

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etelcalcetid (Parsabiv[®])

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Unterschiede Etelcalcetid und Cinacalcet im Überblick	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Regelkreis der Calcium-Phosphat-Homöostase.....	8
Abbildung 2: Wirkweisen der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei der Behandlung des sHPTs.....	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung zum Wirkmechanismus von Etelcalcetid in den Zellen der Nebenschilddrüsen.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca	Calcium
CaSR	Calciumsensitiver Rezeptor (calcium sensing receptor)
cCa x P	Calcium-Phosphat-Produkt
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CYP	Cytochrom P450
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (fibroblast growth factor 23)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
i.v.	Intravenös
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
P	Phosphat
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Etelcalcetid
Handelsname:	Parsabiv®
ATC-Code:	H05BX04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12361393	EU/1/16/1142/003	2,5 mg	12 Durchstechflaschen à 0,5 ml
12361430	EU/1/16/1142/007	5 mg	12 Durchstechflaschen à 1 ml
12361482	EU/1/16/1142/011	10 mg	12 Durchstechflaschen à 2 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Beschreibung des Anwendungsgebietes

Der sHPT ist Teil der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, der als Komplikation einer chronischen, progredienten Nierenerkrankung auftritt und unbehandelt zu schwerwiegenden kardiovaskulären und ossären Folgeerscheinungen sowie disseminierten Gewebeerkrankungen führt (Cunningham 2011; Goodman 2008; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Saliba 2009; Zerbi 2008).

Die Störung des Mineral- und Knochenhaushalts bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist ein vielfältiger, progredienter und maladaptiver Prozess.

Etelcalcetid (Parsabiv[®]) wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (Amgen GmbH 2016a).

Regelkreis des Mineral- und Knochenhaushalts

Die **Calcium-Phosphat-Homöostase** ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Körperzellfunktionen. Dieses Gleichgewicht wird in einem **Stoffwechselregelkreis** über ein fein abgestimmtes Zusammenspiel verschiedener Organe, insbesondere Nieren, Magen-Darmtrakt (Intestinum), Nebenschilddrüsen und Knochen, reguliert. Dabei nehmen die Hormone Vitamin D, Parathormon (PTH) und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) Schlüsselfunktionen ein.

Im Folgenden werden die wichtigsten Mechanismen dieses Regelkreises beschrieben.

Vitamin D

Vitamin D₃ wird unter Sonneneinstrahlung in der Haut gebildet und in der Leber zu 25(OH)Vitamin D₃ hydroxiliert. Die physiologisch aktive Form 1,25(OH)₂Vitamin D₃ (Calcitriol) wird vor allem in den Nieren gebildet. Calcitriol stimuliert die Produktion der zur Resorption von Calcium und Phosphat benötigten Transportproteine im **Intestinum**. Vitamin D

führt somit zu einer erhöhten Aufnahme von Calcium und Phosphat und nimmt dadurch eine essentielle Rolle in der Calcium-Phosphat-Homöostase ein (Cunningham 2011).

PTH

Bei kurzfristig erhöhtem Calciumbedarf wird vermehrt **PTH** von den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen produziert und freigesetzt. Dies wird über den calciumsensitiven Rezeptor (calcium sensing receptor, **CaSR**) reguliert. Sinkt der Serumcalciumspiegel, wird die PTH-Produktion angeregt. Steigt der Serumcalciumspiegel hingegen, wird die PTH-Produktion gemäßigt. Zur Erhöhung des Calciumspiegels, setzt PTH Calcium aus dem **Knochen** frei, zudem wird die Rückresorption von Calcium aus dem Primärharn erhöht und die Aktivierung von Vitamin D stimuliert (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009).

FGF-23

In Folge einer stark erhöhten **intestinalen** Aufnahme, in katabolen Phasen (d. h. Abbauprozesse überwiegen im Stoffwechsel gegenüber Aufbauprozessen) oder bei einer verminderten renalen Ausscheidung, kann es zu Phosphatüberschuss kommen. Damit die Calcium-Phosphat-Homöostase nicht ins Ungleichgewicht gerät, wird in der Folge vermehrt FGF-23 produziert. **FGF-23** ist ein phosphaturisches Hormon, das im Knochen gebildet wird. Es hemmt die Aktivierung von Vitamin D und fördert die Ausscheidung des Phosphats über die **Niere**. Insgesamt kommt es durch die FGF-23-Wirkung zur Reduktion der Phosphat- und Calciumspiegel (Cunningham 2011).

Wechselseitige Regulation

Diese Schlüsselhormone unterliegen einer wechselseitigen Regulation und führen so in einem intakten Stoffwechsel dazu, dass das Gleichgewicht in der Calcium-Phosphat-Homöostase bestehen kann. PTH fördert die Vitamin D₃-Aktivierung. Aktives Vitamin D₃ fördert die Sekretion von FGF-23 und hemmt die PTH-Produktion. FGF-23 hemmt sowohl die PTH-Produktion, als auch die Vitamin D₃-Aktivierung (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009). In Abbildung 1 wird dieses komplexe und feinregulierte Zusammenspiel dargestellt und verdeutlicht.

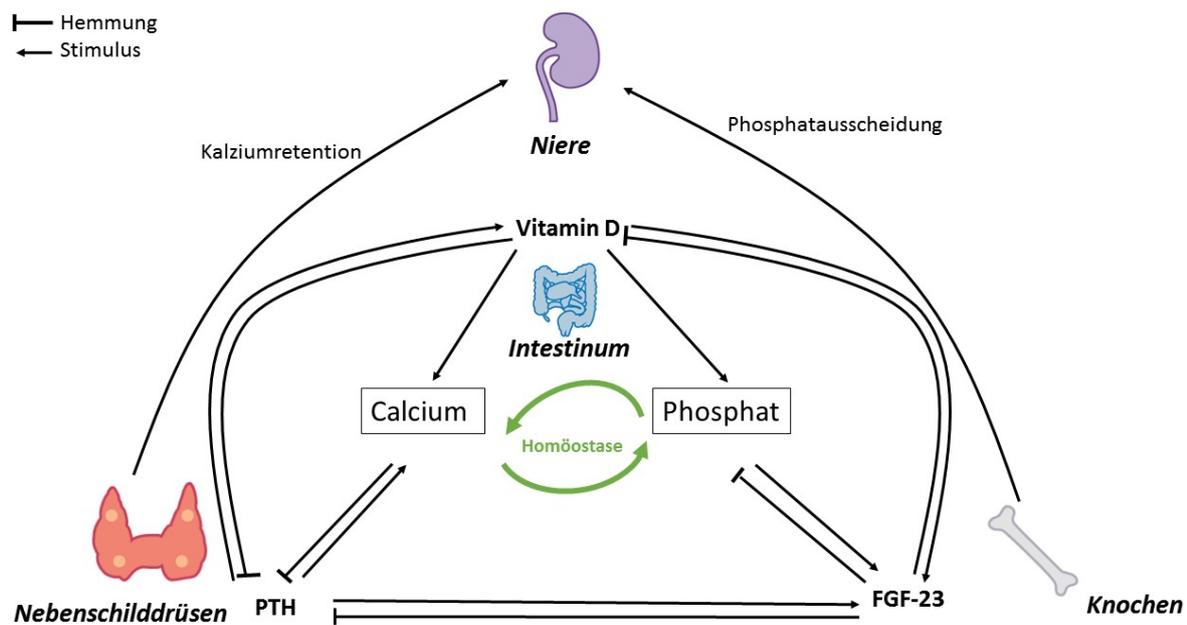


Abbildung 1: Regelkreis der Calcium-Phosphat-Homöostase

Quelle: adaptiert nach Hu 2013

Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei chronischer Nierenerkrankung und Hämodialysetherapie

Dauerhafte Dysregulationen im Calcium-Phosphat-Stoffwechselregelkreis können letztendlich zum Versagen der Homöostase führen. Die Ursache für eine Störung des Stoffwechselregelkreises ist oftmals eine abnehmende Nierenfunktion aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung. Eine reduzierte renale Phosphatausscheidung löst eine erhöhte FGF-23-Ausschüttung aus. FGF-23 hemmt dabei konsekutiv die Bildung von Calcitriol. Der Mangel an aktivem Vitamin D führt zu einer verminderten Calciumaufnahme aus dem Darm und reaktiv zu einer verstärkten Sekretion des PTHs, welches wiederum für eine Calciumfreisetzung aus dem Knochen sorgt (Cunningham 2011; Goodman 2008; Isakova 2011; Saliba 2009; Slatopolsky 1999).

Sofern eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von mehr als 20 ml/min aufrechterhalten wird, ist eine Hemmung der Phosphat-Rückresorption aufgrund der Wirkung von FGF-23 möglich. Anteilig wird so eine Hyperphosphatämie verhindert. Fällt infolgedessen der Calciumspiegel zu stark ab, wirkt PTH entgegen. Ein Anstieg von FGF-23 und PTH kann für eine bestimmte Zeit auch bei chronischer Nierenerkrankung zunächst die Calcium-Phosphat-Homöostase aufrechterhalten. Da die FGF-23 vermittelte Phosphatausscheidung im Laufe der progredienten chronischen Nierenerkrankung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr gewährleistet wird, kann die Calcium-Phosphat-Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden. Dies tritt spätestens bei terminaler Nierenerkrankung im dialysepflichtigem Stadium ein (Cunningham 2011; Goodman 2008; Isakova 2011; Saliba 2009; Slatopolsky 1999).

Da FGF-23 weiterhin stark erhöht bleibt, nimmt die Aktivierung von Vitamin D immer weiter ab. Der Calciumspiegel wird vermindert und gleichzeitig kommt es zu einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen und damit zu einer konstanten Überproduktion von PTH. Es entwickelt sich der **sHPT**. Diese Entwicklung führt unbehandelt letztlich zu **Hypertrophien und Hyperplasien der Nebenschilddrüsen** (Goodman 2008). Mit zunehmender Vergrößerung der Drüsen können diese „autonom“, d. h. unempfindlicher für Signale von außen werden. Dabei wird unabhängig von Rückkopplungssignalen PTH produziert. Ein autonomer sHPT ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Block 2004; Block 2010; Cunningham 2011; Floege 2011; Jehle 2013; Natoli 2013; Saliba 2009).

Klinisch äußert sich der sHPT zunächst u. a. durch Abgeschlagenheit, Juckreiz, Gelenk- und Knochenschmerzen, sowie Muskelschwäche, Myalgien und Stimmungsschwankungen (Chertow 2012; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Malindretos 2012; Zerbi 2008).

Permanent erhöhte PTH-Spiegel und damit verbundene unverhältnismäßig hohe ossäre Calciumausscheidungen führen zu einer hohen Umsatzrate der Knochensubstanz (high turnover bone). Unbehandelt, führt dies in der Regel zur Ausbildung einer **Osteitis fibrosa**. Hierbei wird aufgrund der starken Demineralisierung Knochensubstanz durch Bindegewebe ersetzt. Die Knochenintegrität nimmt ab und das Frakturrisiko steigt (Blayney 2008; DGfN 2016; Jadoul 2006; Saliba 2009).

Dialysepflichtige Patienten sind durch die Volumenschwankungen kardial stark belastet und aufgrund der extrakorporalen Blutwäsche dauerhaften Entzündungsreizen ausgesetzt. Das Risiko an Herz-Kreislaufkrankungen zu erkranken oder zu versterben, ist damit stark erhöht. Beim sHPT steigt das Calcium-Phosphat-Produkt ($cCa \times P$) an und es kommt zu disseminierten **Gewebeverkalkungen der vitalen Organstrukturen**, insbesondere von Aorta, Herzklappen, Gefäßen, Gelenken und weiteren Geweben. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung schreitet der Prozess der disseminierten Gewebeverkalkungen rapide fort und die betroffenen Strukturen versteifen. Häufig kommt es bei diesen Patienten zu koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmie oder Schlaganfall (Block 2000; Block 2010; Chertow 2012; Moe 2003; USRDS 2015; Zerbi 2008).

Behandlungsmöglichkeiten des sHPTs

Diätetische Maßnahmen

Die aktuellen Behandlungsleitlinien empfehlen bei Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung eine diätetische Phosphatrestriktion, um die Phosphatspiegel zu normalisieren (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Da Phosphat in vielen verarbeiteten Lebensmitteln als Stabilisator hinzugefügt wird, und die Menge an Phosphat in Grundnahrungsmitteln von Patienten schwer abzuschätzen ist, gestaltet sich eine diätetische Phosphatrestriktion schwierig. Zudem ist der Phosphatgehalt von Lebensmitteln in den häufigsten Fällen unzureichend gekennzeichnet (Hahn 2013). Luis et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Empfehlungen der Leitlinien zur diätetischen Phosphatrestriktion in der Regel

nicht ausreichen oder nicht eingehalten werden (Luis 2016). Dies macht eine ergänzende medikamentöse Therapie bei diesen Patienten unumgänglich (Toussaint 2011).

Phosphatbinder

Phosphatbinder sind eine Therapieoption zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung. Phosphatbinder reduzieren die intestinale Phosphataufnahme (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Im Stoffwechsel freigesetztes Phosphat kann unter dieser Behandlungsmöglichkeit allerdings nicht beeinflusst werden, weshalb bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung die Störung der Calcium-Phosphat-Homöostase nicht vollständig adressiert werden kann (Ketteler 2013).

Vitamin D-Präparate

Vitamin D-Präparate stellen eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung dar (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Da die Niere nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Vitamin D zu aktivieren, kommen häufig hochwirksame Vitamin D-Präparate bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zur Anwendung. Vitamin D-Präparate werden primär dazu eingesetzt, Hypokalzämien und damit indirekt dem sHPT entgegenzuwirken. Das einzig zugelassene Vitamin D-Präparat zur Behandlung des sHPTs bei chronischer Nierenerkrankung ist Paricalcitol (AbbVie 2015). Zusätzlich wird die Aufnahme von Phosphat erhöht. Dies ist vor allem bei bereits erhöhten Phosphatspiegel nachteilig und kann zu einem Anstieg des cCa x Ps führen, womit sich das Risiko für Gewebeverkalkungen erhöhen kann (Slatopolsky 2001; Thadhani 2012).

Calcimimetika

Calcimimetische Substanzen, wie **Cinacalcet** (Amgen GmbH 2016b) oder **Etelcalcetid** (Amgen GmbH 2016a), reduzieren den PTH-Spiegel bei gleichzeitiger Senkung der Calcium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel. Für betroffene Patienten stellen **Calcimimetika** die aktuell einzige verfügbare und zugelassene zielgerichtete Therapieoption dar, die es erlaubt, die in Folge der progredienten chronischen Nierenerkrankung auftretenden **Stoffwechselentgleisungen ganzheitlich** zu behandeln (Moe 2003). Beide Substanzen können als Monotherapie oder bei Bedarf als Teil eines therapeutischen Regimes, das Vitamin D-Präparate und/oder Phosphatbinder enthält, angewendet werden (G-BA 2015; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Abbildung 2 fasst die derzeit verfügbaren Therapieoptionen und deren Wirkweisen zusammen.

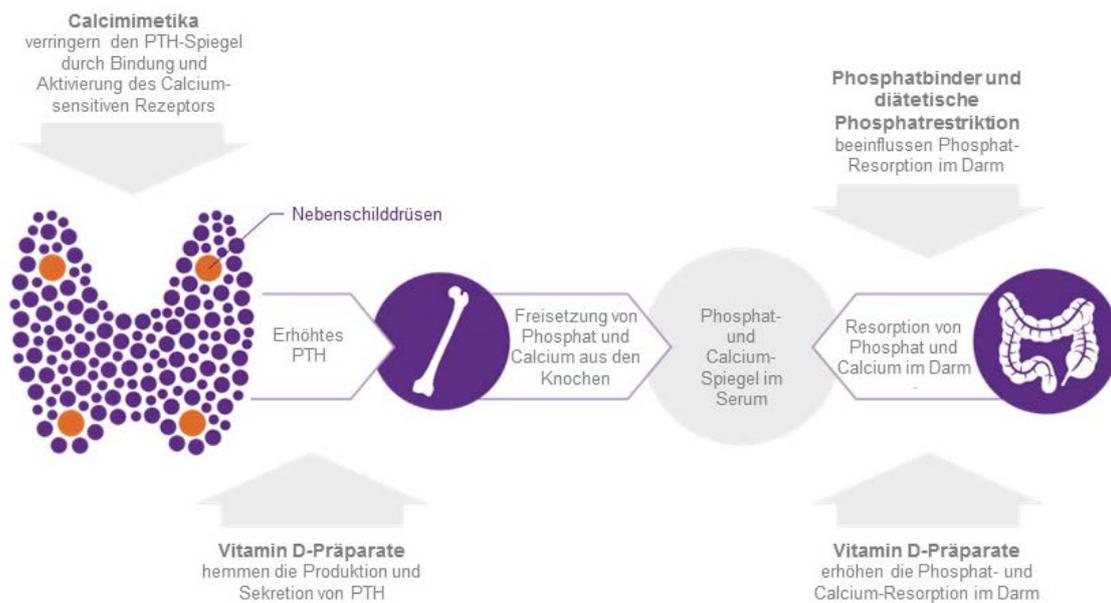


Abbildung 2: Wirkweisen der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei der Behandlung des sHPTs

PTH: Parathormon.

Quelle: Amgen GmbH 2017b, eigene Darstellung

Das Wirkprinzip von Etelcalcetid

Der CaSR auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüsen ist der Schlüsselregulator der PTH-Sekretion. Ist ausreichend Calcium im Blut vorhanden, wird nach Bindung von Calcium über den Rezeptor ein Signal zur Minderung der PTH-Sekretion vermittelt. Bei geringem Calciumspiegel bleibt dieses Signal aus und es kommt zur Erhöhung der PTH-Freisetzung (Amgen GmbH 2016a).

Etelcalcetid ist ein lang wirksames, synthetisches Peptid, das allosterisch an den CaSR bindet. Es gehört zur Substanzklasse der Calcimimetika. Calcimimetika suggerieren an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen einen erhöhten Calciumspiegel. Somit wird die intrazelluläre Signalkaskade, an deren Ende die Reduktion der PTH-Freisetzung aus der Zelle steht, eingeleitet. Die Reduktion des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Reduktion der Calcium-, Phosphat-, sowie FGF-23-Spiegel im Serum (Amgen GmbH 2016a; EMA 2016).

Etelcalcetid reduziert nach einer einzelnen i.v.-Anwendung von 5 mg den PTH-Spiegel im Serum innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung. Eine Reduktion des PTH-Spiegels korreliert mit den Plasmakonzentrationen von Etelcalcetid bei Hämodialysepatienten. Diese anhaltende Wirkung hat sich bei der in der Fachinformation empfohlenen dreimal wöchentlichen i.v.-Anwendung bestätigt (Amgen GmbH 2016a).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sowohl Etelcalcetid als auch Cinacalcet wirken allosterisch am CaSR. Sie ahmen die Wirkung des Calciums am CaSR nach. Dies führt dazu, dass die PTH-Produktion und -Sekretion reduziert wird. Cinacalcet ist eine niedermolekulare Verbindung, die an der Transmembrandomäne des CaSRs bindet. Im Gegensatz dazu bindet Etelcalcetid, ein synthetisches Peptid, an der extrazellulären Domäne. Abbildung 3 stellt die molekularen Wirkmechanismen beider Calcimimetika dar.

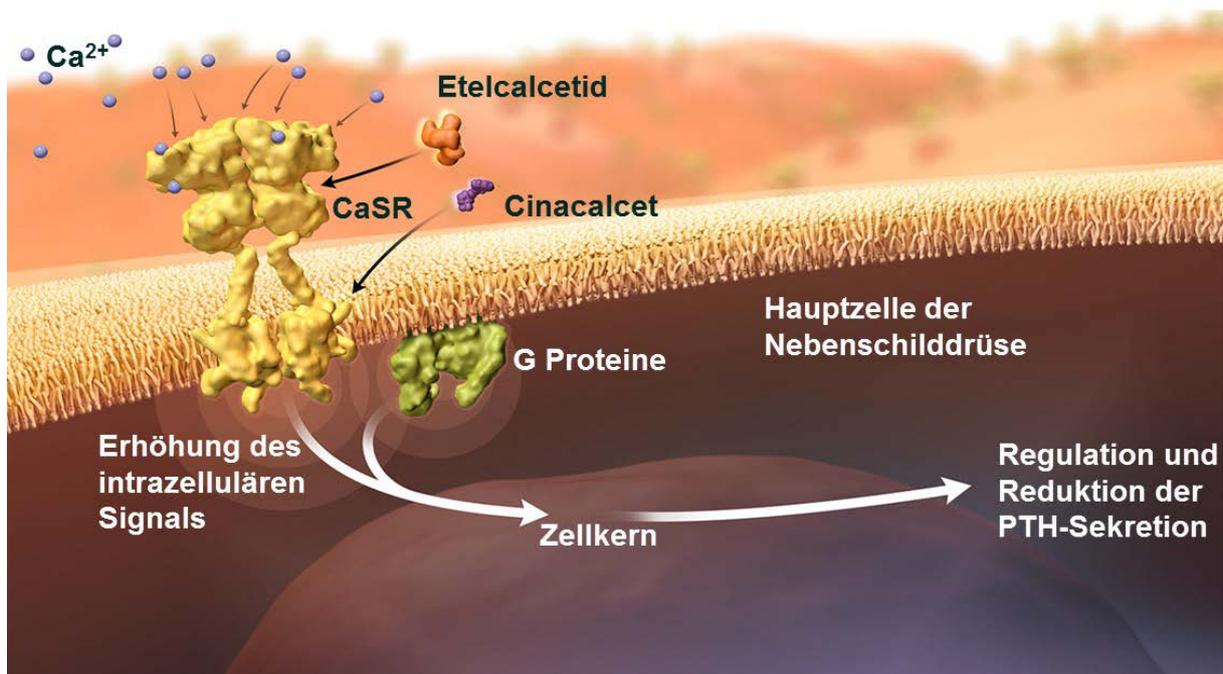


Abbildung 3: Schematische Darstellung zum Wirkmechanismus von Etelcalcetid in den Zellen der Nebenschilddrüsen

Ca: Calcium; CaSR: calciumsensitiver Rezeptor; PTH: Parathormon.

Quelle: Amgen GmbH 2017a, eigene Darstellung

Im Gegensatz zu Cinacalcet besteht für Etelcalcetid kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen. Etelcalcetid wird im Vergleich zu Cinacalcet nicht über das Cytochrom P450-System (CYP) mikrosomal metabolisiert. Es sind daher unter Etelcalcetid keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Stoffen und Arzneimitteln (z. B. mit den häufig bei chronischer Nierenerkrankung angewendeten Arzneimitteln Metoprolol oder Desipramin), die über diesen Weg umgesetzt werden, bekannt (Amgen GmbH 2016a, 2016b).

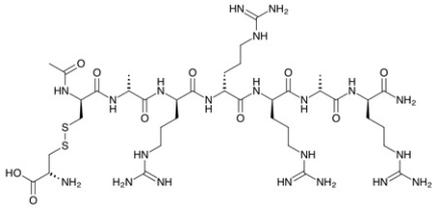
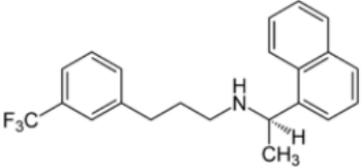
Etelcalcetid verfügt über eine längere Halbwertszeit und zeigt gegenüber Cinacalcet eine überlegene und wirksamere PTH-Reduktion (Amgen GmbH 2016a; Block 2017; EMA 2016; Martin 2014).

Außerdem werden unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet die charakteristischen Parameter der Mineralstoffwechselentgleisung (PTH-, FGF-23-, P- und Ca-Spiegel) bei vergleichbarer Verträglichkeit stärker gesenkt (Amgen GmbH 2015; Block 2017; Martin 2014).

Während die Anwendung von Cinacalcet täglich oral erfolgt, wird Etelcalcetid dreimal wöchentlich i.v. angewendet. Die Anwendung von Etelcalcetid erfolgt durch das medizinische Fachpersonal, wodurch sich die Therapietreue und das Patientenmanagement unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet verbessern dürften. Auch könnte über eine Feinadjustierung der angewendeten Dosis eine optimale Einstellung des PTH-Spiegels erreicht werden. Die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid erfolgt an den Dialysetagen am Ende der Dialysesitzung über den bereits für die Behandlung gelegten i.v.-Zugang. Darüber hinaus wird eine orale Therapie ersetzt, wodurch die Tablettenlast nicht weiter erhöht wird (Fissell 2016). Täglich einzunehmende zusätzliche orale Therapeutika erschweren die Therapietreue zusätzlich (de Francisco 2016).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Unterschiede Etelcalcetid und Cinacalcet im Überblick

	Etelcalcetid	Cinacalcet
Strukturformel		
ATC-Code	H05BX04	H05BX01
Stoffklasse	Synthetisches Peptid	Niedermolekulare Verbindung
Wirkort am CaSR	Allosterisch an extrazellulärer Domäne	Allosterisch an Transmembrandomäne
Anwendungsform	Intravenös	Oral
Anwendungshäufigkeit	Intravenös 3-mal pro Woche im Rahmen der Dialysesitzung	Tägliche Einnahme
Zugelassene Dosierung	2,5 – 15 mg	30 – 180 mg
PTH-Nadir	ca. 30 Minuten nach Gabe und bleibt erhalten	ca. 2 bis 6 Stunden nach Einnahme. Die PTH-Spiegel steigen danach bis 12 Stunden nach Anwendung und bleiben danach konstant
Bekannte pharmakokinetische Wechselwirkungen	Keine	Metabolisierung über das CYP-System (CYP3A4 und CYP1A2; Inhibition von CYP2D6)
Elimination	Vorwiegend renale Elimination bzw. Ausscheidung über das Dialysat	Renale Ausscheidung bei einer terminalen Halbwertszeit von 30 bis 40 Stunden
Pharmakokinetik	Pharmakokinetische Beeinflussung nicht bekannt/nicht festgestellt	Pharmakokinetik kann beeinflusst sein durch Leberfunktion, Geschlecht und Rauchen
Quelle: Amgen GmbH 2016a, 2016b ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CaSR: Calciumsensitiver Rezeptor; CYP: Cytochrom P450; PTH: Parathormon		

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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	Nein	11.11.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. 1: Quelle: Amgen GmbH 2016a; EMA 2016			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation (Amgen GmbH 2016a) sowie dem European Public Assessment Report (EPAR) von Parsabiv[®] entnommen (EMA 2016).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Etelcalcetid wurde auf die Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) zurückgegriffen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2015. *Fachinformation Zemplar[®] 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung: Stand Oktober 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.04.2017.
2. Amgen GmbH 2015. *Studienbericht Studie 20120360: A Multicenter, Multiple-dose, Two-arm, Active-controlled, Double-blind, Double-dummy Study to Compare the Therapeutic Efficacy and Safety of Oral Doses of Cinacalcet HCl With Intravenous Doses of AMG 416 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism*. Data on file.
3. Amgen GmbH 2016a. *Fach- und Gebrauchsinformation Parsabiv[®] 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf, abgerufen am: 02.05.2017.

4. Amgen GmbH 2016b. *Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten: Stand Dezember 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.03.2017.
5. Amgen GmbH 2017a. *Schematische Darstellung zum Wirkmechanismus von Etelcalcetid an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen*. Data on file.
6. Amgen GmbH 2017b. *Wirkweisen der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei der Behandlung des sHPT*. Data on file.
7. Blayney M. J., Pisoni R. L., Bragg-Gresham J. L. et al. 2008. *High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death*. *Kidney International* 74 (5), S. 655–663.
8. 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.
9. Block G. A., Klassen P. S., Lazarus J. M. et al. 2004. *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. *Journal of the American Society of Nephrology* 15 (8), S. 2208–2218.
10. Block G. A. und Port F. K. 2000. *Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management*. *American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 35 (6), S. 1226–1237.
11. Block G. A., Zaun D., Smits G. et al. 2010. *Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients*. *Kidney International* 78 (6), S. 578–589.
12. Chertow G. M., Lu Z. J., Xu X. et al. 2012. *Self-reported symptoms in patients on hemodialysis with moderate to severe secondary hyperparathyroidism receiving combined therapy with cinacalcet and low-dose vitamin D sterols*. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis* 16 (2), S. 188–197.
13. Cunningham J., Locatelli F. und Rodriguez M. 2011. *Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6 (4), S. 913–921.
14. de Francisco A. L. M., Gillespie I. A., Gioni I. et al. 2016. *Anti-parathyroid treatment effectiveness and persistence in incident haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 36 (2), S. 164–175.
15. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (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*. Verfügbar unter: http://www.dgfn.eu/fileadmin/download/2016-03-23_Dialysestandard.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.

16. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment report Parsabiv: International non-proprietary name: etelcalcetide Procedure No. EMEA/H/C/003995/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf, abgerufen am: 25.04.2017.
17. Fissell R. B., Karaboyas A., Bieber B. A. et al. 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 (1), S. 38–49.
18. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. 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 (6), S. 1948–1955.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-133 Etelcalcetide zur Behandlung des sekundären Hyperparathyroidismus 2015-B-133*. Data on file.
20. Goodman W. G. und Quarles L. D. 2008. *Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics*. Kidney International 74 (3), S. 276–288.
21. Hahn K., Kuhlmann M. K. und Ritz E. 2013. *Phosphat und Nahrung*. Nephrologe 8 (1), S. 37–42.
22. Hu M. C., Shiizaki K., Kuro-o M. et al. 2013. *Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism*. Annual Review of Physiology 75, S. 503–533.
23. Isakova T., Wahl P., Vargas G. S. et al. 2011. *Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease*. Kidney International 79 (12), S. 1370–1378.
24. Jadoul M., Albert J. M., Akiba T. et al. 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 (7), S. 1358–1366.
25. Jehle P. M., Schucht H., Rehm K. et al. 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?* Nieren- und Hochdruckkrankheiten 42 (8), S. 1–6.
26. Ketteler M. 2013. *Phosphatbinder*. Nephrologe 8 (1), S. 43–49.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD–MBD Work Group (KDIGO CKD–MBD Work Group) 2016. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD): Public Review Draft*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD-

MBD%20Update/KDIGO%20CKD-MBD%20Update_Public%20Review_Final.pdf, abgerufen am: 25.04.2017.

28. Luis D., Zlatkis K., Comenge B. et al. 2016. *Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis*. Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 26 (3), S. 190–195.
29. Malindretos P., Sarafidis P., Lazaridis A. et al. 2012. *A study of the association of higher parathormone levels with health-related quality of life in hemodialysis patients*. Clinical Nephrology 77 (3), S. 196–203.
30. Martin K. J., Pickthorn K., Huang S. et al. 2014. *AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients*. Kidney International 85 (1), S. 191–197.
31. Moe S. M. und Drueke T. B. 2003. *Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product*. American Journal of Nephrology 23 (6), S. 369–379.
32. Natoli J. L., Boer R., Nathanson B. H. et al. 2013. *Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis*. BMC Nephrology 14 (88), S. 1–16.
33. Saliba W. und El-Haddad B. 2009. *Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment*. Journal of the American Board of Family Medicine 22 (5), S. 574–581.
34. Slatopolsky E., Brown A. und Dusso A. 1999. *Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. Kidney International 56 (Suppl. 73), S. S-14 - S-19.
35. Slatopolsky E., Brown A. und Dusso A. 2001. *Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 37 (1 Suppl 2), S. S54-7.
36. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. et al. 2012. *Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial*. Journal of the American Medical Association 307 (7), S. 674–684.
37. Toussaint N. D., Pedagogos E., Beavis J. et al. 2011. *Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 26 (4), S. 1319–1326.
38. United States Renal Data System (USRDS) 2015. *2015 USRDS Annual Data Report Volume 2: End-Stage Renal Disease (ESRD) in the United States*. Verfügbar unter: <https://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>, abgerufen am: 25.04.2017.
39. Zerbi S., Ruggiero P. und Pedrini L. A. 2008. *Massive soft tissue calcifications and cinacalcet*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93 (4), S. 1121–1122.