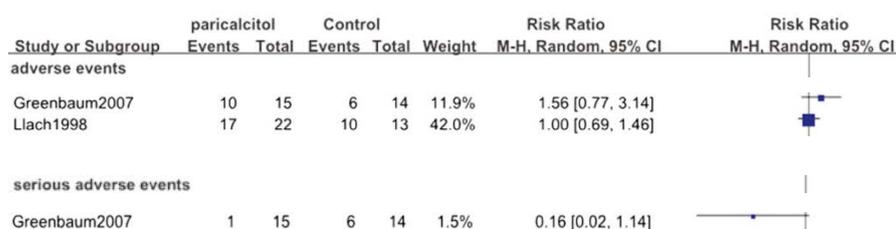
two consecutive 30% decreases from baseline



*Comparison of paricalcitol versus controls on number of patients with reduction in hypercalcemia*



*Comparison of paricalcitol versus controls on number of patients with adverse events and serious adverse events*



*Critical appraisal (sum of Jadad score)*

Martin et al.: 3

Llach et al.: 3

Greenbaum et al.: 4

Ross et al.: 4

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

We confirm that paricalcitol suppresses iPTH and lowers proteinuria in patients with stage 2–5 CKD without an increased risk of adverse events. A trend toward increased hypercalcemia did not reach statistical significance, but may be clinically relevant. A randomized trial is needed to determine if paricalcitol affects the development of ESRD or mortality.

#### 5. Hinweise durch FB Med

Es wurden Studien eingeschlossen, die nicht die relevante Population umfassen. In der Synopse wurden jedoch nur die Ergebnisse der Studien dargestellt, die dialysepflichtige Patienten mit einem iPTH > 300 pg/mL eingeschlossen haben.

**Chen J et al., 2015 [3].**

Comparison

#### 1. Fragestellung

We undertook a meta-analysis of studies comparing subtotal parathyroidectomy (SPTX) and total parathyroidectomy with autotransplantation (TPTX + AT) in patients with CKD and secondary HPT.

Between Subtotal Parathyroidectomy and Total Parathyroidectomy with Auto-transplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis

## 2. Methodik

### Population

Patients with medically uncontrollable secondary HPT due to chronic renal failure

### Intervention / Komparator

Comparison of SPTX vs. TPTX + AT

### Endpunkt

Primary outcome

HPT recurrence rate

Secondary outcomes

Changes in the serum levels of calcium, PTH, ALP, and phosphate

### Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)

Medline, Cochrane, EMBASE, and Google Scholar databases for studies published through April 10, 2014

### Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

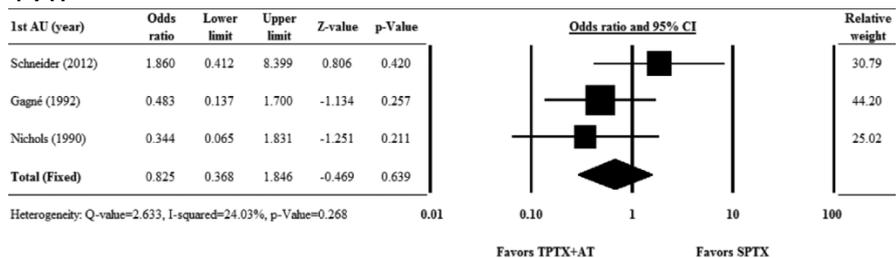
5 studies (778 patients)

### Qualitätsbewertung der Studien:

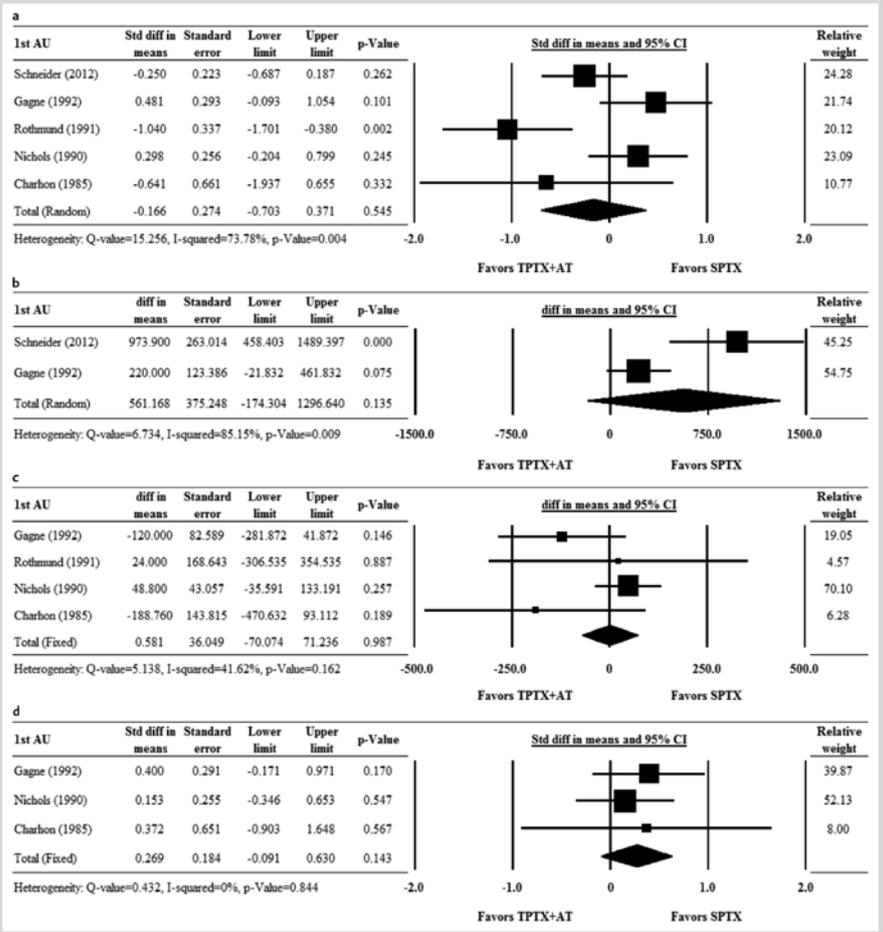
Newcastle-Ottawa Scale

## 3. Ergebnisdarstellung

### Rate of HPT recurrence in patients who underwent SPTX or TPTX + AT



Forest plot showing changes in plasma biochemistry levels in patients who underwent SPTX or TPTX + AT treatment. a calcium level, b parathyroid hormone level, c ALP level, and d phosphate level



**Critical appraisal**

Es wurden 4 retrospektive Studien und ein RCT eingeschlossen. Drei der retrospektiven Studien erzielten einen Score von 8 Punkten und eine Studie erzielte einen Score von 7 Punkten auf der Newcastle-Ottawa-Scale.

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Our findings indicate that SPTX and TPTX + AT are equally successful in preventing recurrent HPT and improving secondary HPT. We therefore, conclude that the choice of procedure can be left to the surgeons.

**5. Hinweise durch FB Med**

Es wurden nur Studien eingeschlossen, die Patienten mit medikamentös unkontrollierbarem sekundären Hyperparathyreoidismus analysierten. Vier der fünf eingeschlossenen Studien hatten ein retrospektives Design.

**Leitlinien**

Durch die Recherche wurden keine relevanten Leitlinien identifiziert.

## **Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

Durch die Recherche wurden keine relevanten Dokumente anderer Organisationen identifiziert.

## **Primärstudien**

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht in Auftrag gegeben.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 19.10.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Secondary] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Hypocalcemia] explode all trees
#3	hyperparathyro*:ti,ab,kw or hyperparathyreo*:ti,ab,kw
#4	"secondary":ti,ab,kw
#5	#3 and #4
#6	hypocalcemi*:ti,ab,kw or hypocalcaemi*:ti,ab,kw
#7	#1 or #2 or #5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2010 to 2015

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 19.10.2015

#	Suchfrage
#1	Hyperparathyroidism, Secondary[MeSH Terms]
#2	(hyperparathyro*[Title/Abstract] OR hyperparathyreo*[Title/Abstract]) AND (secondary[Title/Abstract])
#3	hypocalcemia[MeSH Terms]
#4	hypocalcemi*[Title/Abstract] OR hypocalcaemi*[Title/Abstract]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#7	(#5) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
#8	#6 OR #7
#9	(#8) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/19"[PDAT])
#10	#N NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.10.2015

#	Suchfrage
#1	Hyperparathyroidism, Secondary[MeSH Terms]
#2	(hyperparathyro*[Title/Abstract] OR hyperparathyreo*[Title/Abstract]) AND (secondary[Title/Abstract])
#3	hypocalcemia[MeSH Terms]
#4	hypocalcemi*[Title/Abstract] OR hypocalcaemi*[Title/Abstract]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
#7	(#6) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/00"[PDAT])

## Literatur:

1. **Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN.** End-stage renal disease. Clin Evidence 2010; <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/2002/overview.html>, Zugriff am 20.10.2015.
2. **Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF.** Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2014; 12 CD006254.
3. **Chen J, Zhou QY, Wang JD.** Comparison Between Subtotal Parathyroidectomy and Total Parathyroidectomy with Autotransplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis. Horm Metab Res 2015; 47 (9): 643-51.
4. **Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J.** Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7 (3): 391-400.
5. **Li D, Shao L, Zhou H, Jiang W, Zhang W, Xu Y.** The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. Endocrine 2013; 43 (1): 68-77.
6. **Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, Covic A, Strippoli GF.** Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med 2013; 10 (4): e1001436.
7. **Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, Hao C, Chen J.** Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. PLoS One 2012; 7 (10): e48070.