

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etelcalcetid (Parsabiv[®])

Amgen GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der chronischen Nierenerkrankung gemäß ICD-10	14
Tabelle 3-2: Empfohlene Zielwerte der KDIGO-Leitlinie.....	19
Tabelle 3-3: Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen, Frakturen, PTX und Hospitalisierungen je 1.000 Patienten pro Jahr ohne Calcimimetikum und mit Langzeiteinsatz von Etelcalcetid oder Cinacalcet.....	26
Tabelle 3-4: Patienten unter Hämodialyse ab 18 Jahre in Deutschland.....	30
Tabelle 3-5: Sonderanalyse des DOPPS Practice Monitors.....	32
Tabelle 3-6: Zielgruppe Patienten über 18 Jahre unter Hämodialyse mit einem behandlungsbedürftigen sHPT in Deutschland	33
Tabelle 3-7: Schätzung für Prävalenz und Inzidenz dialysepflichtiger Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem behandlungsbedürftigen sHPT für das Jahr 2017..	33
Tabelle 3-8: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dialysepflichtiger Patienten chronischer Nierenerkrankung mit einem behandlungsbedürftigen sHPT	34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2017	35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	61
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62
Tabelle 3-19: Empfehlungen für den Umgang mit niedrigen Calciumwerten.....	74
Tabelle 3-20: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risiko-Management-Plan)	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Regulationsmechanismen der Calcium-Phosphat-Homöostase	13
Abbildung 2: Renale fraktionelle Phosphatausscheidung und Phosphatkonzentration im Serum	16
Abbildung 3: Extraskelettale Verkalkung bei Dialysepatienten: Schwere Weichteilverkalkung im Röntgenbild	17
Abbildung 4: Phänotypen der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung auf Basis von PTH-, Calcium- und Phosphatspiegeln.....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CaSR	Calciumsensitiver Rezeptor (calcium sensing receptor)
cCa	Albuminkorrigierter Calcium(serum-)spiegel
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung
COSMOS	Current management Of Secondary hyperparathyroidism: a Multicentre Observational Study
DDD	Defined Daily Dose
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOPPS	Dialysis Outcomes Practice Patterns Study
DRG	Diagnosis related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Lebensqualitätsfragebogen EuroQoL-5D
EU	Europäische Union
EVOLVE	Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (fibroblast growth factor 23)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	Intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICD-10-GM	ICD, 10. Revision, German Modification
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOF	Körperoberfläche
KVE	Kardiovaskuläre Ereignisse
MNC GmbH	Medical Netcare GmbH
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
ULN	Oberer Normalbereich (upper limit of normal)
VDR	Vitamin D ₃ -Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Etelcalcetid (Parsabiv®) wurde durch die Europäische Kommission am 11.11.2016 zugelassen. Die zugelassene Indikation lautet wie folgt:

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

Laut Abschnitt 4.2 der Fachinformation kann Etelcalcetid gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält (Amgen GmbH 2016).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das zugelassene Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Cinacalcet benannt. Der G-BA führt bzgl. der Begleitmedikation in der Niederschrift zum Beratungsgespräch weiter aus, dass Cinacalcet als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden kann, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann (G-BA 2015b).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 26. November 2015 fand unter der Vorgangsnummer 2015-B-133 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (G-BA 2015b).

Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für Etelcalcetid folgende zVT bestimmt:

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

- Cinacalcet“ (G-BA 2015b)

Zusätzlich führt der G-BA in Hinsicht auf die Begleitmedikation in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus, dass Cinacalcet als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden kann, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann (G-BA 2015b). Der G-BA wies im Rahmen des Beratungsgesprächs „[...] weitergehend

aus, dass zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse die Begleitmedikation in geeigneter Weise erhoben, im Dossier dargestellt und diskutiert werden sollte“ (G-BA 2015b).

Es sei angemerkt, dass Etelcalcetid ebenfalls als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden kann, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann (Amgen GmbH 2016).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cinacalcet erfolgte gemäß § 6 Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BAs (G-BA 2015a, 2017).

Die Entscheidung wurde damit begründet, dass in der Behandlung des sHPTs für Cinacalcet in der Gesamtbetrachtung ein größerer Evidenzkörper vorliegt als für das ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassene Paricalcitol, sowohl hinsichtlich der Anzahl an Studien als auch hinsichtlich deren Aussagekraft (G-BA 2015b).

Dem Vorschlag des G-BAs zur zVT für die Behandlung mit Etelcalcetid wird in der benannten Indikation gefolgt und im vorliegenden Dossier dargestellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen für diesen Abschnitt wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-133 (G-BA 2015b), die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT (G-BA 2015a) und die im Beratungsantrag angeführten Quellen und Informationen genutzt. Zusätzlich war keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

Das Anwendungsgebiet von Etelcalcetid ist der Fachinformation zu Etelcalcetid (Parsabiv®) entnommen (Amgen GmbH 2016).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Amgen GmbH 2016. *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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V 2015-B-133*. Data on file.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-133 Etelcalcetide zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus 2015-B-133*. Data on file.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B5 in Kraft getreten am 20. Januar 2017*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 17.03.2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

Das zu bewertende Produkt Etelcalcetid (Parsabiv®) ist indiziert zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (Amgen GmbH 2016).

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 2014). Neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck und Dyslipidämie, tragen insbesondere Veränderungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel dazu bei (Heine 2013). Im Verlauf einer chronischen, progredienten Nierenerkrankung kommt es aufgrund der abnehmenden Nierenfunktion zur Phosphatretenion im Körper, da die renale Phosphatelimination signifikant nachlässt (Isakova 2011). Dies wiederum stimuliert die Freisetzung von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23), ein Hormon aus dem Knochen. FGF-23 reguliert über zwei Wege den Phosphathaushalt des Körpers. Es vermindert die intestinale Phosphatresorption durch Hemmung der Vitamin D Aktivierung und vermindert zusätzlich die tubuläre Rückresorption von Phosphat in den Nieren und führt somit zu einer erhöhten Phosphatausscheidung über den Urin (Heine 2013; Hu 2013; Wolf 2010). Ist weniger aktives Vitamin D vorhanden, sinkt der Calciumspiegel, was zur Gegensteuerung durch die Nebenschilddrüsen und zur erhöhten Ausschüttung von Parathormon (PTH) führt. Die erhöhte PTH-Sekretion verhindert eine zu starke Reduktion des Serumcalciumspiegels, allerdings auf Kosten einer akzellerierten Resorption von Calcium aus dem Knochen. Das Zusammenspiel von FGF-23, aktivem Vitamin D und PTH kann – zumindest eine Zeit lang – die Calcium-Phosphat-Homöostase aufrechterhalten. Früher oder später kippt dieses Gleichgewicht jedoch und es kommt zu Hyperphosphatämien und Hypokalzämien. Der PTH-Spiegel steigt in der Folge übermäßig an und es entwickelt sich der sHPT (Isakova 2011).

Ein unkontrollierter PTH-Anstieg kann zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen führen, wodurch diese autonom werden und letztlich nur noch medikamentös oder operativ hinsichtlich ihrer Aktivität kontrolliert werden können. Zudem kommt es zu einer beschleunigten Knochenresorption mit Knochendestruktion und Frakturen. Dadurch kann es zu Bewegungseinschränkungen und im Extremfall zur Immobilität kommen. Die vitalen Organstrukturen und die kardiovaskulären Gefäße sind von ausgeprägten extraossären Weichteilverkalkungen (z. B. gravierenden Gefäß- und Herzklappenverkalkungen) betroffen, womit das kardiovaskuläre Risiko stark erhöht ist. All diese Komplikationen führen häufig zu Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität, einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Bas 2009; Cunningham 2011; Floege 2010; Jehle 2013).

Ursachen und Verlauf der Erkrankung

Regelkreis des Mineral- und Knochenhaushalts

Die Calcium-Phosphat-Homöostase ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Körperzellfunktionen. Reguliert wird die Homöostase über einen multifaktoriellen Stoffwechselregelkreis. Ein feinabgestimmtes Zusammenspiel zwischen den beteiligten Organen und den zugehörigen Hormonen ist hierbei von großer Bedeutung. Im Folgenden werden die wichtigsten Mechanismen dieses Regelkreises beschrieben.

Vitamin D

Ein Vorläufer des aktiven Vitamin D, das Vitamin D₃, wird unter der Sonneneinstrahlung in der Haut gebildet. Anschließend wird es hauptsächlich in den Nieren zur bioaktiven Form umgewandelt. Dieses wird benötigt, um die intestinale Absorption von Calcium und Phosphat zu ermöglichen.

Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23)

FGF-23 ist ein phosphaturisches Hormon, das in Knochenzellen, genauer gesagt den Osteozyten und den Osteoblasten, produziert wird. Steigt die Phosphatkonzentration an, wird die FGF-23-Produktion stimuliert. FGF-23 hemmt die tubuläre Rückresorption von Phosphat und die Aktivierung von Vitamin D. Aufgrund der gehemmten Resorption wird die Ausscheidung von überschüssigem Phosphat über die Niere stimuliert und da weniger aktives Vitamin D zur Verfügung steht, ist gleichzeitig die Aufnahme von Calcium und Phosphat aus der Nahrung verringert (Cunningham 2011).

Parathormon (PTH)

Die vier linsengroßen Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen), die in der Regel hinter der Schilddrüse liegen, bilden das Peptid PTH. Die Synthese und Freisetzung des PTHs in den Nebenschilddrüsen wird wesentlich durch die Calciumkonzentration im Blut mitbestimmt. Verändert sich die Calciumkonzentration, so wird dies durch den calciumsensitiven Rezeptor (calcium sensing receptor, CaSR) der Nebenschilddrüsen erfasst. Dieser G-Protein-gekoppelte Rezeptor vermittelt im Falle einer verringerten Calciumkonzentration eine verstärkte PTH-Produktion und Sekretion. Am Knochen wird in Folge der PTH-Wirkung am ossären PTH-Rezeptor vermehrt Calcium freigesetzt und der Knochen demineralisiert. In den Nieren wird gleichzeitig die Bildung von aktivem Vitamin D stimuliert. Die hieraus resultierend erhöhten Spiegel an Calcium und aktivem Vitamin D führen zu einer negativen Rückkopplung des PTHs. Dabei erzeugt Calcium mittels CaSR und aktives Vitamin D mittels Vitamin D₃-Rezeptor (VDR) der Nebenschilddrüsen eine verminderte PTH-Produktion und –Sekretion (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009).

Zusammenfassung

Die Calcium-Phosphat-Homöostase bleibt somit bei Gesunden durch die wechselseitige Regulation der Hormone Vitamin D, FGF-23 und PTH im Gleichgewicht (Hu 2013):

- Aktives Vitamin D erhöht direkt die Calcium- und Phosphatspiegel
 - Das PTH wird gehemmt, die FGF-23 Produktion indirekt gefördert
- FGF-23 verringert direkt den Phosphat- und indirekt den Calciumspiegel
 - Die Vitamin D Aktivierung wird gehemmt, die PTH-Produktion wird indirekt gefördert
- PTH erhöht direkt und indirekt den Calciumspiegel
 - Die Vitamin D Aktivierung wird gefördert

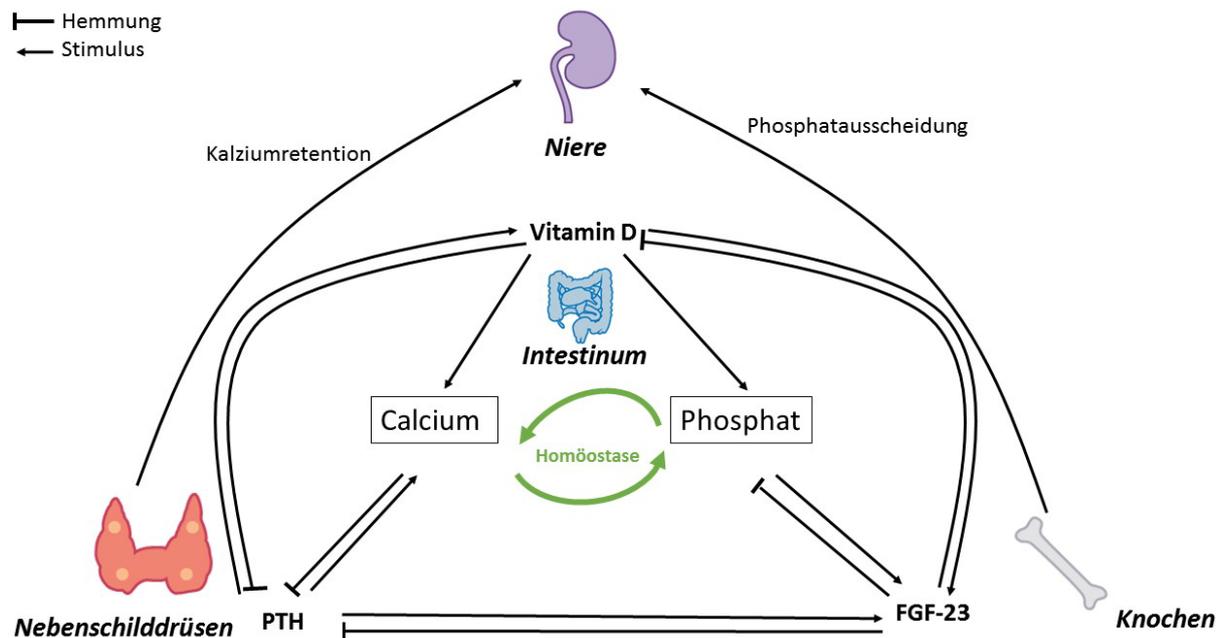


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Regulationsmechanismen der Calcium-Phosphat-Homöostase

Quelle: adaptiert nach Hu 2013

Kommt es in der Calcium-Phosphat-Homöostase zu einer ernsthaften und andauernden Dysregulation, führt diese vor allem bei dauerhaften Schäden zum Versagen des Regulationszyklus. Häufig entwickelt sich eine solche Störung aufgrund der progredient abnehmenden Ausscheidungskapazität der Niere im Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung.

Definition und Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung ist laut der Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“ definiert als eine über mehr als drei Monate anhaltende Anomalie der Nierenstruktur oder der Nierenfunktion (KDIGO CKD-MBD Work Group 2016).

Ursächlich entsteht eine chronische Nierenerkrankung am häufigsten als Folge von (Kleophas 2013):

1. Nephrosklerose (nicht-entzündliche Funktionsbeeinträchtigung aufgrund von anhaltendem Bluthochdruck)
2. Diabetes mellitus (Diabetes mellitus bedingte Schädigungen der Zellen der Nierenkörperchen und Basalmembran infolge initialer Hyperfiltration und konsekutiver andauernder Entzündungsreaktion)

3. Glomerulonephritis (beidseitige Entzündung der Nierenkörper, auch als Glomerula bezeichnet)
4. Interstitielle Nephritis (anhaltende Entzündung in Folge einer akut toxischen oder allergischen Reaktion)
5. Polyzystische Nieren (Fehlbildungen der flüssigkeitsgefüllten Zysten)

Gemäß 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) wird die chronische Nierenerkrankung in die Stadien 1 bis 5 anhand der Schädigung der Nierenstruktur und des Funktionsparameters der glomerulären Filtrationsrate (GFR) eingeteilt (Tabelle 3-1; (DIMDI 2017)).

Tabelle 3-1: Einteilung der chronischen Nierenerkrankung gemäß ICD-10

ICD-10 Code	Stadium	Definition
N18.1	1	- Nierenschädigung bei normaler GFR - GFR über 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche (KOF) oder höher
N18.2	2	- Nierenschädigung bei leicht verringerter GFR - GFR von 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m ² KOF
N18.3	3	- Nierenschädigung bei mäßig verringerter GFR - GFR von 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m ² KOF
N18.4	4	- Nierenschädigung bei stark verringerter GFR - GFR von 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m ² KOF - Präterminale Niereninsuffizienz
N18.5	5	- Terminale Niereninsuffizienz - GFR unter 15 ml/min/1,73 m ² KOF - Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz (CKD-5D)
KOF geschätzt nach der sogenannten „CKD-EPI Formel“ (Levey 2009) CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases); KOF: Körperoberfläche		

Die chronische Nierenerkrankung nimmt in den häufigsten Fällen einen progredienten Verlauf. Dies zeichnet sich anhand einer abnehmenden GFR ab.

Diese Entwicklung endet mit einem Ausfall der Nierenfunktion und dem Erreichen des Stadiums 5. Man spricht dann von einer terminalen chronischen Nierenerkrankung. In diesem Stadium muss der Ausfall der Nierenfunktion mittels regelmäßiger extrakorporaler Reinigungsverfahren kompensiert werden (DGfN 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2013).

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind häufig multimorbide. Dabei sind sie vor allem von Diabetes mellitus (v. a. Typ II), kardiovaskulären Vorerkrankungen und chronischer Inflammation betroffen. Parallel zum progredienten Verlauf der Erkrankung entwickeln sich Anämien und Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts (Arbor Research Collaborative for Health 2012).

Letztere bezeichnen pathologische Veränderungen des Regelkreises des Mineral- und Knochenhaushalts, die sich aufgrund der progredienten chronischen Nierenerkrankung entwickeln.

Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts

Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts sind typische Komplikationen der chronischen Nierenerkrankung.

Im Krankheitsverlauf der chronischen Nierenerkrankung können harnpflichtige Metaboliten zunehmend nicht mehr im notwendigen Maß aus dem Blut ausgeschieden werden. Die Phosphatkonzentration steigt an. FGF-23 wirkt dem entgegen. Die Vitamin D Aktivierung wird aufgrund der abnehmenden Nierenfunktion und der Wirkung FGF-23 gemäßigt. Dies führt jedoch im Verlauf zu einem Calciummangel. Als Folge nimmt die PTH-Produktion in den Nebenschilddrüsen zu. Der Körper ist aufgrund der daraus resultierenden Kompensationsmechanismen in einem gewissen Toleranzbereich in der Lage, den Calciumspiegel zu korrigieren. Durch die Erhöhung von FGF-23 und PTH kann somit zunächst die Calcium-Phosphat-Homöostase aufrechterhalten werden. In dieser Situation werden normale Werte im Blut gemessen (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009; Slatopolsky 1999).

Bei Patienten mit einer zu geringen GFR kann trotz erhöhtem FGF-23 keine adäquate Phosphatausscheidung mehr erreicht werden. Im Laufe einer chronischen, progredienten Nierenerkrankung kommt es mit abnehmender Nierenfunktion zur Phosphatretention im Körper, da die renale Phosphatelimination signifikant abnimmt. Das passiert im Regelfall ab einer GFR unter etwa 60 ml/min/1,73 m² KOF (Abbildung 2). Fortschreitend entsteht so eine Hyperphosphatämie. FGF-23 bleibt in der Folge konstant erhöht. Die Calciumkonzentration nimmt ab und zusätzlich entsteht eine Hypokalzämie. Als Folge steigt die Konzentration von PTH weiter an. Die Calcium-Phosphat-Homöostase kann nicht wiederhergestellt werden und die Kontrolle des hierfür benötigten Hormongleichgewichts ist nicht mehr herzustellen. Es entsteht der sHPT (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009; Slatopolsky 1999).

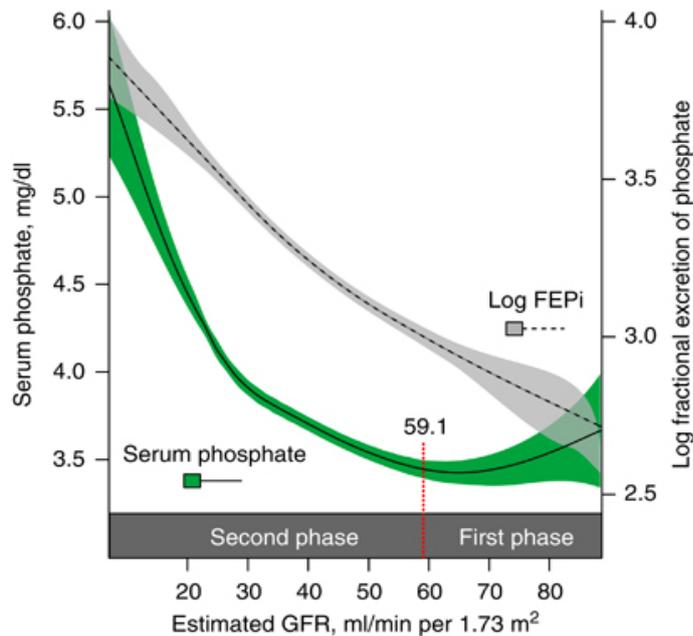


Abbildung 2: Renale fraktionelle Phosphatausscheidung und Phosphatkonzentration im Serum

Quelle: Isakova 2011

Komplikationen des sHPTs

Hauptsächlich führt der sHPT zu:

- Hyperplasie der Nebenschilddrüsen
- Renaler Osteodystrophie
- Disseminierten Kalzifikationen des Gewebes
- Kardiovaskulären Folgeerkrankungen

Im Folgenden werden die jeweils zugrunde liegenden Ursachen und Folgen beschrieben.

Hyperplasie der Nebenschilddrüsen

Auf die stark erhöhte Reizvermittlung am CaSR und VDR reagieren die Nebenschilddrüsen mit einer verringerten Produktion der Rezeptoren. Die Abnahme der Rezeptordichte führt in Kombination mit einem geringen Calciumspiegel zu einer deutlich erhöhten Produktion an PTH und einer erhöhten sekretorischen Aktivität der Nebenschilddrüsen und demnach zu einer konstanten Überproduktion von PTH. Diese erhöhte Aktivität hat eine Hypertrophie der Nebenschilddrüsen zur Folge, die letztlich „autonom“, d. h. unempfindlicher für externe Signale werden. Der Effekt der nicht regulierten PTH-Freisetzung wird somit verstärkt und ist nur noch medikamentös oder durch einen komplexen operativen Eingriff (Parathyreoidektomie, PTX) behandelbar (Cunningham 2011; Jehle 2013).

Renale Osteodystrophien

Im Allgemeinen erleiden hämodialysepflichtige Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5 drei- bis viermal häufiger eine Hüftfraktur (Arneson 2013). Dies ist häufig ein Resultat der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, insbesondere des sHPTs. Ein erhöhter PTH-Spiegel führt zu einer Calcium-Mobilisierung aus dem Knochen. Die Knochensubstanz nimmt ab und wird in der Folge lediglich durch Bindegewebszüge ersetzt. Der Knochen unterliegt dadurch einer erhöhten Umsatzrate und die Knochenintegrität verringert sich. Es entwickelt sich eine renale Osteodystrophie mit Osteitis fibrosa, die bei nahezu allen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung auftritt. Patienten mit sHPT haben daher häufig Knochenschmerzen sowie Knochendeformitäten und ein stark erhöhtes Frakturrisiko. Durch die hohe Inzidenz ist die Prävention renaler Osteodystrophien eines der wichtigsten Behandlungsziele (Blayney 2008; DGfN 2016; Jadoul 2006).

Disseminierte Kalzifikationen des Gewebes

Das Ungleichgewicht des Calcium-Phosphat-Spiegels führt zu disseminierten Gewebeverkalkungen der vitalen Organstrukturen. Bedauerlicherweise gibt es darunter Formen die rapide verlaufen und wenige klinisch fassbare krankheitsspezifische Symptome zeigen. Es kann zudem zur Versteifung von Muskeln, Gelenken und Geweben kommen (Abbildung 3). Symptomatisch äußert sich dies durch anhaltende Myalgien, trockene Haut und Pruritus (Juckreiz) sowie anhaltende Schmerzen in Muskeln und Gelenken. Gewebeverkalkungen in der Lunge können zudem zu einer Lungenfibrose mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen führen (Chertow 2012; Malindretos 2012; Zerbi 2008).



Abbildung 3: Extraskelletale Verkalkung bei Dialysepatienten: Schwere Weichteilverkalkung im Röntgenbild

Quelle: Zerbi 2008

Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen

Dialysepflichtige Patienten sind kardial stark belastet und aufgrund des extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens Volumenschwankungen sowie dauerhaften Entzündungsreizen ausgesetzt. Der erhöhte FGF-23-Spiegel ist mit einer Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen und morphologischen Veränderungen des Herzens verbunden. Häufig kommt es zu schwerwiegenden Erkrankungen wie der Linksherzhypertrophie, koronaren Herzkrankheit oder Arrhythmie. Daraus resultieren häufig Ereignisse wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Herzstillstand. Das kardiovaskuläre Risiko erhöht sich bei Patienten, die vom sHPT betroffen sind, zusätzlich, da vitale Organstrukturen (insb. kardiovaskuläre Gefäße,

Herzklappen und Koronarien) von Kalzifikationen betroffen und morphologisch verändert sind. Gleichzeitig liegt bei Phosphatüberladung ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt vor, das zu extraossären Verkalkungen von Gefäßen und Weichteilgewebe führt und somit zur gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beiträgt. Das Mortalitätsrisiko bei dialysepflichtigen Patienten ist somit stark und durch den sHPT zusätzlich erhöht (Amann 1994; Block 2000; Block 2010; Chertow 2012; Cunningham 2011; Floege 2010; Moe 2003; USRDS 2015).

Diagnostik und Behandlungsziele

Für die Beschreibung der Diagnostik und Behandlung der dialysepflichtigen Patienten mit sHPT wurde eine orientierende Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Veraltete oder im deutschen Behandlungsalltag nicht berücksichtigte Empfehlungen oder Leitlinien wurden als nicht relevant eingestuft (Fukagawa 2013; Goldsmith 2010; Manns 2010; NKF 2003; Steddon 2015; Torregrosa 2011).

Die Leitlinien der KDIGO werden als Referenz für die „Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse“ des G-BAs herangezogen und von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) unterstützt. Es wird davon ausgegangen, dass die Diagnose und Behandlung in Deutschland diesen Empfehlungen folgt (G-BA 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2013, 2016; MNC GmbH 2015, 2016b).

Der sHPT wird vorwiegend auf Basis von PTH-Laborwerten diagnostiziert. Er ist durch einen erhöhten PTH-Wert definiert. Die Diagnose kann somit bereits bei Werten oberhalb des Normwertes erfolgen. Der Behandlungsbeginn bei Patienten im dialysepflichtigen Stadium ist durch das verschobene Hormongleichgewicht jedoch erst bei deutlich höheren Werten angezeigt (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Slatopolsky 1999).

Die KDIGO-Leitlinien empfehlen die Diagnostik und Behandlung anhand von Zielbereichen und Trends im PTH-Verlauf durchzuführen. Diese lauten wie folgt (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; MNC GmbH 2016b):

- Zielbereich: PTH-Konzentration zwischen dem zwei- und neunfachen des oberen Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) für urämische Patienten des jeweiligen Assays (gemäß gängigster PTH-Assays ergibt sich im Mittel ein Bereich zwischen 130 und 600 pg/ml, Cavalier 2012).
- Trends: Der Behandlungsbeginn wird bei Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung empfohlen, sobald sich ein Trend im Verlauf der Konzentration des jeweiligen Parameters (darunter PTH) abzeichnet. Dies bedeutet, dass sich eine dynamische und steigende Entwicklung zwischen mehreren Messzeitpunkten erkennen lässt.

In der Zulassungsstudie 20120360 von Etelcalcetid wurden Patienten mit sHPT in die Studie eingeschlossen, wenn sie einen initialen PTH (bei Screening) von mehr als 500 pg/ml

aufwiesen (Amgen GmbH 2015; Block 2017a). Ein PTH-Wert zwischen 500 pg/ml und 600 pg/ml kann dabei als dynamisch, d. h. als Anfang eines Trends, interpretiert werden. Ein Wert über 500 pg/ml ist knapp an der Grenze des neunfachen ULNs und es wird davon ausgegangen, dass bei nicht-Behandlung der PTH-Wert rasch die Grenze von 600 pg/ml überschreiten würde. Die Behandlung eines sHPTs ab einem PTH-Wert von 500 pg/ml ist somit angezeigt. Zeigen Patienten bereits mit geringeren PTH-Spiegeln einen ansteigenden Trend oder Anzeichen von Kalzifikationen, gilt der sHPT ebenfalls als behandlungsbedürftig. In der Behandlung des sHPTs müssen zudem die Parameter Calcium, Phosphat und PTH in der Gesamtheit betrachtet werden. Tabelle 3-2 listet die angegebenen Zielbereiche auf (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016):

Tabelle 3-2: Empfohlene Zielwerte der KDIGO-Leitlinie

Parameter	KDIGO 2017
PTH [pg/ml]	2 –bis 9-fach des ULNs*
Calcium [mg/dl]	Im Normbereich*
Phosphat [mg/dl]	Gering erhöht / normal*
Quelle: (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016)	
PTH: Parathormon; ULN: Oberer Normalbereich	
*: In Bezug auf den jeweils eingesetzten Assay	

Für den Calcium- und Phosphathaushalt wird zudem empfohlen, folgende Behandlungsempfehlungen zu berücksichtigen (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016):

- Calcium: Hyperkalzämien sind zu vermeiden, asymptomatische Hypokalzämien dürfen toleriert werden, um eine unzureichende Calciumverteilung zu vermeiden (besonders bei der Anwendung von Calcimimetika)
- Phosphat: Progressive und permanent erhöhte Werte sollen vermieden werden

Prognose

Mit der Progression zur terminalen Nierenerkrankung sind die beschriebenen Symptome des sHPTs ebenfalls bereits fortgeschritten (Goodman 2008; Slatopolsky 2001; Wetmore 2009).

Kardiovaskuläre Ereignisse und Frakturen führen zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen (Block 2004).

Zudem verschlechtern sich als Folge dieser Ereignisse die Krankheitslast und die Lebensqualität:

- Der sHPT kann Anämien verschlechtern oder bedingen (Brancaccio 2004).
- Die Auswertung des EuroQoL (EQ)-5D in der Studie „Evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events“ (EVOLVE) zeigte, dass sich die Lebensqualität

nach einer Fraktur oder einem kardiovaskulären Ereignis in Folge einer sHPT verschlechtert (Briggs 2013).

- Eine Studie zur Lebensqualität mit dem Time-Trade-Off Utility Fragebogen bei 199 Patienten zeigte als übereinstimmendes Ergebnis eine Reduktion der Lebensqualität als Folge der Symptome des sHPTs (Davies 2015).

Auswertungen von Langzeitbeobachtungsstudien stützen zudem die Empfehlungen der KDIGO-Leitlinien. So konnte in verschiedenen Leitlinien eine übereinstimmende Korrelation zwischen erhöhten Outcomes und den Entgleisungen der PTH-, Calcium- und Phosphat Spiegel gezeigt werden:

- Eine Analyse aus Daten der Kohortenstudie „Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS)“ bestätigte eine erhöhte Rate der Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingten Mortalität, bei erhöhten PTH-Konzentrationen. Zudem kam es häufiger zu Hospitalisierungen (Referenz-PTH von mehr als 300 pg/ml) (Tentori 2015).
- Die „Current management Of Secondary hyperparathyroidism: a Multicentre Observational Study“ (COSMOS) zeigte, dass Normalisierungen der Parameter Calcium, Phosphat und PTH mit einer erhöhten Überlebensrate assoziiert sind (Fernandez-Martin 2015).
- Floege et al. zeigten, dass die Mortalität bei PTH-Werten außerhalb des KDIGO-Zielbereiches zunimmt. Das Gleiche gilt für zunehmende Konzentrationen von Calcium und Phosphat im Serum (Floege 2011).
- Danese et al. zeigten, dass die gleichzeitige Kontrolle von PTH, Calcium und Phosphat bei dialysepflichtigen Patienten zu einer höheren Überlebensrate im Vergleich zur Kontrolle von lediglich ein bis zwei dieser Parameter führt. Das Gleiche gilt für eine konstante Langzeitkontrolle dieser biochemischen Parameter im Vergleich zur vorübergehenden Kontrolle (Danese 2008).

Eine große Beobachtungsstudie an 26.221 dialysepflichtigen Patienten mit Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung verglich unterschiedliche Konstellationen von PTH-, Calcium- und Phosphatkonzentrationen auf Basis der KDIGO-Leitlinien. Patienten wurden auf Grundlage der gemessenen Blutwerte nach den Zielwerten der Leitlinien in Strata eingeteilt. Die Kategorisierung erfolgte in die Bereiche **niedrig, im Zielbereich** (für PTH **unterer und oberer Zielbereich**) und **hoch**. Insgesamt wurden daraus 36 verschiedene Gruppen gebildet. Das höchste Mortalitätsrisiko zeigte sich bei Patienten mit „**hoher** PTH, **hohes** Phosphat bei **hohem** Calcium oder Calcium **im Zielbereich**“. Bei kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder Tod war das Risiko bei Patienten mit „**Hohem** PTH, **hohem** Phosphat und Calcium **im Zielbereich**“ am höchsten. Der Referenzbereich lag bei Patienten mit den Phänotypen „PTH, Calcium und Phosphat **im Zielbereich**“ (Block 2013) (Abbildung 4).

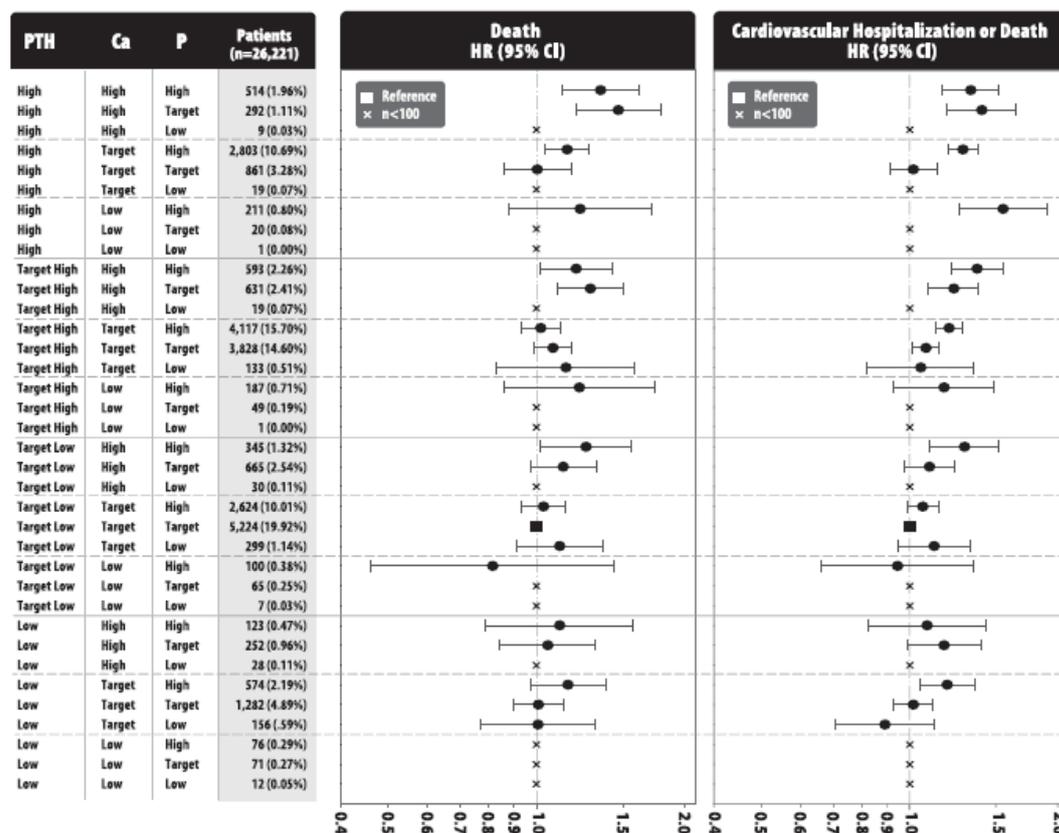


Figure 2. | Hazard ratios (HRs) of death and the composite end point by CKD-mineral and bone disorder phenotype. The reference group is the target low PTH (PTH 150–300 pg/ml), target serum calcium (8.2–10.2 mg/dl), and target serum phosphate (3.5–5.5 mg/dl). Whiskers depict the 95% confidence intervals (95% CIs). Ca, calcium; P, phosphate; PTH, parathyroid hormone.

Abbildung 4: Phänotypen der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung auf Basis von PTH-, Calcium- und Phosphatspiegeln

Quelle: Block 2013

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse die besondere Bedeutung einer Langzeitkontrolle der entscheidenden Parameter, insbesondere des PTHs. Die langanhaltende „ganzheitliche“ Regulation der entscheidenden Parameter ist daher ein wichtiges Behandlungsziel, das zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos, der Morbidität und einer verbesserten Lebensqualität führt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aktuell verfügbare Therapieoptionen beim sHPT

Diät

Da Phosphate in der Lebensmittelindustrie vielfältig eingesetzt werden, besitzen viele Nahrungsmittel einen hohen Phosphatgehalt. Aufgrund dessen wird bei chronischer Nierenerkrankung empfohlen auf Lebensmittel mit hohem Phosphatgehalt möglichst zu verzichten. Diese Empfehlungen sind für die Patienten meist schwer einzuhalten, was die Kontrolle des Phosphatspiegels zusätzlich erschwert (Hahn 2013; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Toussaint 2011).

Arzneimittel

Für das therapeutische Regime bei Patienten mit sHPT, die sich einer Hämodialyse unterziehen, stehen grundsätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016):

- Phosphatbinder
- Vitamin D-Präparate
- Calcimimetika

Phosphatbinder

Phosphatbinder sind nicht zur ursächlichen Behandlung des sHPTs zugelassen. Sie werden zur Behandlung der Hyperphosphatämie eingesetzt und regulieren damit als Teil des therapeutischen Regimes einen der pathologisch relevanten Folgeparameter. Das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat wird im Darm durch Phosphatbinder gebunden und somit wird die Aufnahme gemindert. 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. Der Einsatz calciumhaltiger Phosphatbinder sollte bei bestehender Hyperkalzämie eingeschränkt bzw. die Dosis reduziert werden. Eine Langzeitbehandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern sollte aufgrund möglicher Aluminiumintoxikation vermieden werden (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Ketteler 2013).

Vitamin D-Präparate

Vitamin D-Präparate (natives oder aktives Vitamin D sowie Vitamin D-Analoga) fördern im Darm die Aufnahme von Calcium und Phosphat aus der Nahrung, hemmen deren Ausscheidung und erhöhen die Menge des verfügbaren Calciums und Phosphats. Vitamin D-Präparate können vorübergehend den PTH-Spiegel reduzieren. Jedoch erhöht sich mit der Therapie die Gefahr des Auftretens von Kalzifikationen und Hyperphosphatämien, weshalb wiederum die Anwendung reduziert oder unterbrochen werden soll (Thadhani 2012).

Cinacalcet

Cinacalcet ist ein orales Calcimimetikum. Calcimimetika stellen eine Wirkstoffklasse zur Behandlung des sHPTs dar, die einen „ganzheitlich“ regulierenden Einfluss auf Calcium,

Phosphat, FGF-23 und PTH nimmt. Cinacalcet wirkt der progredienten Nierenerkrankung entgegen. Trotz der Einführung von Cinacalcet blieb der Anteil der Patienten, die den KDIGO-Zielbereich des PTHs nicht erreichten, in den vergangenen Jahren unverändert. Aufgrund der hohen Tablettenlast, sowie den hohen Anforderungen an eine der Krankheit angepassten Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei dialysepflichtigen Patienten, ist die Einhaltung der Therapietreue erschwert (Chertow 2012; Chiu 2009; Fissell 2016; Lindberg 2005; Ogata 2003).

Etelcalcetid

Etelcalcetid ist ein neuartiges intravenös (i.v.) anzuwendendes Calcimimetikum. Es wird im Gegensatz zu den oralen Therapeutika Cinacalcet, Vitamin D und Phosphatbindern am Ende der Hämodialysebehandlung vom medizinischen Fachpersonal über den bereits bestehenden i.v.-Zugang angewendet. Damit dürfte die Therapietreue der Patienten sichergestellt werden. Die Anwendung von Etelcalcetid führt zudem zu einer stärkeren PTH-, Calcium-, Phosphat- und FGF-23-Reduktion im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen (Block 2017a; Block 2017b).

Operative Maßnahmen

Parathyreoidektomie (PTX)

Starke Hyperplasien und autonome Nebenschilddrüsenfunktion stellen nach Leitlinien eine Empfehlung für eine PTX dar (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; NKF 2003). Bei der PTX werden die Nebenschilddrüsen teilweise oder vollständig entfernt. Dieser irreversible und invasive Eingriff birgt ein hohes Risiko und ist als Therapieoption der letzten Wahl anzusehen. Außerdem setzt eine PTX eine technische Operabilität, Narkosefähigkeit und präoperative Stabilisierung des Serumcalciums voraus. Dies stellt gerade bei älteren Patienten, Patienten mit ausgeprägter kardiovaskulärer Komorbidität (z. B. Herzrhythmusstörungen, Schrittmacher, Defibrillator-Implantation) oder schwer zugänglichen Nebenschilddrüsen-Lokalisation, ein Problem dar. Das Verfahren der PTX erfordert zudem postoperative intensivmedizinische Überwachung und ist nicht selten mit Komplikationen infolge einer symptomatischen Hypokalzämie assoziiert. Im Zusammenspiel mit einer abrupten PTH-Reduktion kann die Entwicklung einer Knochenadynamie einhergehen. Es wird oft versucht, durch Calciumsupplementierung die Hypokalzämie zu kontrollieren. Allerdings kann diese Gabe wiederum zu Organkalzifikationen führen, vor allem aortal oder vaskulär. Demzufolge ist die PTX oft ein zwar kurzzeitig Abhilfe schaffendes Verfahren, aber prognostisch ungünstig. Außerdem kann infolge der schwer zugänglichen Lokalisation der Nebenschilddrüsen aktives Restgewebe verbleiben, so dass das PTH trotz Operation weiter steigt (Block 2004; Jadoul 2006; Malindretos 2012).

Der Einsatz von Calcimimetika kann einer PTX vorbeugen und zu einer Vermeidung der geschilderten Folgekomplikationen führen (Chertow 2012; Parfrey 2013).

Therapietreue und Tablettenlast

Ursachen

Im Allgemeinen ist die Therapietreue bei Patienten mit chronischer Erkrankung häufig eingeschränkt. Fasst man die aktuellsten Erkenntnisse zusammen, sind hierfür vor allem folgende Gründe ausschlaggebend (Arenas 2010; Covic 2013; Karamanidou 2008):

- Es besteht kein unmittelbar wahrnehmbares Risiko, wenn die Medikation nicht eingehalten wird
 - Der sHPT ist vor allem im Anfangsstadium asymptomatisch
- Lebensgewohnheiten müssen den Therapieanforderungen angepasst werden
 - Neben der Polymedikation ist eine strikte Einhaltung von Dialysezeiten, maximaler Trinkmengen und diätetischer Maßnahmen gefordert (Loghman-Adham 2003)
- Durch die verfügbare Pharmakotherapie wird keine vollständige „Heilung“ erwartet
 - Die terminale chronische Nierenerkrankung ist mittels medikamentöser Therapien nicht heilbar

Auf dialysepflichtige Patienten treffen diese Kriterien zu, dies führt häufig zu einer begrenzten Therapietreue und konsekutiv zu einer unzureichenden Kontrolle des sHPTs.

Tablettenlast

Die bestehenden oralen Therapien führen oft nicht zu einer adäquaten Kontrolle des sHPTs bei dialysepflichtigen Patienten.

Dies ist zum einen dadurch begründbar, dass die Tablettenlast bei dialysepflichtigen Patienten hoch ist. Die mittlere Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten liegt bei dialysepflichtigen Patienten bei 19 (im Jahr etwa 7.000 Tabletten). Bei 25 % der Patienten sind es mehr als 25 Tabletten je Tag. Im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten, wie Diabetes mellitus und Lipidstoffwechselkrankheiten, ist die Anzahl täglich einzunehmender Tabletten mehr als doppelt so hoch (Chiu 2009; de Francisco 2016; Fissell 2016; Schmid 2009). Es bestehen hohe Anforderungen an eine der Krankheit angepassten Ernährung und Flüssigkeitszufuhr, was die Einhaltung der Therapietreue zusätzlich erschwert.

Patientenanteile mit erschwelter Therapietreue

Leggat et al. schätzten, dass gerade einmal zwischen 15 % und maximal 50 % der Patienten, die dialysepflichtig sind, unter Phosphatbindern die erforderliche Therapietreue aufweisen (Leggat 2005). Nach Daten der DOPPS-Langzeitkohortenstudie weisen weniger als 50 % der Dialysepatienten einen kontrollierten Phosphatwert auf. Dies ist möglicherweise auf die hohe Tablettenlast durch Phosphatbinder zurückzuführen (Fissell 2016).

Der Anteil der Patienten mit einem PTH-Wert oberhalb des KDIGO-Zielbereiches hat sich zudem in den letzten Jahren nicht verringert. Dies könnte u. a. mit einer eingeschränkten Therapietreue zu begründen sein. So zeigen Studien unter der zVT Cinacalcet, dass die Therapietreue stetig abnimmt (Fissell 2016; Gincheran 2010).

Eine retrospektive Kohortenstudie an 17.763 dialysepflichtigen Patienten zeigte eine kontinuierliche PTH-Reduktion bis etwa zum vierten Monat nach Initiierung von Cinacalcet mit anschließender Stabilisierung der PTH-Konzentration über weitere acht Monate in dem von den KDIGO-Leitlinien empfohlenen Bereich zwischen dem zwei- und neunfachen des ULNs. Patienten, bei denen die Therapietreue eingeschränkt war, wiesen rasch steigende PTH-Spiegel auf (Reams 2015). Ein solcher Trend soll jedoch aus Sicht der KDIGO-Leitlinien möglichst vermieden werden (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Um diesen immensen therapeutischen Bedarf zu decken, kommt der Entwicklung neuer, effektiver Substanzen mit einer erhöhten Therapietreue und einem optimierten Patientenmanagement, besondere Bedeutung zu. Es herrscht somit Bedarf an Therapien, die die Therapietreue verbessern und ein optimiertes Patientenmanagement erlauben.

Vorteile von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet

Etelcalcetid kann diesen Bedarf decken, da die i.v.-Anwendung am Ende der Dialyse über einen bestehenden i.v.-Zugang durch das medizinische Fachpersonal zu einer Sicherstellung der Therapietreue führen dürfte (Amgen GmbH 2016). Da damit die Therapie mit dem oralen Calcimimetikum Cinacalcet ersetzt wird, nimmt die tägliche Tablettenlast ab.

Anders als Cinacalcet wird Etelcalcetid nicht über das mikrosomale CYP 450 Enzymsystem metabolisiert und somit sind keine Wechselwirkungen mit Stoffen und Arzneimitteln bekannt, die über dieses System umgesetzt werden. Dies ist von besonders hoher Bedeutung, da hämodialysepflichtige Patienten häufig multimorbide sind und eine Polymedikation erhalten. Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen sind Dosisanpassungen erschwert und dadurch kann es gegebenenfalls zur Potenzierung der Wirkung oder Wirkverlust von einzelnen Therapien kommen (Cascorbi 2012). Der Vermeidung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommt daher eine besondere Bedeutung zu (Amgen GmbH 2016).

Etelcalcetid ist ein synthetisches, calcimimetisch wirkendes Peptid und ein lang wirksamer allosterischer Aktivator des CaSRs. Es besitzt eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu Cinacalcet. In der Zulassungsstudie wies Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine erhöhte Wirksamkeit in Bezug auf die PTH-Reduktion auf (Block 2017a; Block 2017b; EMA 2016; Martin 2014).

Modellierungen von Stollenwerk et al. auf Basis von Ergebnissen von Belozeroff et al. legen den Rückschluss nahe, dass der Langzeiteinsatz von Calcimimetika und insbesondere Etelcalcetid einen positiven Effekt auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit sHPT nimmt (Belozeroff 2015; Stollenwerk 2016).

Eigene Berechnungen deuten unter Verwendung der in diesen Modellen veröffentlichten altersspezifischen Hazard Ratios darauf hin, dass die höhere Wirksamkeit von Etelcalcetid in einer Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen, Frakturen, PTX sowie Hospitalisierungen resultiert. Tabelle 3-3 zeigt die errechnete Inzidenz der Ereignisse je 1.000 Patienten pro Jahr für Therapieregime ohne Calcimimetikum, mit Cinacalcet oder mit Etelcalcetid sowie die durch Etelcalcetid versus Cinacalcet vermiedenen Ereignisse.

Tabelle 3-3: Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen, Frakturen, PTX und Hospitalisierungen je 1.000 Patienten pro Jahr ohne Calcimimetikum und mit Langzeiteinsatz von Etelcalcetid oder Cinacalcet

Therapieregime	Inzidenz in Fällen je Tausend Patienten pro Jahr			
	KVE	Frakturen	PTX	Hosp.
Ohne Calcimimetikum	107	31	31	169
Mit Cinacalcet	83	23	8	114
Mit Etelcalcetid	78	21	5	103
Vermiedene Fälle*	5	2	3	11

Quelle: Belozeroff 2015; Stollenwerk 2016
 *: Etelcalcetid vs. Cinacalcet
 Hosp.: Hospitalisierungen; KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; PTX: Parathyreoidektomie

Durch die Anwendung von Calcimimetika kommt es zu einer deutlichen Reduktion von schweren Komplikationen des sHPTs. Zudem können auf Basis des Modells je 1.000 behandelter Patienten durch die Anwendung von Etelcalcetid anstatt von Cinacalcet fünf kardiovaskuläre Ereignisse, zwei Frakturen, drei PTX und elf Hospitalisierungen vermieden werden. Der Einfluss einer verbesserten Therapietreue ist in diesem Modell nicht berücksichtigt und kann nicht abgeschätzt werden. Aus diesem Grund könnte der Effekt im Behandlungsalltag größer ausfallen.

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung einer überlegenen Wirksamkeit mit Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet in Bezug auf die Reduktion des PTH-Spiegels.

Zusammenfassung

Etelcalcetid zeigt sich dem einzigen verfügbaren Calcimimetikum, Cinacalcet, klinisch überlegen durch:

- 1) Eine besser ausgewogene Kontrolle des Mineralstoffwechsels
- 2) Kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 3) Ersatz einer oralen Therapie bei Patienten mit hoher Tablettenlast und erschwerter Therapietreue
- 4) Erwartungsgemäß höhere Therapietreue aufgrund der i.v.-Anwendung am Ende einer Hämodialyse durch medizinisches Fachpersonal

- 5) Überlegene Wirksamkeit in Hinsicht auf eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % und 50 % bei guter und vergleichbarer Verträglichkeit und Lebensqualität

Etelcalcetid ist eine verbesserte Behandlungsoption für alle erwachsenen hämodialysepflichtigen Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung. Es entspricht den Anforderungen an eine patientenorientierte Therapie und deckt somit den Versorgungsbedarf für Patienten mit sHPT.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Etelcalcetid (Parsabiv®) ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (Amgen GmbH 2016). Die Patienten der Zielpopulation sind dem Stadium 5 bzw. der terminalen chronischen Nierenerkrankung zuzuordnen.

Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz

Orientierende Literaturrecherche

Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von sHPT bei hämodialysepflichtigen, erwachsenen Patienten erfolgte eine orientierende Literaturrecherche. Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz dargestellt.

Ausgeschlossene Datenquellen

Es existiert derzeit kein allgemein zugängliches zentrales Register für hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT. In der „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“ (GBE) – gemeinsam getragen von Robert Koch-Institut (RKI) und DeStatis – finden sich ebenfalls keine Daten.

Die ICD-10-GM benennt einen Code für den sHPT als Folge einer renalen Erkrankung: N25.8 – „Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion - Sekundärer Hyperparathyreoidismus renalen Ursprungs“ (DIMDI 2017). Da es sich bei der Entstehung des sHPTs um eine direkte Folgeerkrankung der Hauptdiagnose chronische Nierenerkrankung

handelt, wird ein sHPT häufig als Nebendiagnose codiert. Die Zahl der Patienten lässt sich daher anhand der ICD-10 Kodierungen nur ungenau abschätzen.

In einem Review aus dem Jahr 2015 wird die Inzidenz und Prävalenz nur geschätzt, wobei fast ausschließlich aggregierte Daten zu den Stadien 3 bis 5 der chronischen Nierenerkrankung für den sHPT berichtet werden, während im vorliegenden Anwendungsgebiet nur das Stadium 5 relevant ist (Hedgeman 2015).

Eingeschlossene Datenquellen

Die DGfN gibt derzeit eine Schätzung zur Prävalenz und Inzidenz der ständig hämodialysepflichtigen Patienten (entspricht Patienten mit terminaler Nierenerkrankung) in Deutschland an (DGfN 2017).

Als weitere Datenquelle können für Deutschland Daten verwendet werden, die im Rahmen des Risikostrukturausgleichs quartalsweise veröffentlicht werden. Hierbei handelt es sich um eine Vollerhebung unter Patienten, die bei der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind (Bundesversicherungsamt 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017).

Die Gesamtzahl der ständig dialysepflichtigen Patienten in Deutschland wird im Rahmen der „Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse“ des G-BAs derzeit sehr genau erfasst: Im Rahmen der Erfassung der Behandlungsdaten werden alle Patienten in vertragsärztlicher Behandlung unter einem lebenslang gültigen, anonymisierten Pseudonym erfasst. Dadurch sind exakte Darstellungen für die Zahlen der gesetzlich krankenversicherten Personen möglich. Dabei werden Zahlen zur Prävalenz für ständig hämodialysepflichtige Patienten (terminale Nierenerkrankung) angegeben (G-BA 2016).

Die international ausgerichtete Forschungsorganisation „Arbor Research Collaborative for Health“ berichtet im Rahmen der DOPPS-Langzeitstudie aussagekräftige, repräsentative Daten über den Anteil von Dialysepatienten mit sHPT für Deutschland (Arbor Research Collaborative for Health 2012, 2016b, 2016a, 2017a, 2017b).

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des sHPTs in Deutschland wird im Rahmen dieser Darstellung der folgende Ansatz gewählt:

Aus dem Anteil der hämodialysepflichtigen Patienten mit sHPT aus der DOPPS-Langzeitstudie erfolgt für die Prävalenz eine Extrapolation auf die Gesamtzahl der hämodialysepflichtigen Patienten in Deutschland. Für die Inzidenz erfolgt analog eine Extrapolation auf die Angaben der DGfN.

Die vorliegenden Zahlen beziehen sich somit auf GKV-Patienten und die folgenden Berechnungen entsprechend nur auf die Population der GKV-Versicherten. Für die Angabe der Anzahl der Gesamtzielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wird der Anteil der privat Versicherten abgeschätzt und berücksichtigt.

Prävalenz der hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung*Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)*

Die Prävalenz der terminalen Nierenerkrankung und Hämodialyse in Deutschland wird von der DGfN auf ca. 70.000 (ca. 80.000 inkl. Peritonealdialyse) Patienten geschätzt (Stand 25.04.2017) (DGfN 2017).

Medical Netcare GmbH (MNC GmbH)

Die MNC GmbH veröffentlicht Jahresberichte zur Qualitätssicherung in der Dialyse im Auftrag des G-BAs, in denen Patientencharakteristika von hämodialysepflichtigen Patienten aller Altersgruppen in der GKV dargestellt werden. Daten für die Gesamtzahl der Patienten, die sich in Dialysebehandlung befinden, werden für die Berichtsjahre 2014 und 2015 angegeben. Für die Berechnung wird das aktuellste Berichtsjahr (2015) herangezogen (MNC GmbH 2015, 2016b).

Die MNC GmbH gibt im „Jahresbericht 2015 zur Qualität in der Dialyse“ die Prävalenz der ständig dialysepflichtigen Erwachsenen (terminale Nierenerkrankung) im Jahr 2015 in Deutschland mit 84.187 an (Tabelle III des Berichts). Berücksichtigt sind dabei sowohl die Hämo- als auch die Peritonealdialyse. Der Anteil der hämodialysepflichtigen Patienten beträgt 94,32 % (Tabelle VII des Berichts). Daraus resultieren 79.405 hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (MNC GmbH 2016a).

Risikostrukturausgleich

Im Berichtsjahr 2016 lag die Prävalenz der Dialyse bei 70.245 (Code „HMG130 - Dialyse“). Eine Unterscheidung in Hämodialyse und Peritonealdialyse erfolgt hierbei nicht. Legt man den gleichen Anteil der hämodialysepflichtigen Patienten der MNC GmbH zugrunde, so ergibt sich eine Anzahl von 66.255 (Bundesversicherungsamt 2017; MNC GmbH 2016a).

Inzidenz der hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung*Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)*

Die Inzidenz wird von der DGfN in Deutschland mit 175 pro eine Millionen Einwohner angegeben (DGfN 2017). Bei 68,85 Millionen Erwachsenen im Jahr 2015 (DeStatis 2017) lassen sich 12.049 inzidente Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung und Hämodialyse errechnen.

Medical Netcare GmbH (MNC GmbH)

Zahlen zur Inzidenz gehen aus dem Bericht der MNC GmbH nicht eindeutig hervor, da nur Patienten berichtet wurden, die sich „erstmalig an der Dialyse“ befinden (alle Stadien und Ursachen). Da der Verlauf der chronischen Nierenerkrankung progredient ist und auch andere Ursachen für eine Erfassung als „erstmalig an der Dialyse“ ausschlaggebend sein können, ist anhand dieser Zahl keine Abschätzung der Inzidenz möglich (G-BA 2016, MNC GmbH 2016a, 2016b).

Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Der Risikostrukturausgleich liefert keine Daten zur Inzidenz (Bundesversicherungsamt 2017).

Tabelle 3-4 fasst die Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz der hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zusammen.

Tabelle 3-4: Patienten unter Hämodialyse ab 18 Jahre in Deutschland

	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN 2017) ¹	Medical Netcare GmbH (MNC GmbH 2016a) ²	Risikostrukturausgleich (Bundesversicherungsamt 2017) ³
Prävalenz			
Hämodialyse > 18 Jahre	ca. 70.000	79.405	66.255 ⁴
Inzidenz			
Hämodialyse > 18 Jahre	12.043	NV	NV
Quellen: Bundesversicherungsamt 2017; DGfN 2017; MNC GmbH 2016a NV: nicht verfügbar 1: Berichtsjahr 2016 2: Berichtsjahr 2015 3: Berichtsjahr 2016 4: Anteil der hämodialysepflichtigen Patienten anhand der Quelle MNC GmbH 2016a geschätzt			

*Anteil der hämodialysepflichtigen Patienten mit behandlungsbedürftigem sHPT**Medical Netcare GmbH (MNC GmbH)*

Der Bericht der MNC GmbH gibt an, welcher Anteil der Patienten einen PTH innerhalb und außerhalb des PTH-Normbereiches nach KDIGO-Leitlinien aufweist (hier definiert als < 11 pmol/l oder > 66 pmol/l bzw. < 103,77 ng/l oder > 622,64 ng/l). Aus der Darstellung geht jedoch nicht hervor, welcher Anteil der Patienten einen PTH-Wert oberhalb des Normalbereichs aufweist. Die Medikation der Patienten wird zudem nicht berichtet.

Aus den Daten lässt sich daher nicht direkt abschätzen, bei welchem Anteil der Patienten ein behandlungsbedürftiger sHPT indiziert ist (MNC GmbH 2016a, 2016b).

DOPPS-Studie

Das „Arbor Research Collaborative for Health“ berichtet im Rahmen der DOPPS-Studie aussagekräftige, repräsentative Daten über hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT. In dieser offenen Langzeitstudie werden nur erwachsene Patienten eingeschlossen. Im Rahmen des DOPPS Practice Monitors werden Daten für die USA, Kanada und Deutschland berichtet (Arbor Research Collaborative for Health 2012, 2016a, 2016b, 2017a, 2017b). Im folgenden Abschnitt werden nur Daten für Deutschland berücksichtigt.

Für das vorliegende Nutzendossier wurde eine Sonderanalyse zur Bestimmung der Patientenanteile durchgeführt. Anhand dieser Daten werden die Patientenanteile der

hämodialysepflichtigen Patienten mit behandlungsbedürftigem sHPT geschätzt. Die Berechnung erfolgt anhand der Empfehlungen in den Leitlinien zu sHPT bei chronischer Nierenerkrankung (siehe Abschnitt 3.2.1). Es werden hierbei folgende Patientengruppen herangezogen:

- Bei allen Patienten der offenen Langzeitstudie, bei denen Cinacalcet angewendet wird, ist bereits vorher ein sHPT diagnostiziert.
- Bei allen Patienten, die eine PTH-Konzentration von mehr als 500 pg/ml aufweisen und die kein Cinacalcet erhalten, ist ein sHPT diagnostiziert.

Somit ergibt sich der Gesamtanteil der hämodialysepflichtigen Patienten mit sHPT als Summe der Einzelanteile der Patienten, bei denen Cinacalcet angewendet wird, und der Patienten, die eine PTH-Konzentration von mehr als 500 pg/ml aufweisen.

Ein PTH von mehr als 500 pg/ml kann als Beginn eines ansteigenden Trends gewertet werden, da dieser Bereich schon nahe des neunfachen ULNs liegt. Dies kann gemäß der KDIGO-Leitlinien als behandlungsbedürftig gewertet werden (siehe Abschnitt 3.2.1) (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Der Anteil der Patienten unter Dialyse mit einer Behandlung mit Cinacalcet in den Jahren 2009 bis 2014 liegt in einem Bereich zwischen 18,0 % und 22,7 %, mit einem Mittelwert von 19,5 % (Arbor Research Collaborative for Health 2017a) (Tabelle 3-5).

Auf Basis der Daten der DOPPS-Studie liegt in Deutschland der Anteil der Patienten unter Hämodialyse mit einer PTH-Konzentration von mehr als 500 pg/ml in den Jahren 2009 bis 2014 zwischen 10,8 % und 16,0 % mit einem Mittelwert von 13,4 % (Arbor Research Collaborative for Health 2017a) (Tabelle 3-5).

Das Berichtsjahr 2015 findet keine Berücksichtigung, da bisher nur Daten für das erste Quartal vorliegen.

Für den Gesamtanteil der erwachsenen hämodialysepflichtigen Patienten mit sHPT ergibt sich somit eine Spanne von 28,8 % bis 35,1 % pro Jahr. Im Mittel liegt dieser bei 32,9 %.

Vergleicht man die beiden Quellen DOPPS und MNC zu den ausgewiesenen PTH-Werten miteinander, so zeigt sich, dass die durchschnittlichen PTH-Werte bei Patienten im Jahr 2014 vergleichbar waren (Arbor Research Collaborative for Health 2016b; MNC GmbH 2015). Eine Extrapolation, der aus der DOPPS-Studie errechneten Anteile auf die Gesamtpopulation der erwachsenen hämodialysepflichtigen Patienten in Deutschland ist somit näherungsweise möglich.

Tabelle 3-5: Sonderanalyse des DOPPS Practice Monitors

Jahresberichte des DOPPS Practice Monitors			
Berichtsjahr	Anteil Cinacalcet behandelter Patienten an allen Patienten unter Hämodialyse	Anteil nicht-Cinacalcet behandelter Patienten, mit einem PTH von mehr als 500 pg/ml an allen Patienten unter Hämodialyse	Anteil der Patienten mit behandlungsbedürftigem sHPT an allen Patienten unter Hämodialyse
2009	18,0 %	10,8 %	28,8 %
2010	18,0 %	13,4 %	31,4 %
2011	18,6 %	16,0 %	34,6 %
2012	19,0 %	13,3 %	32,3 %
2013	20,8 %	14,3 %	35,1 %
2014	22,7 %	12,3 %	35,0 %
Durchschnittlicher Anteil	19,5 %	13,4 %	32,9 %
Quelle: Arbor Research Collaborative for Health 2017a			
*: Für die Berechnung des durchschnittlichen Anteils der Patienten, die im letzten Monat Cinacalcet verwenden, wurden ausschließlich Jahre berücksichtigt, für die Werte für alle Monate vorlagen.			
DOPPS: Dialysis Outcomes Practice Patterns Study; PTH: Parathormon			

Prävalenz und Inzidenz der hämodialysepflichtigen Patienten mit einem behandlungsbedürftigen sHPT (Zielpopulation)

Zur Berechnung wird der ermittelte mittlere Anteil Patienten mit einem behandlungsbedürftigen sHPT (32,9 %) auf die in Tabelle 3-4 errechnete Inzidenz und Prävalenz der hämodialysepflichtigen Patienten gemäß der Daten von DGfN, MNC GmbH und Risikostrukturausgleich extrapoliert.

Tabelle 3-6 stellt die Ergebnisse dieser Berechnungen dar.

Tabelle 3-6: Zielgruppe Patienten über 18 Jahre unter Hämodialyse mit einem behandlungsbedürftigen sHPT in Deutschland

	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN 2017) ¹	Medical Netcare GmbH (MNC GmbH 2016a) ²	Risikostrukturausgleich (Bundesversicherungsamt 2017) ³
Prävalenz			
Hämodialyse > 18 Jahre	23.030	26.124	21.798 ^a
Inzidenz			
Hämodialyse > 18 Jahre	3.962	NV	NV
Quelle: DeStatis 2017; GBE-Bund 2017 NV: nicht verfügbar 1: Berichtsjahr 2016 2: Berichtsjahr 2015 3: Berichtsjahr 2016 a: Hämodialyse und Peritonealdialyse, hochgerechnet auf die Zielpopulation mit einem Anteil gesetzlich Versicherter von 86,1 %			

Für die Schätzung der Prävalenz wird als unterer Grenzwert der Risikostrukturausgleich herangezogen und als oberer Grenzwert der Bericht der MNC GmbH. Letztere hat aufgrund der zugrunde liegenden sehr genauen Methodik die höhere Aussagekraft.

Für die Schätzung der Inzidenz werden die Daten der DGfN herangezogen.

Die Daten des Risikostrukturausgleichs beziehen sich auf das Berichtsjahr 2016, bei den Daten der DGfN handelt es sich um eine aktuelle Schätzung aus dem Jahr 2016. Die Daten der MNC GmbH beziehen sich auf das Jahr 2015. Für die weiteren Berechnungen werden die Daten auf das Jahr 2017 extrapoliert, wobei eine Wachstumsrate von 0,45 % pro Jahr angenommen wird (siehe unten).

Tabelle 3-7 gibt die im Weiteren verwendeten Daten für Prävalenz und Inzidenz an.

Tabelle 3-7: Schätzung für Prävalenz und Inzidenz dialysepflichtiger Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem behandlungsbedürftigen sHPT für das Jahr 2017

	Anzahl der Patienten
Prävalenz	
Hämodialyse > 18 Jahre	21.896 – 26.360 ^a
Inzidenz	
Hämodialyse > 18 Jahre	3.980 ^b
Quelle: Arbor Research Collaborative for Health 2017a; DGfN 2017; MNC GmbH 2016a a: Spanne aus „Datengrundlage: Risikostrukturausgleich“ bis „Datengrundlage: Medical Netcare GmbH“; extrapoliert auf das Jahr 2017 bei einem Wachstumsfaktor von 0,45 % b: extrapoliert auf das Jahr 2017 bei einem Wachstumsfaktor von 0,45 %	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tabelle 3-8: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dialysepflichtiger Patienten chronischer Nierenerkrankung mit einem behandlungsbedürftigen sHPT

Jahr	Prävalenz (Wachstumsrate 0,45 % pro Jahr)*	Inzidenz (Wachstumsrate 0,45 % pro Jahr)*
2017	21.896 – 26.360	3.980
2018	21.995 – 26.479	3.998
2019	22.093 – 26.598	4.016
2020	22.193 – 26.717	4.034
2021	22.293 – 26.838	4.052
2022	22.393 – 26.958	4.070

Quelle: Bundesversicherungsamt 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017
 *: angenommene Wachstumsrate basiert auf dem durchschnittlichen Wachstum der Anzahl der Fälle mit Code HMG 130 zwischen 2012 und 2017

Die Berechnung der Veränderung der Prävalenz und Inzidenz dialysepflichtiger Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit sHPT beruht auf der Annahme, dass der Anteil unter den Hämodialysepatienten im Schnitt den angenommenen 32,9 % entspricht.

Die Wachstumsrate der Prävalenz und Inzidenz der Hämodialyse wird aus der Veränderung der Anzahl der Patienten im Risikostrukturausgleich der Krankenkassen zwischen dem ersten Quartal 2012 und dem ersten Quartal 2017 berechnet (Bundesversicherungsamt 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017). Die absolute Zahl der Patienten steigt von 68.704 (Bundesversicherungsamt 2012) auf 70.245 (Bundesversicherungsamt 2017). Dies entspricht einem Anstieg von 1.541 Fällen oder 0,45 % hämodialysepflichtigen Patienten pro Jahr. Diese Wachstumsrate wird zur Hochrechnung der Prävalenz sowie der Inzidenz herangezogen (siehe Tabelle 3-8).

Patienten mit terminaler Nierenerkrankung stellen eine unter klinischen Gesichtspunkten sehr heterogene Population dar, auch aufgrund der unterschiedlichen Grunderkrankungen. Verfügbare Daten zeigen, dass in den letzten Jahren das mittlere Alter inzidenter und prävalenter Dialysepatienten in Deutschland angestiegen ist. Diese Beobachtung kann mitunter das Resultat einer gestiegenen Lebenserwartung sein. Entsprechend des Lebensalters und des Vorliegens von Begleiterkrankungen muss die Therapie individuell angepasst werden. Die jährliche Sterblichkeit der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland (Peritoneal- und Hämodialyse) beträgt zurzeit etwa 17 %, die Werte anderer westlicher Industrieländer liegen zwischen 14 % und 23 %. Die Mortalität ist maßgeblich durch Alter und Co-Morbidität der Patienten beeinflusst (DGfN 2016).

Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der hier errechneten Gesamtzahl ausschließlich um ambulant behandelte Patienten handelt, da Dialysezentren diesem Sektor zuzuordnen sind.

Die durchschnittliche Dauer einzelner stationärer Behandlungen ist nicht bekannt. Der Wechsel zwischen ambulanter und stationärer Behandlung ist nur schwer abzuschätzen und wird in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2017

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Etelcalcetid	25.440 – 30.626	21.896 – 26.360
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Die Zielpopulation der GKV-Patienten im Jahr 2017 ergibt sich aus der Prävalenz aus den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3. Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2015 86,07 %, dies entspricht 70,73 Millionen GKV-Versicherten; entsprechend wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung von 82,18 Millionen Einwohnern extrapoliert (BMG 2016; DeStatis 2015).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Etelcalcetid	Erwachsene Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen	Nicht quantifizierbar	21.896 – 26.360
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse unterziehen, wurde auf Basis der Anzahl der hämodialysepflichtigen Patienten in der GKV berechnet (Bundesversicherungsamt 2012, 2013, 2014, 2015, 2016; DGfN 2017; MNC GmbH 2016a). Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten wurde mittels Daten der DOPPS-Studie geschätzt (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) (Arbor Research Collaborative for Health 2017a).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Population vor (Modul 4A, Abschnitt 4.4.3). Somit ist davon auszugehen, dass alle 21.896 bis 26.360 erwachsenen GKV-hämodialysepflichtigen Patienten mit sHPT, bei der Behandlung mit Etelcalcetid von einem nicht quantifizierbaren patientenrelevanten Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die in Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur chronischen Nierenerkrankung. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 30.11.2016 und am 17.02.2017 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Indikation liefern. Hierbei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- International Society of Nephrology (ISN), 2009: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) – Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
(http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf)
- International Society of Nephrology (ISN), 2013: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) – KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
(http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)

- International Society of Nephrology (ISN), 2017: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) – Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD-MBD%20Update/KDIGO%20CKD-MBD%20Update_Public%20Review_Final.pdf)
- National Kidney Foundation (NKF), 2002: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) – Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification (https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf)
- National Kidney Foundation (NKF), 2003: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) – Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Guideline 8. Vitamin D Therapy in CKD Patients (http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/Guide8B.htm)

Die Suchbegriffe waren „Nierenerkrankung“, „Niereninsuffizienz“, „chronische Nierenerkrankung“, „chronische Niereninsuffizienz“, „Dialyse“, „Hämodialyse“, „sekundärer Hyperparathyreoidismus“, „kidney disease“, „chronic kidney disease“, „CKD“, „dialysis“, „hemodialysis“, „secondary hyperparathyroidism“, „sHPT“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten gezielte Einzelrecherchen über den Zeitraum vom 01.12.2016 bis 04.01.2017 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „chronische Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz (CKD) mit Dialysepflicht“ oder „sHPT bei dialysepflichtiger CKD“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext analysiert. Eingeschlossen wurden alle Artikel, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung der Erkrankung
- Behandlungsoptionen des sHPTs bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden in der Zeit vom 05.01.2017 bis 11.01.2017 Daten folgender Quellen recherchiert:

- Bundesverband Niere E.V. (<http://www.bundesverband-niere.de/bundesverband/quasi-niere/jahresberichte.html>)
- Bundesversicherungsamt (<http://www.bundesversicherungsamt.de/>)

- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) (<http://www.dgfn.eu/>)
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (<https://www.dimdi.de/>)
- Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Program (DOPPS) – DOPPS Practice Monitor (DPM) Germany (<http://www.dopps.org/dpm/Germany/>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes /GBE-Bund) (<http://www.gbe-bund.de/>)
- Medical Netcare GmbH (MNC GmbH) (<https://www.m-nc.de/qs-dialyse>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/>)

Zusätzlich wurde von der Amgen GmbH eine Sonderanalyse der Daten der DOPPS-Studie in Auftrag gegeben (Arbor Research Collaborative for Health 2017a).

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 05.01.2017 und dem 12.01.2017 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Nierenerkrankung“, „Niereninsuffizienz“, „chronische Nierenerkrankung“, „chronische Niereninsuffizienz“, „Dialyse“, „Hämodialyse“, „sekundärer Hyperparathyreoidismus“, „Parathormon“, „Epidemiologie“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „kidney disease“, „chronic kidney disease“, „CKD“, „dialysis“, „hemodialysis“, „secondary hyperparathyroidism“, „sHPT“, „parathyroid hormone“, „PTH“ „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Amann K., Ritz E., Wiest G. et al. 1994. *A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia.* Journal of the American Society of Nephrology 4 (10), S. 1814–1819.
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 2016. *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. Arbor Research Collaborative for Health 2012. *2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011*. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/annualreport/>, abgerufen am: 11.01.2017.
5. Arbor Research Collaborative for Health 2016a. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Practice Monitor Germany June 2016: Cinacalcet Use, Last 1 Month*. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/DPM/Germany/>, abgerufen am: 08.02.2017.
6. Arbor Research Collaborative for Health 2016b. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Practice Monitor Germany June 2016: Serum PTH (3 month average), categories*. Auszug vom 08.02.2017. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/DPM/Germany/>, abgerufen am: 20.04.2017.
7. Arbor Research Collaborative for Health 2017a. *Annual and monthly prevalence of cinacalcet use in DOPPS 4 & 5 among haemodialysis patients who have a measured PTH*. Data on file.
8. Arbor Research Collaborative for Health 2017b. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Practice Study Website*. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/>, abgerufen am: 27.04.2017.
9. Arenas M. D., Malek T., Alvarez-Ude F. et al. 2010. *Phosphorus binders: preferences of patients on haemodialysis and its impact on treatment compliance and phosphorus control*. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 30 (5), S. 522–530.
10. Arneson T. J., Li S., Liu J. et al. 2013. *Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010*. *American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 62 (4), S. 747–754.
11. Bas H. 2009. *Sekundärer Hyperparathyreoidismus: erweiterte Therapieoptionen mit Kalzimumimetika: Bessere Beeinflussung von Knochen- und Mineralstoffwechsel bei chronischer Nierenerkrankung*. Verfügbar unter: https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2009/02/Sekundaerer_Hyperparathyreoidismus.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
12. Belozeroff V., Chertow G. M., Graham C. N. et al. 2015. *Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial*. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18 (8), S. 1079–1087.
13. 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.
14. Block G. A., Bushinsky D. A., Cheng S. et al. 2017a. *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.

15. Block G. A., Bushinsky D. A., Cunningham J. et al. 2017b. *Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials*. Journal of the American Medical Association 317 (2), S. 146–155.
16. Block G. A., Kilpatrick R. D., Lowe K. A. et al. 2013. *CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 8 (12), S. 2132–2140.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Brancaccio D., Cozzolino M. und Gallieni M. 2004. *Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach*. Journal of the American Society of Nephrology 15 Suppl 1, S. S21-4.
21. Briggs A. H., Parfrey P. und Khan, N. et al. 2013. *The effects of study events and treatment on healthrelated quality of Life (HRQoL) in the EVOLVE trial: Poster presented at American Society of Nephrology Annual Meeting 5-10 November 2013, Atlanta, GA. 2013*. American Society of Nephrology (ASN), 2013.
22. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
23. Bundesversicherungsamt 2012. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2012*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
24. Bundesversicherungsamt 2013. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2013*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
25. Bundesversicherungsamt 2014. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2014*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.

26. Bundesversicherungsamt 2015. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2015*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
27. Bundesversicherungsamt 2016. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2016*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
28. Bundesversicherungsamt 2017. *Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile - Grundlagenbescheid-I/2017*. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
29. Cascorbi I. 2012. *Drug interactions - principles, examples and clinical consequences*. Deutsches Ärzteblatt international 109 (33-34), S. 546-55; quiz 556.
30. Cavalier E., Delanaye P., Vranken L. et al. 2012. *Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 27 (5), S. 1950–1956.
31. Chertow G. M., Block G. A., Correa-Rotter R. et al. 2012. *Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis*. The New England Journal of Medicine 367 (26), S. 2482–2494.
32. Chiu Y.-W., Teitelbaum I., Misra M. et al. 2009. *Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 4 (6), S. 1089–1096.
33. Covic A. und Rastogi A. 2013. *Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence*. BMC Nephrology 14, S. 153.
34. 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.
35. Danese M. D., Belozeroff V., Smirnakis K. et al. 2008. *Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 3 (5), S. 1423–1429.
36. Davies E. W., Matza L. S., Worth G. et al. 2015. *Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis*. Health and Quality of Life Outcomes 13 (90), S. 1–11.
37. 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.

38. 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.
39. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) 2017. *Das Nierenportal*. Verfügbar unter: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich.html>, abgerufen am: 25.04.2017.
40. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *ICD-10-GM Version 2017 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>, abgerufen am: 20.04.2017.
41. 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.
42. Fernandez-Martin J. L., Martinez-Cambor P., Dionisi M. P. et al. 2015. *Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study*. Nephrology Dialysis Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 30 (9), S. 1542–1551.
43. 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.
44. 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.
45. Floege J., Raggi P., Block G. A. et al. 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 (6), S. 1916–1923.
46. Fukagawa M., Yokoyama K., Koiwa F. et al. 2013. *Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder*. Therapeutic Apheresis and Dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the

Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 17 (3), S. 247–288.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen: vom 17.03.2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17_Abnahme-Bericht-AQUA_Nierenersatztherapie.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2017. *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/15/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.000/3732, abgerufen am: 25.04.2017.
49. Gincherman Y., Moloney K., McKee C. et al. 2010. *Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients*. Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis 14 (1), S. 68–72.
50. Goldsmith D. J., Covic A., Fouque D. et al. 2010. *Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement*. Nephrology Dialysis Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 25 (12), S. 3823–3831.
51. 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.
52. Hahn K., Kuhlmann M. K. und Ritz E. 2013. *Phosphat und Nahrung*. Nephrologe 8 (1), S. 37–42.
53. Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K. et al. 2015. *International Burden of Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism: A Systematic Review of the Literature and Available Data*. International Journal of Nephrology Keine Angabe (Keine Angabe), S. 1–16.
54. Heine G. H., Nangaku M. und Fliser D. 2013. *Calcium and phosphate impact cardiovascular risk*. European Heart Journal 34 (15), S. 1112–1121.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. Karamanidou C., Clatworthy J., Weinman J. et al. 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), S. 1–10.
60. Ketteler M. 2013. *Phosphatbinder*. *Nephrologe* 8 (1), S. 43–49.
61. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD–MBD Work Group (KDIGO CKD–MBD Work Group) 2013. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney international*. Supplement. 3 (1), S. 1–150.
62. 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.
63. Kleophas W., Bieber B., Robinson B. M. et al. 2013. *Implementation and first results of a German chronic kidney disease registry*. *Clinical Nephrology* 79 (3), S. 184–191.
64. Leggat J. E. 2005. *Adherence with dialysis: a focus on mortality risk*. *Seminars in Dialysis* 18 (2), S. 137–141.
65. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. 2009. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Annals of Internal Medicine* 150 (9), S. 604–612.
66. Lindberg J. S., Culleton B., Wong G. et al. 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* 16 (3), S. 800–807.
67. Loghman-Adham M. 2003. *Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation*. *The American Journal of Managed Care* 9 (2), S. 155–171.
68. 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.

69. Manns B. J., Hodsmann A., Zimmerman D. L. et al. 2010. *Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 55 (5), S. 800–812.
70. 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.
71. Medical Netcare GmbH (MNC GmbH) 2015. *Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2014: Eine Auswertung im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4057/2016-01-21_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2014_Bericht.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
72. Medical Netcare GmbH (MNC GmbH) 2016a. *Jahresbericht 2015 zur Qualität in der Dialyse: Berichtsjahr 2015*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4166/2016-09-15_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Einleitung-und-Jahresbericht.pdf, abgerufen am: 25.04.2017.
73. Medical Netcare GmbH (MNC GmbH) 2016b. *Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2015: Eine Auswertung im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4261/2016-10-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Bericht-MNC.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
74. 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.
75. National Kidney Foundation (NKF) 2003. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 42 (4 Suppl 3), S. S1-201.
76. Ogata H., Ritz E., Odoni G. et al. 2003. *Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors*. Journal of the American Society of Nephrology 14 (4), S. 959–967.
77. Ortiz A., Covic A., Fliser D. et al. 2014. *Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure*. The Lancet 383 (9931), S. 1831–1843.
78. Parfrey P. S., Chertow G. M., Block G. A. et al. 2013. *The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 98 (12), S. 4834–4844.

79. Reams B. D., Dluzniewski P. J., Do T. P. et al. 2015. *Dynamics of cinacalcet use and biochemical control in hemodialysis patients: a retrospective New-user cohort design*. BMC Nephrology 16 (175), S. 1–11.
80. 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.
81. Schmid H., Hartmann B. und 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 (5), S. 185–190.
82. Slatopolsky E., Brown A. und Dusso A. 1999. *Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. Kidney International 56 (Suppl. 73), S. S-14 - S-19.
83. 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.
84. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Gesundheit: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung*. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/FallpauschalenKrankenhaus2120640157004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 13.04.2017.
85. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. *Genesis Online: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, abgerufen am: 13.01.2017.
86. Steddon S. und Sharples E. 2015. *Clinical Practice Guideline. CKD-MINERAL AND BONE DISORDERS (CKD-MBD): Final Version (01/03/2015)*. Verfügbar unter:
<http://www.renal.org/docs/default-source/default-document-library/ra-ckd-mbd-final-version-2015-v2870fa131181561659443ff000014d4d8.pdf?sfvrsn=0>, abgerufen am: 20.04.2017.
87. Stollenwerk B., Dehmel B., Akehurst R. et al. 2016. *Modelling etelcalcetide effectiveness on health outcomes: Relating biochemical outcomes to mortality, cardiovascular events, fractures and parathyroidectomy*. Society for Medical Decision Making (SMDM), 14 Juni 2016, London.
88. 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.
89. 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.

90. Torregrosa J.-V., Bover J., Cannata-Andia J. B. et al. 2011. *Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.)*. Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 31 (Suppl 1), S. 3–32.
91. 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.
92. 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.
93. Wetmore J. B. und Quarles L. D. 2009. *Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift?* Nature Clinical Practice. Nephrology 5 (1), S. 24–33.
94. Wolf M. 2010. *Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease*. Journal of the American Society of Nephrology 21 (9), S. 1427–1435.
95. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der

Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Im folgenden Abschnitt werden Angaben zur Behandlungsdauer von Etelcalcetid und der zVT Cinacalcet gemacht.

Hinsichtlich der Begleitmedikation, gemäß der Fachinformationen von Etelcalcetid und Cinacalcet sowie der Niederschrift der G-BA Beratung vom 30.11.2015, können sowohl Cinacalcet als auch Etelcalcetid als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann (Amgen GmbH 2016a, 2016b; G-BA 2015b).

Phosphatbinder sind zur Behandlung von Hyperphosphatämien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zugelassen (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH 2011; MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG 2014; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016; Shire Deutschland GmbH 2016; Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France 2016). Vitamin D sowie dessen Analoga sind zugelassen, um die bei der chronischen Nierenerkrankung auftretenden Folgen eines Vitamin D Mangels zu behandeln (AbbVie 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2016; LEO Pharma GmbH 2015; Roche Pharma AG 2016). Das therapeutische Regime, welches beim sHPT zur Anwendung kommt, hängt somit von den weiteren Aspekten der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts ab. Die Dosierung von Phosphatbindern und Vitamin D soll beim sHPT laut aktuellen KDIGO-Leitlinien so angepasst werden, dass die Phosphat- und Calciumwerte nicht unerwünscht beeinflusst werden, sowie Hyperphosphatämien und Hyperkalzämien vermieden werden (KDIGO CKD-MBD Work Group 2016). Eine Reduktion des PTHs ist gleichzeitig mit einer Reduktion der Blut-Phosphat- und Blut-Calciumwerte assoziiert (Block 2017a; Block 2017b; Chertow 2012). Eine Korrelation zur eindeutigen Empfehlung zur Dosierungsanpassung für Phosphatbinder und Vitamin D sowie dessen Analoga lässt sich dabei jedoch nicht herstellen, da diese Effekte sich patientenindividuell zu stark unterscheiden. Dosisanpassungen erfolgen gemäß der Empfehlung der entsprechenden Fachinformationen und des jeweiligen verwendeten Assays (KDIGO CKD-MBD Work Group 2016).

Da somit keine allgemein gültigen Dosierungsschemata für die Kombination von Vitamin D und Phosphatbindern mit Etelcalcetid bzw. Cinacalcet empfohlen werden können, werden die Kosten für die mögliche Begleitmedikation als patientenindividuell eingestuft. Auf Basis der

Leitlinienempfehlungen und der Studie 20120360 wird angenommen, dass sich die Begleitmedikation sowohl für Cinacalcet als auch für Etelcalcetid nicht substantiell unterscheidet. Somit werden weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT zusätzliche Kosten erwartet. Dieser Abschnitt fokussiert sich daher auf die Kosten von Etelcalcetid und Cinacalcet (Amgen GmbH 2015; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)				
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls auch als Teil eines Therapie-schemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Kontinuierlich: 3 * wöchentlich	156	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)				
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 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.	Kontinuierlich: 1 * täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialyse-therapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Quellen: Amgen GmbH 2016a, 2016b CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Begründung der folgenden Angaben ist analog zur Struktur in Tabelle 3-11 aufgebaut.

Bei der Erkrankung handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Angaben zum Behandlungsmodus von Etelcalcetid (Parsabiv®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Etelcalcetid entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a).

Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion dreimal pro Woche angewendet wird. Um den angestrebten Zielwert des PTHs zu erreichen, kann die Dosis, frühestens alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg erhöht werden. Ebenso kann die Dosis reduziert werden. Insgesamt sollte Etelcalcetid so titriert werden, dass die Erhaltungsdosis je Anwendung individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt wird. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Parsabiv® nicht angegeben (Amgen GmbH 2016a).

Die beim DIMDI vorgeschlagene Defined Daily Dose (DDD) von Etelcalcetid beträgt 1,6 mg (Amgen GmbH 2017). Die Dosierung begründet sich auf der einarmigen Extensionsstudie 20130213. Hierbei wurde ein PTH-Zielwert angestrebt, der den KDIGO-Leitlinien entsprach (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Der angegebene Zielwert im zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2015 der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse des G-BAs stützt die Relevanz einer Zielerreichung gemäß KDIGO-Leitlinien (MNC GmbH 2016). Die mediane Dosierung in der Extensionsstudie von Etelcalcetid betrug 587,6 mg für ein Behandlungsjahr. Umgerechnet auf eine tägliche Dosierung ergibt sich daraus die DDD von 1,6 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

Angaben zum Behandlungsmodus von Cinacalcet (Mimpara®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Cinacalcet entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Mimpara® (Amgen GmbH 2016b). Um bei Dialysepatienten einen Zielwert des PTHs zwischen 150 pg/ml und 300 pg/ml (15,9 pmol/l – 31,8 pmol/l), gemessen mit einem intakt-PTH-Assay, zu erreichen, sollte die Dosis von Mimpara® gemäß Fachinformation patientenindividuell zwischen 30 mg und 180 mg einmal täglich oral titriert werden. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Mimpara® nicht angegeben.

Die DDD von Cinacalcet liegt bei 60 mg (DIMDI 2017). Dies entspricht der medianen täglichen Dosis, die in der Zulassungsstudie von Cinacalcet verwendet wurde, um einen gemäß Fachinformation angestrebten PTH-Zielwert von weniger als 300 pg/ml zu erreichen (Lindberg 2005).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)			
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialyse-therapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Kontinuierlich: 3 * wöchentlich	156
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)			
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 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.	Kontinuierlich: 1 * täglich	365
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialyse-therapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Quellen: Amgen GmbH 2016a, 2016b CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)				
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und / oder Vitamin D enthält.	156	2,5 mg – 5 mg basierend auf einer DDD von 1,6 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 587,6 mg) ¹	365 DDD (587,6 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)				
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 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.	365	1 Filmtablette à 60 mg basierend auf einer DDD von 60 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch: 21.900 mg) ²	365 DDD (21.900 mg)
<p>Quellen: Amgen GmbH 2016a, 2016b, 2017; DIMDI 2017</p> <p>1: DDD Etelcalcetid 1,6 mg i.v. (Amgen GmbH 2017)</p> <p>2: DDD Cinacalcet 60 mg oral (DIMDI 2017)</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); DDD: Defined Daily Dose; i.v.: intravenös ; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Verbrauch pro Gabe je Patient waren für Etelcalcetid und Cinacalcet die amtliche DDD Klassifizierung des DIMDI bzw. der dem DIMDI vorliegende Vorschlag zur DDD (Amgen GmbH 2017; DIMDI 2017). Für den Jahresdurchschnittsverbrauch wurden diese Werte mit 365 Therapietagen multipliziert.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Etelcalcetid (Parsabiv®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird davon ausgegangen, dass ein Patient je Behandlung pro Jahr 365 DDDs (587,6 mg) erhält.

365 Tage * 1 DDD (1,6 mg) Injektionslösung = 365 DDD (587,6 mg)

Dies entspricht einem errechneten Verbrauch von 236 Durchstechflaschen der Wirkstärke 2,5 mg (2,5 mg bis 5 mg je Anwendung) in einem Jahr unter Berücksichtigung des Verwurfs (2,4 mg).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Cinacalcet (Mimpara®)

Die DDD für Cinacalcet (Mimpara®) wird von der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des DIMDI mit 60 mg angegeben (DIMDI 2017). Dies entspricht einer durchschnittlichen Dosis von einer Filmtablette mit 60 mg (1 DDD) je Anwendung. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird davon ausgegangen, dass ein Patient je Behandlung pro Jahr 365 DDDs (21.900 mg) erhält.

365 Tage * 1 DDD (60 mg) = 365 DDD (21.900 mg)

Dies entspricht 365 Filmtabletten à 60 mg Cinacalcet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen)), PZN 999991	265,11 €(2,5 mg, 0,5 ml Durchstechflasche, 12 St.) ¹	249,27 €
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen)), PZN 999992	519,23 €(5 mg, 1 ml Durchstechflasche, 12 St.) ¹	489,32 €
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen)), PZN 999993	1.027,49 €(10 mg, 2 ml Durchstechflasche, 12 St.) ¹	969,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):		
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 00619136	240,78 €(30 mg Filmtabletten, 28 St.)	226,29 €
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 10356689	700,35 €(30 mg Filmtabletten, 84 St.)	660,41 €
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 00619142	470,56 €(60 mg Filmtabletten, 28 St.)	443,34 €
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 10356695	1.389,72 €(60 mg Filmtabletten, 84 St.)	1.311,61 €
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 00623899	700,35 €(90 mg Filmtabletten, 28 St.)	660,41 €
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen)), PZN 10356703	2.062,26 €(90 mg Filmtabletten, 84 St.)	1.945,99 €
Quellen: Lauer-Fischer 2017 (Stand 01.03.2017), eigene Berechnungen der Amgen GmbH 1: Preis gemäß IFA-Meldung (IFA 2017) 2: Preis Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V und Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 3: Preis Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V und Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V APU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFA: Informationsstelle für Arzneispezialitäten; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Etelcalcetid wurde der Apothekenabgabepreis berücksichtigt, der für den 15.12.2015 der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe eingereicht wurde (IFA 2017). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gem. § 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt. Die Angaben in Tabelle 3-14 für Cinacalcet (Mimpara®) stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.03.2017 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem der ausgewählten Packungen) (Lauer-Fischer 2017). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallelimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BAs im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (IQWiG 2016).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)				
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)				
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 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.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: Amgen GmbH 2016a, 2016b CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Sowohl für Etelcalcetid, als auch für Cinacalcet fallen keine zusätzlich notwendigen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des sHPTs bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung hinausgehen. Hinsichtlich der Begleitmedikation können beide Arzneimittel gemäß Fachinformation in therapeutischen Regimes angewendet werden, die je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen können. Es ist davon auszugehen, dass sich sowohl das Schema, als auch die ggf. benötigte Menge Phosphatbinder und/oder Vitamin D bei Etelcalcetid und Cinacalcet nicht substantiell unterscheidet. Dies bildet sich ebenfalls in der Zulassungsstudie 20120360 ab (Amgen GmbH 2015; Block 2017b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Keine	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):	
Keine	Nicht zutreffend
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Etelcalcetid und Cinacalcet fallen keine zusätzlich notwendigen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des sHPTs bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung hinausgehen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)				
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)				
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 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.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: Amgen GmbH 2016a, 2016b CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Für Etelcalcetid und Cinacalcet fallen keine zusätzlich notwendigen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des sHPTs bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung hinausgehen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Etelcalcetid (Parsabiv®)			
Etelcalcetid (Parsabiv® (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chroni- scher Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv® kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphat- binder und/oder Vitamin D enthält.	4.902,31 €	107.340.979,76 bis 129.224.891,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Cinacalcet (Mimpara®)			
Cinacalcet (Mimpara® (Amgen GmbH 2016b))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Nieren-insuffizienz. Mimpara® kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann.	5.699,26 €	124.790.996,96 bis 150.232.493,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Etelcalcetid (Parsabiv [®]) (Amgen GmbH 2016a))	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chroni- scher Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Parsabiv [®] kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphat- binder und/oder Vitamin D enthält.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden jeweils die günstigsten Packungen in der entsprechenden Wirkstärke und Anzahl der Spritzen herangezogen. Basierend auf der günstigsten Packung wurde der Preis pro Anwendung berechnet.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von *Etelcalcetid (Parsabiv[®])*

365 Tage * 1 DDD (1,6 mg) Injektionslösung = 365 DDD (587,6 mg)

Dies entspricht 236 Durchstechflaschen mit 2,5 mg Etelcalcetid (Verwurf von 2,4 mg)

GKV-relevanter Preis Etelcalcetid: Parsabiv[®] (Amgen) 2,5 mg, PZN 999991,
12 Stück: 249,09 €

GKV-relevante Kosten je Patient pro Jahr: $236 * (249,27 \text{ €} / 12) = \mathbf{4.902,31 \text{ €}}$

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von *Cinacalcet (Mimpara[®])*

365 Tage * 1 DDD (60 mg) = 365 DDD (21.900 mg)

Dies entspricht 365 Tabletten mit 60 mg Cinacalcet.

GKV-relevanter Preis Cinacalcet: Mimpara[®] (Amgen) 60 mg, PZN 10356695,
84 Stück: 1.311,61 €

GKV-Kosten pro Patient pro Jahr: $365 * (1.311,61 \text{ €} / 84) = \mathbf{5.699,26 \text{ €}}$

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Etelcalcetid ist zur Behandlung des sHPTs bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, zugelassen.

In Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der hämodialysepflichtigen erwachsenen Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die von einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen profitieren, auf 21.896 bis 26.360 im Jahr 2017 geschätzt.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, stellen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung eine unter klinischen Gesichtspunkten sehr heterogene Population dar. Die Therapie muss unter Berücksichtigung des Lebensalters, dem Vorliegen von Begleiterkrankungen und den zur Anwendung kommenden Begleitmedikationen individuell angepasst werden. Bisher stand den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als Standardtherapie Cinacalcet zur Verfügung. Daher ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für ein neues Calcimimetikum zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Nachfolgend werden deshalb die zentralen Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Etelcalcetid nehmen, qualitativ diskutiert.

Aktuelle Versorgungssituation und Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Etelcalcetid

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, besteht derzeit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei der Behandlung erwachsener sHPT Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Dieser Bedarf kann derzeit durch die vom G-BA festgelegte zVT Cinacalcet nicht vollständig gedeckt werden. Das oral zur Anwendung kommende Arzneimittel Cinacalcet ist bisher das einzige auf dem Markt verfügbare Calcimimetikum. Allerdings lässt sich mittels Cinacalcet der sHPT bei dialysepflichtigen Patienten nicht immer optimal kontrollieren, was u. a. auf eine hohe Tablettenlast zurückzuführen ist (Chiu 2009). Generell zeigt sich, dass die Therapietreue von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bei oralen Therapeutika eingeschränkt ist (de Francisco 2016). Um diesen therapeutischen Bedarf zu decken, kommt der Entwicklung neuer Substanzen, die zur Verbesserung der Therapietreue führen, eine besondere Rolle zu.

Im Gegensatz zu Cinacalcet, gibt es für Etelcalcetid kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Amgen GmbH 2016a, 2016b). Patienten mit chronischer Nierenerkrankung erhalten eine Polymedikation, weshalb ein hohes Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen besteht (Loghman-Adham 2003). Die Auswirkungen solcher Wechselwirkungen sind nur schwer abzuschätzen und können deshalb unvorhersehbare Folgen für den Patienten haben (Cascorbi 2012). Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen sind Dosisanpassungen erschwert und es kann gegebenenfalls zur Potenzierung der Wirkung oder Wirkverlust von einzelnen Therapien kommen (Cascorbi 2012). Eine Verringerung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen ist daher wünschenswert.

Etelcalcetid verfügt über eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der PTH-Reduktion gegenüber Cinacalcet (Block 2017a). In den vergangenen Jahren hat sich der Anteil der Patienten, deren PTH-Wert über dem durch die KDIGO-Leitlinien empfohlenen oberen Grenzwertes des PTHs Zielbereiches lag, nicht verringert (Arbor Research Collaborative for Health 2016). Dies ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Floege 2011; KDIGO CKD-MBD Work Group 2016). Ein wirksameres Calcimimetikum kann dazu beitragen, den Anteil der Patienten, die außerhalb des Zielbereiches liegen, in Zukunft zu verringern.

Darüber hinaus verringert die Art der Anwendung die Tablettenlast der Patienten. Bei Etelcalcetid erfolgt die Applikation von Etelcalcetid dreimal wöchentlich im Rahmen der Hämodialysebehandlung durch das medizinische Fachpersonal über einen bestehenden i.v.-Zugang (Amgen GmbH 2016a). Es entsteht somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten durch die i.v.-Anwendung. Die Therapietreue dürfte somit durch das medizinische Fachpersonal sichergestellt werden.

Patientenpräferenz

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor.

Kontraindikationen

In der Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig folgende Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Etelcalcetid aufgrund von Kontraindikationen vor: Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels, sowie ein albuminkorrigierter Calcium(serum-)spiegel (cCa) der unter der Grenze des Normbereichs liegt (Amgen GmbH 2016a).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Wie im Abschnitt 3.2.3 diskutiert, stellen Patienten mit terminaler Nierenerkrankung eine unter klinischen Gesichtspunkten sehr heterogene Population dar. Die Therapie muss unter Berücksichtigung des Lebensalters und dem Vorliegen von Begleiterkrankungen individuell angepasst werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der in Abschnitt 3.2.3 errechneten Gesamtzahl rein um ambulant behandelte Patienten handelt, da Dialysezentren

diesem Sektor zuzuordnen sind. Die durchschnittliche Dauer einzelner stationärer Behandlungen ist nicht bekannt. Der Wechsel zwischen ambulanter und stationärer Behandlung ist nur schwer abzuschätzen und wird in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten je Patient basiert auf der derzeit beim DIMDI vorgeschlagenen DDD für Etelcalcetid (Amgen GmbH 2017). Die Dosierung begründet sich auf der einarmigen Extensionsstudie 20130213. Hierbei wurde ein PTH-Zielwert angestrebt, der den KDIGO-Leitlinien entsprach (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Der angegebene Zielwert im zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2015 der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse des G-BAs stützt die Relevanz einer Zielerreichung gemäß KDIGO-Leitlinien (MNC GmbH 2016). Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die durchschnittliche Dosierung von Etelcalcetid im klinischen Alltag nicht weit von der DDD abweicht.

Bisher stand den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als Standardtherapie Cinacalcet zur Verfügung (G-BA 2015a). Daher ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Etelcalcetid zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Es wird davon ausgegangen, dass ab der Einführung von Etelcalcetid, sowohl Cinacalcet als auch Etelcalcetid bei hämodialysepflichtigen Patienten angewendet werden. Die beschriebenen Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 werden unter Berücksichtigung dieser Aspekte geringer ausfallen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3 wurde keine systematische bibliografische oder orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im Weiteren wird abschnittsweise die Vorgehensweise für die Informationsbeschaffung beschrieben.

Abschnitt 3.3.1: Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels, der zVT und den potentiellen Kombinationspräparaten entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage oder der Lauer-Taxe entnommen. Die Recherche erfolgte am 20.03.2017 für die zVT. Informationen zur Anwendung wurden der Fachinformation von Etelcalcetid (Parsabiv[®]) und Cinacalcet (Mimpara[®]) entnommen (Amgen GmbH 2016a, 2016b). Die Angaben zu DDDs wurden für Mimpara[®] der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des DIMDI (DIMDI 2017) und für Parsabiv der derzeit bei der DIMDI vorgeschlagenen DDD für Etelcalcetid (Amgen GmbH 2017) entnommen.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage oder der Lauer-Taxe entnommen. Die Recherche erfolgte am 20.03.2017. Die Fachinformation der zVT Cinacalcet (Mimpara[®]) lag der Amgen GmbH vor (Amgen GmbH 2016b). Die Angaben zu den DDDs wurden für Mimpara[®] der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des DIMDI (DIMDI 2017) und für Parsabiv der derzeit bei der DIMDI vorgeschlagenen DDD für Etelcalcetid (Amgen GmbH 2017) entnommen.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben zur zVT wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.03.2015) entnommen (Lauer-Fischer 2017). Die Preisangaben zu Etelcalcetid (Parsabiv[®]) basieren auf eigenen Berechnungen der Amgen GmbH. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen genutzt (Amgen GmbH 2016a, 2016b). Die Recherche erfolgte am 20.03.2017 für die zVT.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus eigenen Berechnungen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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[®] Weichkapseln: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
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 2017. *Stellungnahme der Firma Amgen GmbH zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2017*. Data on file.
6. Arbor Research Collaborative for Health 2016. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Practice Monitor Germany June 2016: Serum PTH (3 month average), categories*. Auszug vom 08.02.2017. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/DPM/Germany/>, abgerufen am: 20.04.2017.
7. Block G. A., Bushinsky D. A., Cheng S. et al. 2017a. *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.
8. Block G. A., Bushinsky D. A., Cunningham J. et al. 2017b. *Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials*. *Journal of the American Medical Association* 317 (2), S. 146–155.
9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2016. *Fachinformation frubiase[®] calcium forte 500 Trinkampulle: Stand April 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
10. Cascorbi I. 2012. *Drug interactions - principles, examples and clinical consequences*. *Deutsches Ärzteblatt international* 109 (33-34), S. 546-55; quiz 556.

11. Chertow G. M., Correa-Rotter R., Block G. A. et al. 2012. *Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial*. Nephrology Dialysis Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 27 (7), S. 2872–2879.
12. Chiu Y.-W., Teitelbaum I., Misra M. et al. 2009. *Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 4 (6), S. 1089–1096.
13. 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.
14. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>, abgerufen am: 20.04.2017.
15. 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.
16. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH 2011. *Fachinformation OsvaRen® Filmtabletten: Stand Februar 2011*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V 2015-B-133*. Data on file.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-133 Etelcalcetide zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus 2015-B-133*. Data on file.
19. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2017. *Auftragsbestätigung Auftragsnummer 1000415868*. Data on file.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
21. 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.
22. Lauer-Fischer 2017. *Auszug aus der Lauer-Taxe für den Wirkstoff Cinacalcet: Datenstand: 01.03.2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 01.03.2017.
23. LEO Pharma GmbH 2015. *Fachinformation EinsAlpha® Kapseln: Stand Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
24. Lindberg J. S., Culleton B., Wong G. et al. 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* 16 (3), S. 800–807.
25. Loghman-Adham M. 2003. *Safety of new phosphate binders for chronic renal failure*. *Drug Safety* 26 (15), S. 1093–1115.
26. Medical Netcare GmbH (MNC GmbH) 2016. *Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2015: Eine Auswertung im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4261/2016-10-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Bericht-MNC.pdf, abgerufen am: 20.04.2017.
27. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG 2014. *Fachinformation Calciumacetat-Nefro® 500/700 mg: Stand Juli 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
28. Roche Pharma AG 2016. *Fachinformation Rocaltrol®: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016. *Fachinformation Renagel® 800 mg Filmtabletten: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
30. Shire Deutschland GmbH 2016. *Fachinformation Fosrenol® 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg Kautabletten: Stand 27.06.2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.
31. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France 2016. *Fachinformation Velphoro® 500 mg Kautabletten: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.03.2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen wurden dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von Parsabiv® entnommen (Amgen GmbH 2016).

Anforderungen an die Diagnostik

Der PTH-Wert sollte 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv und etwa alle 1 – 3 Monate während der Erhaltungsphase gemessen werden. Eine Dosisanpassung kann während der Behandlung, einschließlich der Erhaltungsphase, jederzeit erforderlich sein.

Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosisunterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen. Der Serumcalciumwert sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv bestimmt werden. Sobald die Erhaltungsphase für einen Patienten beginnt, sollte etwa alle 4 Wochen der korrigierte Serumcalciumwert bestimmt werden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Es sind keine spezifischen Qualifikationen der Ärzte notwendig, die Parsabiv anwenden. Da die Anwendung unmittelbar nach Ende einer Hämodialysebehandlung stattfindet, ist davon auszugehen, dass Parsabiv von Ärzten angewendet wird, die in der Dialyse erfahren sind.

Die behandelnden Personen oder Einrichtungen benötigen keine für die Durchführung speziellen Notfallmaßnahmen.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig. Da die Anwendung unmittelbar nach Ende einer Hämodialysebehandlung stattfindet, ist davon auszugehen, dass Parsabiv nur an Dialysezentren angewendet wird. Für die Aufbewahrung notwendige Kühlsysteme sind in der Regel an Dialysezentren vorhanden.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion 3-mal pro Woche angewendet wird. Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosisunterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe auch Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln). Parsabiv sollte nicht öfter als 3-mal pro Woche angewendet werden.

Dosistitration

Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden.

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

Der PTH-Wert sollte 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv und etwa alle 1–3 Monate während der Erhaltungsphase gemessen werden. Eine Dosisanpassung kann während der Behandlung, einschließlich der Erhaltungsphase, jederzeit erforderlich sein.

Wenn der PTH-Wert unter 100 pg/ml (10,6 pmol/l) liegt, sollte die Dosis verringert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Wenn der PTH-Wert nach Verringerung der Dosis nicht wieder auf > 100 pg/ml ansteigt, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, bei denen die Behandlung unterbrochen wurde, sollte die Anwendung von Parsabiv bei einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden, sobald der PTH-Wert wieder auf > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und cCa im Serum in der Prädialyse auf \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) angestiegen sind. Wenn die letzte angewendete Dosis des Patienten 2,5 mg betrug, kann die Behandlung mit Parsabiv bei der Dosierung von 2,5 mg wiederaufgenommen werden, wenn der PTH-Wert bei > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) und der aktuellste Serum-cCa-Wert in der Prädialyse bei \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen.

Weitere Empfehlungen für den Umgang mit niedrigen Calciumwerten sind in untenstehender Tabelle dargestellt (Tabelle 3-19).

Parsabiv kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und / oder Vitamin D enthält (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Versäumte Dosen

Wenn eine regulär geplante Hämodialysebehandlung versäumt wird, ist keine der versäumten Dosen anzuwenden. Parsabiv sollte bei der nächsten Hämodialysebehandlung mit der gleichen Dosis angewendet werden. Wenn für mehr als 2 Wochen Dosen versäumt werden, sollte Parsabiv mit 5 mg (oder 2,5 mg, wenn dies die letzte angewendete Dosis des Patienten war) angewendet und bis zum Erreichen des angestrebten PTH-Wertes titriert werden.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Der Serumcalciumwert sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv bestimmt werden. Sobald die Erhaltungsphase für einen Patienten beginnt, sollte etwa alle 4 Wochen der korrigierte Serumcalciumwert bestimmt werden. In den Studien wurde der Gesamtserumcalciumwert mittels modularen Analysators von Roche bestimmt. Die untere Grenze des Normbereiches für korrigierte Serumcalciumspiegel lag bei 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andere Labortests weisen als untere Grenze des Normbereiches möglicherweise andere Werte auf.

Für den Fall, dass ein klinisch bedeutsames Absinken der korrigierten Serumcalciumspiegel unter die untere Grenze des Normbereiches erfolgt und / oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, wird das folgende Vorgehen empfohlen:

Tabelle 3-19: Empfehlungen für den Umgang mit niedrigen Calciumwerten

Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie*	Empfehlungen
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) und ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn klinisch angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – mit der Gabe von Calcium-Supplementierung, calciumhaltigen Phosphatbindern und / oder Vitamin D beginnen oder sie erhöhen. – Calciumkonzentration im Dialysat erhöhen. – erwägen, die Parsabiv-Dosis zu verringern.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) oder Symptome einer Hypokalzämie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Behandlung mit Parsabiv, bis die korrigierten Serumcalciumwerte bei ≥ 8,3 mg/dl(2,08 mmol/l) liegen und Symptome einer Hypokalzämie (sofern vorhanden) abgeklungen sind. • Wenn klinisch angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – mit der Gabe von Calcium-Supplementierung, – calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder – Vitamin D beginnen oder sie erhöhen. – Calciumkonzentration im Dialysat erhöhen. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Parsabiv in einer Dosierung, die um 5 mg niedriger ist als die letzte angewendete Dosis. Wenn die letzte angewendete Dosis des Patienten 2,5 mg oder 5 mg betrug, wird die Behandlung wieder mit 2,5 mg aufgenommen, sobald die korrigierten Serumcalciumwerte bei ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen und Symptome einer Hypokalzämie (sofern vorhanden) abgeklungen sind.

*: Der Gesamtcalciumwert wurde mittels modularen Analysators von Roche bestimmt. Für Albuminwerte < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = Gesamt-Ca (mg/dl) + (4 - Albumin[g/dl])*0,8.

Wechsel von Cinacalcet zu Parsabiv

Die Behandlung mit Parsabiv sollte bei Patienten nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Dosis von Cinacalcet und nicht, bevor der korrigierte Serumcalciumwert die untere Grenze des Normbereiches erreicht oder überstiegen hat, eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etelcalcetid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen denen für erwachsene Patienten.

Art der Anwendung

Parsabiv darf nicht verdünnt werden.

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

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

Überwachungsmaßnahmen

Hypokalzämie

Da Etelcalcetid das Serumcalcium senkt, sollten Patienten angewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, wenn sie Symptome einer Hypokalzämie bemerken, und hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016). Die Serumcalciumspiegel sollten vor Einleitung der Behandlung, innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv und alle 4 Wochen während der Behandlung gemessen werden. Wenn ein klinisch relevantes Absinken der korrigierten Serumcalciumspiegel auftritt, sollten Schritte unternommen werden, um die Serumcalciumspiegel zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Ventrikuläre Arrhythmie und QT-Verlängerung infolge von Hypokalzämie

Ein Absinken des Serumcalciumspiegels kann das QT-Intervall verlängern, was möglicherweise in ventrikulärer Arrhythmie resultieren kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, einer Vorgeschichte von QT-Verlängerung, einem familiären Long-QT-Syndrom oder plötzlichem Herztod in der Familie und anderen Erkrankungen, die QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie begünstigen, während der Behandlung mit Parsabiv engmaschig überwacht werden.

Krämpfe

Die Schwelle für Krampfanfälle kann durch signifikante Verringerungen der Serumcalciumspiegel gesenkt werden.

Die Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfleiden während der Behandlung mit Parsabiv engmaschig überwacht werden.

Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Eine verringerte myokardiale Leistung, Hypotonie und Herzinsuffizienz (congestive heart failure, CHF) können mit einem signifikanten Absinken der Serumcalciumspiegel in Zusammenhang gebracht werden.

Die Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzinsuffizienz, die mit einem Absinken der Serumcalciumspiegel in Zusammenhang gebracht werden könnte,

während der Behandlung mit Parsabiv überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Parsabiv sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Patienten, die Parsabiv erhalten, sollten nicht mit Cinacalcet behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

Adynamer Knochen

Wenn PTH dauerhaft auf Werte unter 100 pg/ml supprimiert wird, kann sich adynamer Knochen entwickeln.

Wenn die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, sollte die Dosis von Vitamin D und / oder Parsabiv verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Nach der Unterbrechung kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, um den PTH-Wert im Zielbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es gibt kein bekanntes Risiko für eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Etelcalcetid.

In vitro hat Etelcalcetid CYP450-Enzyme nicht inhibiert oder induziert und war selbst kein Substrat für die Metabolisierung durch CYP450-Enzyme. *In vitro* war Etelcalcetid kein Substrat von Transportproteinen für Abfluss und Aufnahme. Etelcalcetid war kein Inhibitor der üblichen Transportproteine.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken, und Parsabiv kann in einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie resultieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016). Patienten, die Parsabiv erhalten, sollte kein Cinacalcet gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (Amgen GmbH 2016).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Parsabiv® entnommen worden (Amgen GmbH 2016):

„Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da kein Annex IV für den EPAR erstellt wurde.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wichtige identifizierte Risiken sind Hypokalzämie, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und QT-Verlängerung infolge von Hypokalzämie (EMA 2016).

Als wichtige potentielle Risiken werden ventrikuläre Arrhythmien, Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen, Krämpfe, Frakturen sowie gleichzeitige Anwendung von Etelcalcetid und Cinacalcet HCl (einschließlich andere Calcium-reduzierende Medikamente) genannt (EMA 2016).

In der Rubrik fehlender Informationen wird die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit aufgeführt (EMA 2016).

Ein Pharmakovigilanz-Plan entfällt im European Public Assessment Report (EPAR) (EMA 2016).

In Tabelle 3-20 sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-Risk-Management-Plans angeführt (EMA 2016). Aus dem EPAR gehen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (EMA 2016).

Tabelle 3-20: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risiko-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypokalzämie	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung • Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 4.9, Überdosierung • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Mögliche Nebenwirkungen 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Mögliche Nebenwirkungen 	Keine
QT-Verlängerung infolge von Hypokalzämie	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Mögliche Nebenwirkungen 	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
ventrikuläre Arrhythmien	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 	Keine
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Krämpfe	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen • Mögliche Nebenwirkungen 	Keine
Frakturen	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was ist Etelcalcetid und wofür wird es angewendet • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 	Keine
Gemeinsame Anwendung von Etelcalcetid und Cinacalcet HCl (einschl. andere Calcium-reduzierende Medikamente)	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten empfohlene relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Was müssen Sie vor der Anwendung von Etelcalcetid beachten <ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft und Stillzeit 	Keine
Quelle: EMA 2016		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Parsabiv® entnommen (Amgen GmbH 2016). Für die Erstellung der Abschnitte 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurde der EPAR verwendet (EMA 2016).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Amgen GmbH 2016. *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.
2. 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.