

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etelcalcetid (Parsabiv[®])

Amgen GmbH

Modul 4 A

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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 11 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 12 |
| 4.2 Methodik..... | 24 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 24 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 25 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 27 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 28 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 28 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 29 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 30 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 30 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 33 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 33 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 34 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 48 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 49 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 50 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 52 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 54 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 54 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 58 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 60 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 61 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 72 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 73 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 74 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 106 |
| 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 116 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen..... | 118 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 118 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 118 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 119 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 119 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 119 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 122 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 122 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 122 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 123 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 123 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 123 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 125 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 125 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 125 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 126 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 126 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 126 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 127 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen | 127 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 127 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 127 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 130 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 141 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 141 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 141 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 141 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 142 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 142 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 143 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 143 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 159 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 165 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 168 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | | 169 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 172 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 189 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien | 13 |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nur Listung statistisch signifikanter Ergebnisse und Ergebnisse zur Sicherheit) | 16 |
| Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien | 25 |
| Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid | 36 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 63 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 64 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT (20120360) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-12: Dosierungsschema während der Dosistitratonsphase..... | 68 |
| Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72 |
| Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-15: Operationalisierung der Reduktion des Serum-PTH-Spiegels | 75 |
| Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion des Serum-PTH-Spiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 75 |
| Tabelle 4-17: Ergebnisse der Responder Analysen für den Endpunkt PTH-Reduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 77 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung der NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment)..... | 79 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 79 |
| Tabelle 4-20: Rücklaufquoten der Subdomänen des NVSA-Fragenbogens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 83 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse der Responder Analyse für Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn) | 84 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit 4/7 Antworten pro Woche für Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn) | 85 |
| Tabelle 4-23 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtstudienzeitraum gegenüber Studienbeginn) | 86 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität | 88 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-26: Rücklaufquoten der KDQOL-36™- und FLIE-Fragebögen von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 91 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Verlauf der mentalen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... | 92 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Verlauf der physischen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... | 94 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 97 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Verlauf des FLIE-Gesamtscores von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 98 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung für Sicherheit..... | 100 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 101 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 104 |
| Tabelle 4-37: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie 20120360..... | 107 |
| Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Endpunkte PTH-Reduktion um mehr als 50 % und 30 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 110 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-40: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Episoden mit Erbrechen für die Subgruppe Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente (Ja/Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtraten UE, Gesamtraten UE mit CTCAE Grad 3 oder höher, Gesamtraten SUE und Gesamtraten UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt mindestens 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppen Region, Dialysat-Calcium)..... | 114 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt mindestens 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppen Region, mit und ohne asymptomatische Hypokalzämien) pro Schweregrad | 115 |
| Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 119 |
| Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 120 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 120 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 121 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 121 |
| Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 123 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 124 |
| Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 124 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 126 |
| Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nur Listung statisch signifikanter Ergebnisse und Ergebnisse zur Sicherheit)..... | 131 |
| Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 141 |
| Tabelle 4-55: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase..... | 160 |
| Tabelle 4-56: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline | 162 |
| Tabelle 4-57: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials..... | 163 |
| Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews..... | 164 |
| Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov | 165 |
| Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP..... | 165 |
| Tabelle 4-61: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR | 166 |

Tabelle 4-62: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund 166

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120360 172

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120360..... 190

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Abbildung 2: Relative Reduktion des Gesamt-PTHs im Studienverlauf..... | 134 |
| Abbildung 3: Flow-Chart Studie 20120360: Studienabbruch (FAS)..... | 187 |
| Abbildung 4: Flow-Chart Studie 20120360: Therapieabbruch (FAS)..... | 188 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alanin-Transaminase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANCOVA | Analysis of Covariance |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMI | Body Mass Index |
| BMJV | Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz |
| BSAP | Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone specific alkaline phosphatase) |
| CAS | Completer-Analysis-Set |
| cCA | Albuminkorrigierter Calcium(serum-)spiegel |
| cCa x P | Calcium-Phosphat-Produkt |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease) |
| CKD-MBD | Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CTCAE | Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events) |
| CTX | C-terminales Telopeptid |
| DGfN | Deutsche Gesellschaft für Nephrologie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DMC | Datenbeobachtungskomitee (Data Monitoring Committee) |
| DOPPS | Dialysis Outcomes Practice Patterns Study |
| eCRF | Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur) |
| EMBASE | Excerpta Medica dataBASE |
| EOI | UE von indikationsspezifischem Interesse (event of interest) |
| EPAR | European Public Assessment Report |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EU | Europäische Union |
| EVOLVE | Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events |
| FAS | Full-Analysis-Set |
| FGF-23 | Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (fibroblast growth factor 23) |
| FLIE | Functional Living Index – Emesis |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Good Clinical Practice (gute klinische Praxis) |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) |
| i.v. | Intravenös |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| iPTH | Intakt Parathormon |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-treat |
| IXRS | Interactive Voice/Web Response System |
| K/DOQI | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (auch KDOQI) |
| KDIGO | Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| KDQOL-36™ | Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36 |
| KI | Konfidenzintervall |
| M-H | Mantel-Haenszel |
| MD | Mittelwertdifferenz (mean difference) |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MID | Minimal important Difference |
| MNC | Medical Netcare GmbH |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| n.b. | Nicht bestimmbar |
| NKF | National Kidney Foundation |
| NVSA | Symptombewertung der Übelkeit und des Erbrechens (Nausea and Vomiting Symptom Assessment) |
| OR | Odds Ratio |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| P | Phosphat |
| PPAS | Per-Protocol-Analysis-Set |
| PRO | Patient reported Outcomes (von Patienten berichtete Endpunkte) |
| PT | MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term) |
| PTH | Parathormon |
| PTX | Parathyreoidektomie |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RR | Relatives Risiko |
| SAS | Safety-Analysis-Set |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |
| SE | Standardfehler (standard error) |
| SF-12 | Short-Form 12 Fragebogen |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGOT | Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| SGPT | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| sHPT | Sekundärer Hyperparathyreoidismus |
| SMQ | Standardized MedDRA Query |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TEAE | UE, die während der Behandlung mit Etelcalcetid oder Cinacalcet auftraten (treatment emergent adverse events) |
| TIW | Dreimal wöchentliche Anwendung |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Oberer Normalbereich (upper limit of normal) |
| URR | Harnsäure-Reduktions-Verhältnis (urea reduction ratio) |
| VAS | Visuelle Analogskala (visual analogue scale) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid (**Intervention**) bei der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (**Patientenpopulation**), im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Cinacalcet (**Vergleichstherapie**) zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und Nebenwirkungen (**Endpunkte**).

Um die Störgrößen möglichst klein zu halten, geschieht dies auf Basis der Daten einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) der Phase III (**Studientypen**).

Datenquellen

Zur Identifizierung von direkten Vergleichsstudien gegenüber der zVT Cinacalcet, wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Studienregisterrecherche durchgeführt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet wurde folgende Studie identifiziert:

- 20120360

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Doppel-Dummy Studie der Phase III. In dieser Studie wurden 683 erwachsene Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, untersucht. In beiden Armen der Studie 20120360 erhielten Patienten, je nach Bedarf, eine unterstützende Begleittherapie mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D.

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien konnte keine weitere relevante Studie identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die aus der Studienregistersuche zusammengestellten Feldeinträge sowie die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Datenbanktreffer wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (vgl. Tabelle 4-1 und Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

| Kriterium | | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|-----------|----------------------------|---|---|---|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse-therapie unterziehen. | Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend. | Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016a) |
| 2 | Intervention | Etelcalcetid i.v. in einer Dosierung von 2,5 mg bis 15 mg, 3-mal pro Woche im Rahmen der der Hämodialyse (Anfangsdosierung bei 5 mg, Dosiserhöhung nicht öfter als alle 4 Wochen), ggf. als Teil eines Therapieregimes, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält. | Abweichende Medikation oder Dosierung | Medikation und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016a) |
| 3 | Vergleichstherapie | Cinacalcet oral in einer Dosierung von 30 mg bis 180 mg (Anfangsdosierung bei 30 mg), täglich, ggf. als Teil eines Therapieregimes, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält. | Abweichende Medikation oder Dosierung | zVT gemäß G-BA Beratung vom 30.11.2015 (G-BA 2015). Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016b) |
| 4 | Endpunkte | Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2 | Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist. | Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der Verfo (G-BA 2017b), sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2014). |
| 5 | Studiendauer | Mindestens 24 Wochen | Weniger als 24 Wochen | Chronische Erkrankung (IQWiG 2016) |
| 6 | Studientyp | RCT | Unvollständige Studien oder Studien geringerer Evidenzklasse <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien oder • Nicht-randomisierte oder • Nicht-kontrollierte Studien | Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der Verfo (G-BA 2017b), sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2014) |

| Kriterium | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|------------------------------|--|---|--|
| 7 Publikationstyp | Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte z. B. Studienberichte zu RCT | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (u. a. narrative Reviews, Notes) | Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten |
| 8 Publikationssprache | Deutsch oder Englisch | Publikationen in anderer Sprache | |
| 9 Sonstige Kriterien | Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbaren Bericht/Publication | Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse | |

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit erfolgte gemäß der Anforderungen des aktuellen Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2016).

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie 20120360 erfolgte in einem zweistufigen Prozess.

Im ersten Schritt wurde die methodische Qualität auf Studienebene anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials Statements (CONSORT-Statement, Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial bewertet (Anhang 4-F).

Im zweiten Schritt erfolgte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene und somit die Einordnung der Aussagekraft der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Endpunktebene.

Überblick zur Studie 20120360

Die identifizierte Studie 20120360 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Doppel-Dummy Studie (Amgen GmbH 2015a). Untersucht wurden in parallelen Gruppen die Sicherheit und Wirksamkeit von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet für die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Es handelt sich um eine internationale Studie, in der 683 Patienten untersucht wurden.

Als zentrale Endpunkte wurden die klinisch bedeutsame PTH-Reduktion um 30 % bzw. 50 % sowie die Frequenz und der Schweregrad von Erbrechen und Übelkeit erhoben (Amgen GmbH 2015a; Block 2017a; EMA 2016b).

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Etelcalcetid gegenüber der zVT Cinacalcet wurden die Ergebnisse der Studie 20120360 zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie unter Einbeziehung von Angaben zur Operationalisierung und Validität herangezogen:

Morbidität

- PTH-Reduktion
 - PTH-Reduktion um mehr als 50 %
 - PTH-Reduktion um mehr als 30 %
- NVSA PRO-Fragebogen
 - Schweregrad der Übelkeit
 - Episoden mit Erbrechen
 - Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

- KDQOL-36™ HRQoL-Fragebogen
 - Verlauf der mentalen Komponente
 - Verlauf der physischen Komponente
 - Verlauf der Komponente: Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung
 - Verlauf der Komponente: Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung
 - Verlauf der Komponente: Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung
- FLIE HRQoL-Fragebogen
 - Verlauf des FLIE-Gesamtscores

Sicherheit

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3 oder höher
- Gesamtrate SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tode führten
- UE, von indikationsspezifischem Interesse

Subgruppenanalysen wurden in der Studie 20120360 zu Etelcalcetid für alle präspezifizierten primären und sekundären Endpunkte durchgeführt. Sie wurden post-hoc um alle im Dossier dargestellten dichotomen Endpunkte erweitert. Mögliche Effektmodifikatoren zwischen verschiedenen Subgruppen werden anhand von Interaktionstests gemäß der aktuellen IQWiG-Methodik bewertet (IQWiG 2016).

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2014).

Der medizinische Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet bei erwachsenen Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, wurde auf Basis der Studie 20120360 dargestellt. Zur Klassifikation des Ausmaßes des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Methodik des IQWiG Methodenpapiers 5.0 herangezogen (IQWiG 2016). Das Verzerrungspotenzial ist für die Studie 20120360 auf Studienebene als niedrig einzustufen. Die Behandlungsmodalitäten aller an der Studie beteiligten Zentren entsprachen den deutschen Standards. Die Patientenpopulation der Studie ist hinsichtlich ihrer Charakteristika vergleichbar mit der deutschen Zielpopulation (Arbor Research Collaborative for Health 2016). Die verwendete Methodik entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (Block 2017a).

Laut AM-NutzenV ist die Studie 20120360 dem Evidenzgrad Ib zuzuordnen (BMJV 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Etelcalcetid gegenüber der zVT Cinacalcet zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nur Listung statistisch signifikanter Ergebnisse und Ergebnisse zur Sicherheit)

| Endpunkt | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| Morbidität | | |
| PTH-Reduktion um mehr als 50 % | Rate: 52,4 % vs. 40,2 % OR: 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23] ^a p-Wert = 0,001 | Nicht quantifizierbar |
| PTH-Reduktion um mehr als 30 % | Rate: 68,2 % vs. 57,7 % OR: 1,59; 95 %-KI [1,16; 2,17] ^a p-Wert = 0,004 | Nicht quantifizierbar |
| Sicherheit | | |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^{b,c} | Rate: 92,9 % vs. 90,0 % OR: 1,45; 95 %-KI [0,84; 2,50] ^a p-Wert = 0,217 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |

| Endpunkt | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher ^{b,c} | Rate: 20,4 % vs. 19,9 % OR: 1,03; 95 %-KI [0,71; 1,50] ^a p-Wert = 0,924 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^{b,c} | Rate: 25,1 % vs. 27,3 % OR: 0,90; 95 %-KI [0,64; 1,26] ^a p-Wert = 0,542 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^c | Rate: 5,6 % vs. 4,7 % OR: 1,21; 95 %-KI [0,61; 2,39] ^a p-Wert = 0,607 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten ^c | Rate: 2,7 % vs. 1,8 % OR 1,53; 95 %-KI [0,54; 4,34] p-Wert = 0,448 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c a: CMH-stratifizierte Odds Ratio: Stratifizierungs-Faktoren basierten auf der mittleren Screening-PTH-Konzentration und Region b: Anteil an Patienten mit mindestens 1 UE, UE mit CTCAE Grad 3 oder höher bzw. SUE c: Die Auswertung zur Sicherheit erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Set (Etelcalcetid: N=338; Cinacalcet N=341). CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PTH: Parathormon; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Morbidität

PTH-Reduktion

Der sHPT tritt als Komplikation einer chronischen, progredienten Nierenerkrankung auf. Bei einem ausgeprägten sHPT entsteht ein Ungleichgewicht in der Calcium-Phosphat-Homöostase. Dieses Ungleichgewicht bedingt eine deutlich erhöhte Produktion an PTH und eine erhöhte sekretorische Aktivität der Nebenschilddrüsen, wodurch es zu einem unverhältnismäßig hohen Parathormon (PTH)-Plasmaspiegel kommt (Cunningham 2011).

Die erhöhte Aktivität der Nebenschilddrüsen führt zu einer Hypertrophie und ausgeprägten Hyperplasien, wodurch diese letztlich „autonom“, d. h. unempfindlicher für externe Stellgrößen werden können. Die PTH-Spiegel lassen sich daraufhin nur noch medikamentös oder durch eine teilweise bis vollständige operative Entfernung der Nebenschilddrüsen (Parathyreoidektomie, PTX) regulieren. Letztere ist häufig schwer durchzuführen und nicht selten mit weiteren Folgekomplikationen verbunden (Cunningham 2011; Jehle 2013). Zudem ist die Rezidivrate nach solchen operativen Eingriffen hoch, da schwer zugängliches Nebenschilddrüsenewebe im Körper verbleiben kann.

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).

Das entstehende Ungleichgewicht in der Calcium-Phosphat-Homöostase führt darüber hinaus zu disseminierten Gewebeverkalkungen, wobei Muskeln, Gelenke und Gewebe versteifen. Symptomatisch kann sich dies durch anhaltende Myalgien, trockene Haut und Pruritus (Juckreiz) sowie anhaltende Schmerzen in Gelenken äußern. Dies kann bis hin zu Gewebeverkalkungen in der Lunge und letztlich zu einer Lungenfibrose mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen führen (Chertow 2012; Malindretos 2012; Zerbi 2008).

Dialysepflichtige Patienten sind kardial stark belastet und aufgrund des extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens Volumenschwankungen sowie dauerhaften Entzündungsreizen ausgesetzt. 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, was zu extraossären Verkalkungen von Gefäßen und Weichteilgewebe und zur gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zusätzlich 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).

Aufgrund dieser schweren Komplikationen kommt es bei Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln häufig zu Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und zu erhöhten Mortalitätsraten. Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird durch die aktuellen in Deutschland gültigen Leitlinien der KDIGO explizit hervorgehoben und durch weitere international anerkannte Leitlinien und Studien gestützt (Bas 2009; Briggs 2013; Cunningham 2011; Davies 2015; Fernandez-Martin 2015; Jehle 2013; KDIGO CKD-MBD Work Group 2016; MNC GmbH 2016b).

Die PTH-Reduktion ist damit ein zentrales Behandlungsziel und von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Etelcalcetid ist ein neuartiges Calcimimetikum, das zu einer besseren Zielwerterreichung führen und somit diesen Therapiebedarf decken kann.

Beim bisher einzigen Calcimimetikum Cinacalcet wurden studienübergreifend durchschnittliche PTH-Reduktionen um mehr als 30 % und bis zu 50 % gegenüber Studienbeginn beobachtet (Lindberg 2005; Malluche 2008). Die Grenzwerte PTH-Reduktion um mehr als 30 % und mehr als 50 % wurden deshalb in der Studie 20120360 zur

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet dargestellt. Es handelt sich um eine klinisch bedeutsame Reduktion des PTHs. Dies wurde insbesondere für die Reduktion um mehr als 30 % durch die Europäische Zulassungsagentur (European Medicines Agency, EMA) im European Public Assessment Report (EPAR) betont (EMA 2016b). Eine Reduktion um mehr als 50 % ist insbesondere für Patienten mit stark erhöhten PTH-Ausgangswerten von hoher Relevanz.

In der Studie 20120360 erreichten unter Etelcalcetid 68,2 % der Patienten eine PTH-Reduktion um mehr als 30 %. Im Vergleich traf dies nur bei 57,7 % der Patienten unter Cinacalcet-Behandlung zu. Der Unterschied war statistisch signifikant (OR 1,59; 95 %-KI [1,16; 2,17], $p=0,004$, Tabelle 4-2).

Eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % erreichten 52,4 % der Patienten unter Etelcalcetid, im Vergleich zu 40,2 % unter Cinacalcet. Das Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant (OR 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23], $p=0,001$, Tabelle 4-2).

Die bestehenden oralen Therapien führen zudem oft nicht zu einer adäquaten Kontrolle der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei dialysepflichtigen Patienten, was u. a. auf eine eingeschränkte Therapietreue zurückgeführt werden könnte (Chiu 2009; Reams 2015). Für Patienten mit sHPT ist die Tablettenlast hoch, es bestehen hohe Anforderungen an eine der Krankheit angepassten Ernährung und maximal erlaubte Flüssigkeitszufuhr. Folglich ist die Einhaltung der Therapietreue erschwert. Die bestehenden Therapien zur Behandlung des sHPTs werden oral angewendet und die Erreichung der erforderlichen Therapieziele ist beeinträchtigt. Es herrscht somit Bedarf für Therapien, die die Einhaltung der Therapietreue erleichtern und ein optimiertes Patientenmanagement erlauben. Etelcalcetid stellt eine Therapiemöglichkeit dar, die diesen Bedarf decken kann. Die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid am Ende der Dialyse über einen bestehenden i.v.-Zugang durch medizinisches Fachpersonal dürfte zu einer Sicherstellung der Therapietreue führen (Chiu 2009; Fissell 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Lindberg 2005; Ogata 2003).

In den letzten Jahren hat sich der Anteil der Patienten, deren PTH oberhalb des durch die KDIGO-Leitlinien empfohlenen Zielwerts lag, nicht verringert (Arbor Research Collaborative for Health 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit und der i.v.-Anwendung von Etelcalcetid, dürfte sich der Anteil der Patienten mit PTH-Zielwert Erreichung erhöhen. Zusätzlich wird hierbei einem ansteigenden Trend des PTHs, der gemäß Leitlinien vermieden werden sollte, entgegen gewirkt (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Durch eine zusätzliche Verbesserung der Therapietreue können die Patienten damit langanhaltend von diesem Effekt profitieren. Zudem kann sichergestellt werden, dass bei hohen und sehr hohen PTH-Werten die Patienten schon initial und länger im Zielbereich gehalten werden können. In Folge kommt es zu weniger Exazerbationen, die oft mit Komplikationen und Operationen einhergehen können. Es ist wichtig, den sHPT vor einer möglichen Nierentransplantation zu kontrollieren, da ein exazerbierter sHPT die Transplantation aufgrund von Gefäßverkalkungen erschweren kann und auch oft lange nach einer erfolgreichen Transplantation persistiert (Evenepoel 2008).

Etelcalcetid führt zusammenfassend im Vergleich zu Cinacalcet häufiger zu einer überlegenen und klinisch bedeutsamen PTH-Reduktion. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, den aktuell keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet, weshalb ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet abgeleitet werden kann.

Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind im Zusammenhang bei dialysepflichtigen Patienten im Allgemeinen und mit der Behandlung des sHPTs häufig auftretende UE, die einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensgewohnheiten von Patienten nehmen können (Lindley 1992; Porter 2010).

Der PRO-Fragebogen zur Bewertung der Übelkeit und des Erbrechens (Nausea and Vomiting Symptom Assessment, NVSA) misst Schweregrad, Episoden und Tage der mit der Behandlung des sHPTs verbundenen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen. Ein Vergleich dieser medikamentös ausgelösten Begleiterscheinungen kann daher generell als patientenrelevant angesehen werden. Da diese Beschwerden arzneimittelbedingt auftreten, wurden zur Nutzenbewertung Responder Analysen herangezogen, in denen die Verschlechterung der Symptome innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn evaluiert wurde. Dies erfolgte auf Basis von validierten Werten der Minimal important Difference (MID).

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Bezüglich der behandlungsspezifischen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet festgestellt werden. Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu werten. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Aus den Ergebnissen ist kein Zusatznutzen abzuleiten.

Fazit zur Morbidität

Patienten unter Etelcalcetid erreichten eine statistisch signifikante PTH-Reduktion um mehr als 30 % und 50 % gegenüber Cinacalcet. Die Therapietreue von Etelcalcetid gegenüber dem oral angewendeten Arzneimittel Cinacalcet dürfte durch die i.v.-Anwendung im Rahmen einer Dialyse sichergestellt werden. Hohe und unkontrollierte PTH-Werte sind mit schwerwiegenden Folgeschäden assoziiert. Für den Endpunkt PTH-Reduktion ist damit gemäß der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, ein Hinweis für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen von Etelcalcetid erbracht (BMJV 2014; IQWiG 2016).

Bezüglich der behandlungsspezifischen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet festgestellt werden. Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu

werten. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Aus den Ergebnissen ist kein Zusatznutzen abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Daten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mithilfe des FLIE- und des krankheitsspezifischen KDQOL-36TM-Fragebogens erhoben.

KDQOL-36TM-Fragebogen

Eine validierte MID, sowie ein Responderkriterium sind für den krankheitsspezifischen Fragebogen KDQOL-36TM nicht bekannt. Die Höhe der Scores der einzelnen Domänen zeigen über den Studienverlauf hinweg ähnliche Werte. Unter der Behandlung mit Etecalcetid und mit Cinacalcet war die Lebensqualität somit als vergleichbar einzustufen.

FLIE-Fragebogen

Der FLIE-Fragebogen eignet sich zur Bewertung des Einflusses von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten. Eine validierte MID, sowie ein Responderkriterium sind für den FLIE-Fragebogen nicht bekannt. Die Höhe der Gesamtscores zeigen über den Studienverlauf vergleichbare Werte.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten ist damit in beiden Therapiearmen als vergleichbar einzustufen.

Fazit zur HRQoL

Auf Basis der aktuell vorliegenden Ergebnisse ist die Lebensqualität unter Etecalcetid im Vergleich zu Cinacalcet als vergleichbar einzustufen. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich für Etecalcetid im Vergleich mit der zVT Cinacalcet gemäß der Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) hinsichtlich der HRQoL kein Zusatznutzen ableiten (BMJV 2014; IQWiG 2016).

Sicherheit

Etecalcetid vs. Cinacalcet:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
92,9 % vs. 90,0 %, OR 1,44, 95 %-KI [0,84; 2,49], p-Wert = 0,217
- UE mit CTCAE Grad 3 oder höher:
20,4 % vs. 19,9 %, OR 1,03, 95 %-KI [0,71; 1,50], p-Wert = 0,924
- Gesamtraten SUE:
25,1 % vs. 27,3 %, OR 0,90, 95 %-KI [0,64; 1,26], p-Wert = 0,542
- UE, die zum Studienabbruch führten:
5,6 % vs. 4,7 %, OR 1,21, 95 %-KI [0,61; 2,39], p-Wert = 0,607
- UE, die zum Tode führten:
2,7 % vs. 1,8 %, OR 1,53, 95 %-KI [0,54; 4,34], p-Wert = 0,448

Für die UE von indikationsspezifischem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf einen höheren oder geringeren Schaden von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet (siehe 4.3.1.3.1)

Insgesamt kann damit das seltenere Auftreten der Herzinsuffizienz im Cinacalcet-Arm der Studie 20120360 als Zufallsbefund gewertet werden, sodass der numerische Unterschied nicht auf die Anwendung von Etelcalcetid zurückzuführen ist.

Insgesamt ergibt sich dadurch eine vergleichbare Sicherheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet.

Fazit zur Sicherheit

Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt auf einen geringeren oder höheren Schaden von Etelcalcetid im Vergleich mit der zVT Cinacalcet.

Subgruppenanalysen

Im Beratungsgespräch zu Etelcalcetid gemäß § 8 AM-NutzenV mit der Vorgangsnummer 2015-B-133 empfahl der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die Begleitmedikation zur Darstellung des Zusatznutzens zu berücksichtigen (G-BA 2015). Der Therapieeffekt der Begleitmedikation wurde mit Auswertung der präspezifizierten Subgruppen berücksichtigt.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen, kann meist nicht auf Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen zurückgeschlossen werden.

In den Subgruppenanalysen für die im Dossier dargestellten Endpunkte konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Zusammenfassung der Bestimmung des Zusatznutzens von Etelcalcetid

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

Unter Etelcalcetid erfuhren 68,2 % der Patienten eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % gegenüber 57,7 % der Patienten unter Cinacalcet. Zusätzlich erreichten 52,4 % der Patienten unter Etelcalcetid eine PTH-Reduktion um mehr als 50 %, im Vergleich zu 40,2 % unter Cinacalcet. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Der Anteil der Patienten oberhalb des empfohlenen KDIGO-Zielbereichs hat sich in den letzten Jahren nicht verändert. Ein erhöhter PTH ist mit schweren Folgekomplikationen assoziiert und damit dringend behandlungsbedürftig.

Die Therapietreue von Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, ist häufig stark eingeschränkt. Dies ist zum einen dadurch begründbar, dass die Tablettenlast bei dialysepflichtigen Patienten sehr hoch ist. Andererseits ist bei diesen Patienten die maximal erlaubte Flüssigkeitszufuhr stark begrenzt. Die Einnahme von Tabletten unter ausreichender Flüssigkeitszufuhr ist somit erschwert. Die i.v.-Anwendung

von Etelcalcetid im Rahmen einer Dialyse durch medizinisches Fachpersonal ersetzt das oral angewendete Arzneimittel Cinacalcet. Aufgrund dessen dürfte die Therapietreue der Patienten sichergestellt werden. Außerdem besteht im Gegensatz zu Cinacalcet kein bekanntes Risiko für eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Etelcalcetid. Hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT erhalten häufig eine Polymedikation. Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen sind Dosisanpassungen erschwert und dadurch kann es gegebenenfalls zur Potenzierung der Wirkung oder Wirkverlust von einzelnen Therapien kommen (Cascorbi 2012). Die Ergebnisse zu „Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ waren vergleichbar zur Behandlung mit Cinacalcet.

Zusammenfassend ergibt sich der Zusatznutzen gegenüber Cinacalcet bei erwachsenen Patienten mit sHPT als Folge einer chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) aufgrund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer chronischen Erkrankung
- Überlegene Wirksamkeit bei guter und vergleichbarer Verträglichkeit und Lebensqualität
- Erwartungsgemäß höhere Therapietreue aufgrund der i.v.-Anwendung am Ende einer Hämodialyse durch medizinisches Fachpersonal
- Ersatz einer oralen Therapie bei Patienten mit hoher Tablettenlast und eingeschränkter Therapietreue
- Kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Etelcalcetid für die Behandlung des sHPTs bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, als **nicht quantifizierbar** einzustufen. Auf Basis der vorliegenden Daten kann das Ausmaß als **Hinweis** gewertet werden.

Anhand dieser Ergebnisse kann darauf geschlossen werden, dass durch die Therapie mit Etelcalcetid einer Exazerbation des sHPTs entgegen gewirkt werden kann, da der PTH-Spiegel bereits initial und auch langanhaltend im Zielbereich gehalten werden kann. Patienten können somit bereits ab Therapiebeginn von einem **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen profitieren.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Etelcalcetid kann dabei gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Etelcalcetid hat der G-BA für die Gesamtpopulation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1):

- Cinacalcet

Cinacalcet kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) umfassen kann (G-BA 2015).

Die Fragestellung, die sich hieraus ergibt, lautet:

Wie sind Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid (**Intervention**) bei der Behandlung des sHPTs bei erwachsenen Patienten mit

chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (**Patientenpopulation**), im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Cinacalcet (**Vergleichstherapie**) zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (**Endpunkte**). Um die Störgrößen möglichst klein zu halten, erfolgt die Bewertung basierend auf den Daten einer prospektiven RCT der Phase III (**Studientypen**).

Die zur Bewertung darzulegenden Ergebnisse sollen sich ausschließlich auf die Population gemäß Zulassung (**Zielpopulation**) beziehen. Dabei soll die Bewertung gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV (BMJV 2014) auf Basis von RCTs unter Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

| Kriterium | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|------------------------------|---|--|--|
| 1 Patientenpopulation | Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen | Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend | Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016a) |

| Kriterium | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|------------------------------|--|---|---|
| 2 Intervention | Etelcalcetid i.v. in einer Dosierung von 2,5 mg bis 15 mg, 3-mal pro Woche im Rahmen der der Hämodialyse (Anfangsdosierung bei 5 mg, Dosiserhöhung nicht öfter als alle 4 Wochen), ggf. als Teil eines Therapieregimes, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält | Abweichende Medikation oder Dosierung | Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016a) |
| 3 Vergleichstherapie | Cinacalcet oral in einer Dosierung von 30 mg bis 180 mg (Anfangsdosierung bei 30 mg), täglich, ggf. als Teil eines Therapieregimes, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält | Abweichende Medikation oder Dosierung | zVT gemäß G-BA Beratung vom 30.11.2015 (G-BA 2015). Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen GmbH 2016b) |
| 4 Endpunkte | Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2 | Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist | Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der Verfo (G-BA 2017b), sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2014). |
| 5 Studiendauer | Mindestens 24 Wochen | Weniger als 24 Wochen | Chronische Erkrankung (IQWiG 2016) |
| 6 Studientyp | RCT | Studien geringerer Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien oder • Nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studien | Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der Verfo (G-BA 2017b), sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2014) |
| 7 Publikationstyp | Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte z. B. Studienberichte zu RCT | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (u. a. narrative Reviews, Notes) | Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten |
| 8 Publikationssprache | Deutsch oder Englisch | Publikationen in anderer Sprache | |

| Kriterium | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|--|---|------------|
| 9 Sonstige Kriterien | Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publication | Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse | |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |

Das Kriterium **Patientenpopulation** (1) bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Etelcalcetid ab (Amgen GmbH 2016a). Die zugelassene Dosierung von Etelcalcetid wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** (2) abgebildet (Amgen GmbH 2016a).

Das Kriterium **Vergleichstherapie** (3) wird auf die vom G-BA festgesetzte zVT Cinacalcet gemäß der in Deutschland zugelassenen Anwendung beschränkt (Amgen GmbH 2016b; G-BA 2015).

Das Kriterium **Endpunkte** (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid untersucht und berichtet worden ist (BMJV 2014; G-BA 2017b).

Es werden nur Studien mit einer **Studiendauer** (5) von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Es handelt sich bei der dargestellten Indikation um eine chronische Erkrankung. Die Erkrankung ist im Endstadium und bis zu einer möglichen Nierentransplantation nicht heilbar und daher kontinuierlich zu behandeln (Amgen GmbH 2016a, 2016b; IQWiG 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Anhand der Kriterien **Studientyp** (6), **Publikationstyp** (7), **Publikationssprache** (8) und **Sonstige Kriterien** (9) werden nur RCTs, laufende Studien mit vorliegender Zwischenanalyse, Vollpublikationen oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen; ausgeschlossen werden jene, die diese Kriterien nicht erfüllen (BMJV 2014; G-BA 2017b).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche, zur Identifizierung der relevanten Primärpublikationen, erfolgte am 01.03.2017 jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews. Als Suchoberfläche diente hierbei OVID.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp „Randomisierte, kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE ein validierter Filter modifiziert nach Wong verwendet (Wong 2006). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Suche, entsprechend der Vorgaben, in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUCTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) am 13.03.2017 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 4-3). Zwei Personen nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus den Studienregistern folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Basis der Methodik der vorliegenden Nutzendossiervorlage, anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Dabei wurde die Aussagekraft der Nachweise studienbezogener Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungszuteilung
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer und damit auf Basis der selektierten Studienpopulation vorgenommen. Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sowie den Untersuchern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter „A“ aufgeführten Aspekte niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung mit niedrig erfolgte und die unter „B“ genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit niedrig ergaben, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls mit niedrig bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als hoch erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für die entsprechenden Endpunkte ebenfalls als hoch bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß der Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher 2010). Das Ziel der Studie, die zugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Intervention und die betrachteten Zielgrößen wurden überprüft und mittels hinreichender Kriterien klar definiert (Item 2b-6). Die Details zur Bestimmung der Fallzahl, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen, der Verblindung und zuletzt der Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden wurden dargestellt (Item 7-12) und deuten auf eine hohe Aussagekraft der eingeschlossenen Studie hin. Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, damit diese bei Bedarf in einen chronologischen Zusammenhang gebracht werden konnten (Item 13-14). Die CONSORT-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation zur Darstellung zum Nachweis des Zusatznutzens wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Zu Studienbeginn erfasste Patientencharakteristika sind (Amgen GmbH 2015a; Block 2017a):

Demografische Charakteristika zu Studienbeginn

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (Asiaten, Schwarze/Afroamerikaner, Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner, Weiße, Andere)
- Alter (Jahre)
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Body Mass Index (BMI) (kg/m²)
- Region (Nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder)

Krankheitsspezifische Charakteristika zu Studienbeginn:

- Art der Dialyse (Hämodialyse, Hämodiafiltration)
- Zeit seit erster Dialyse (Jahre / > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)
- Dialysat-Calcium* (< 3,0 mEq/l, ≥ 3,0 mEq/l)
- PTH-Spiegel* (pg/ml)
- Anteil Patienten im PTH-Stratum* (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml)

- Albuminkorrigierter Calciumspiegel* (cCA) (mg/dl)
- Phosphatspiegel* (P) (mg/dl)
- Albuminkorrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt* (cCa x P) (mg²/dl²)
- Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn (ja, nein)
- Anzahl der Patienten mit einer der folgenden Begleittherapien:
 - Patienten mit mindestens einer Begleittherapie von besonderem Interesse
 - Natives Vitamin D
 - Aktives Vitamin D
 - Calcium-Supplemente
 - Phosphatbinder
 - Calciumhaltige Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente
- Primäre Ursache der terminalen Nierenerkrankung (Glomerulonephritis, Diabetes, arterielle Hypertonie, Andere, polyzystische Nierenerkrankung, unbekannt, urologisch)
- Häufigste Begleiterkrankungen (Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Typ 2 Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Retinopathie, periphere Durchblutungsstörungen)
- (Kongestive) Herzinsuffizienz (ja, nein)
- Knochenfraktur (ja, nein)
- PTX (ja, nein)
- Nierentransplantation (ja, nein)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Diastolischer Blutdruck (mmHg)

*: Bei diesen Parametern wurden Serumspiegel gemessen

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (standard deviation, SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und ihrer Anteile.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studie 20120360 (Amgen GmbH 2015a)

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BAs zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen

(G-BA 2017b). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Abs. 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verbesserung der Lebensqualität oder
- Verringerung von Nebenwirkungen bedeutet.

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob bzw. wie lange er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2016). Dies wird zudem in der AM-NutzenV unterstrichen, in der es in § 2 Abs. 3 heißt: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (BMJV 2014). Sowohl das IQWiG als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 Verfo) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2017b; IQWiG 2016).

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Etelcalcetid herangezogen werden, sind in Tabelle 4-4 nach Kategorien zusammengefasst. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid

| Studienendpunkt | Zuordnung der patientenrelevanten Endpunkte nach Kategorie | | | |
|----------------------------------|--|------------|--|---------------------|
| | Mortalität | Morbidität | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Neben- wirkungen |
| PTH-Reduktion | | | | |
| PTH-Reduktion um mehr als 50 % | | • | | |
| PTH-Reduktion um mehr als 30 % | | • | | |
| NVSA PRO | | | | |
| Schweregrad der Übelkeit | | • | | |
| Episoden mit Erbrechen | | • | | |
| Tage mit Übelkeit oder Erbrechen | | • | | |

| Studienendpunkt | Zuordnung der patientenrelevanten Endpunkte nach Kategorie | | | |
|--|--|------------|--|---------------------|
| | Mortalität | Morbidität | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Neben- wirkungen |
| KDQOL-36™-Fragebogen | | | | |
| Verlauf der mentalen Komponente | | | • | |
| Verlauf der physischen Komponente | | | • | |
| Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ | | | • | |
| Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ | | | • | |
| Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ | | | • | |
| FLIE-Fragebogen | | | | |
| Verlauf des FLIE-Gesamtscores | | | • | |
| Sicherheit | | | | |
| Sicherheitsrelevante Endpunkte | | | | • |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017b FLIE: Functional Living Index - Emesis; KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; PRO: von Patienten berichtete Endpunkte (Patient reported Outcome); PTH: Parathormon | | | | |

Morbidität

PTH-Reduktion

a. Patientenrelevanz

Gemäß § 35b Absatz 1 Satz 4 SGB V sollen beim Patientennutzen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität angemessen berücksichtigt werden. Dem IQWiG folgend ist die Morbidität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression einer Erkrankung (IQWiG 2016). Die Morbidität wurde in der Studie 20120360 insbesondere über die PTH-Reduktion erhoben.

Der sHPT ist eine maladaptive Anpassungsreaktion der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, die in den häufigsten Fällen als Folge einer progressiven chronischen Nierenerkrankung entstehen (Cunningham 2011; Goodman 2008; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Charakteristisch für diese progredient verlaufende Erkrankung sind dauerhaft erhöhte Parathormon-Spiegel (PTH-Spiegel). Der PTH-Spiegel dient hierbei als Schlüsselindikator für den Schweregrad der Erkrankung, sowie für die Überwachung der Krankheitsverlaufes über die Zeit und das Ansprechen auf eine Therapie des sHPTs (Cunningham 2011; Goodman 2008; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Saliba 2009; Slatopolsky 1999). Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird durch die aktuellen in Deutschland gültigen Leitlinien der KDIGO explizit hervorgehoben und durch weitere international anerkannte Leitlinien und Studien gestützt (Bas 2009; Briggs 2013; Cunningham 2011; Davies 2015; Fernandez-Martin 2015; Jehle 2013; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016, MNC GmbH 2016a, 2016b).

Mit zunehmender Verschlechterung der chronischen Nierenerkrankung nimmt häufig parallel das Ausmaß der Störungen des Mineral- und Knochenhaushaltes zu

Im Zuge der fortschreitenden Entwicklung der chronischen Nierenerkrankung nimmt die Fähigkeit der Niere, Phosphat im notwendigen Maß auszuschcheiden, stetig ab (Isakova 2011). Die resultierende Phosphatretention führt dazu, dass der Botenstoff FGF-23 ansteigt. Die physiologische Funktion von FGF-23 ist es, eine Normalisierung des Phosphatspiegels herbei zu führen. FGF-23 hemmt dabei sowohl die Phosphatretention als auch die Aufnahme des Phosphats aus der Nahrung. Letzteres wird durch die Inhibition der Vitamin D Aktivierung (1,25(OH)₂D-Synthese, Calcitriolsynthese) erreicht (Cunningham 2011). Da Vitamin D im Intestinum sowohl die Calcium- und Phosphataufnahme fördert, kommt es darüber hinaus zu einer verminderten Calciumresorption aus dem Darm. Dies wiederum führt zu einem PTH-Anstieg, um diesem Effekt entgegen zu wirken. Jedoch ist bei terminaler Nierenerkrankung kaum noch eine effiziente Phosphatausscheidung möglich, sodass die FGF-23 und PTH-Werte weiter ansteigen und nicht mehr auf ihre Ausgangswerte zurückkehren (Cunningham 2011; Goodman 2008; Saliba 2009; Slatopolsky 1999; Wetmore 2009). Permanent erhöhte PTH-Spiegel sind mit häufigeren Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und erhöhten Mortalitätsraten assoziiert. Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird durch die aktuellen Leitlinien der KDIGO explizit hervorgehoben und durch weitere international

anerkannte Leitlinien und Studien gestützt (Bas 2009; Briggs 2013; Cunningham 2011; Davies 2015; Fernandez-Martin 2015; Jehle 2013; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016, MNC GmbH 2016a, 2016b). Bei den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei Patienten mit sHPT handelt es sich somit um einen ein „Circulus vitiosus“, der aufgrund des irreversiblen Verlusts der Nierenfunktion ohne Therapie nicht zu durchbrechen ist und gravierende Auswirkungen hat.

Ein unkontrollierter und nicht regulierter sHPT ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenschmerzen und Frakturen assoziiert

Dauerhaft erhöhte PTH-Spiegel haben im Knochen eine übermäßige Calciumfreisetzung zur Folge. Die Parathormonwirkung leitet einen steten und akzellerierten Umbau ein und es kommt zur vermehrten Ausbildung von weicher, nicht mineralisierter Grundsubstanz. Die allmähliche Knochendestruktion führt unter anderem zu Knochenschmerzen und einem erhöhten Risiko für Frakturen, da die Ossifikation und vor allem die kortikale Knochenqualität vermindert ist (Alem 2000; Ball 2002; Maravic 2014; Nickolas 2006). Fortgeschrittene Knochenhaushaltsstörungen signalisieren jedoch ebenso eine schwere Störung des Mineralhaushalts. Patienten mit Nierenerkrankung, die mindestens eine Fraktur erlitten haben, weisen im Vergleich zu Patienten mit einer Nierenerkrankung, die keine Fraktur erlitten haben, ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (Beaubrun 2013; Jadoul 2006; Lin 2014; Mittalhenkle 2004; Tentori 2014).

Die resultierende Resistenz des Knochengewebes gegenüber der PTH-Wirkung kann zu Nebenschilddrüsenhyperplasien und -trophien führen und schlussendlich eine Parathyreoidektomie (PTX) erfordern

Mit zunehmender Zeit entwickelt das Knochengewebe eine Resistenz gegenüber der PTH-Wirkung. Die Calciumausschüttung nimmt dann kurzzeitig ab, die Nebenschilddrüsen reagieren mit einer noch stärkeren PTH-Synthese um dem entgegen zu wirken. Hierbei nimmt die Größe der Nebenschilddrüsen zu (Cunningham 2011; Slatopolsky 1999). Dies kann zur sog. Autonomie der Nebenschilddrüsen führen. Das heißt, dass selbst bei hohen Calciumkonzentrationen im Serum, die Drosselung der PTH-Synthese und -Freisetzung durch die Nebenschilddrüsen nicht mehr kontrolliert werden kann. Oft geht dies auch mit einer glandulären Hyperplasie und -trophie der Nebenschilddrüsen einher. Die letztendliche Konsequenz ist eine teilweise oder vollständige operative Entfernung der Nebenschilddrüsen (Parathyreoidektomie, PTX). Zudem setzt die Operation technische Operabilität, Narkosefähigkeit und präoperative Stabilisierung des Serumcalciums voraus, was gerade bei älteren Patienten, Patienten mit ausgeprägter kardiovaskulärer Komorbidität oder schwer zugänglicher Nebenschilddrüsen-Lokalisation ein Problem darstellen kann. Das Verfahren der PTX erfordert in der Regel post-operative intensivmedizinische Überwachungsmaßnahmen und ist nicht selten mit Komplikationen assoziiert. Demzufolge ist die PTX oft ein zwar kurzzeitig Abhilfe schaffendes Verfahren aber prognostisch ungünstig. Auch kann bei schwerer Nebenschilddrüsenzugänglichkeit sezernierendes aktives Restgewebe verbleiben, so dass das PTH trotz Operation weiter steigt (Block 2004; Ishani 2015; Kovacevic 2012; Lafrance 2013; Malindretos 2012; Wetmore 2016). All dies lässt erkennen, wie wichtig die nachhaltige Vermeidung eines akzellerierten sHPTs ist.

Die Calciumausschüttung aus dem Knochen führt zu Gelenk- und Weichteilverkalkungen mit einer direkten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos

Ein unbehandelter sHPT kann weiterhin Calciumphosphatablagerungen (Verkalkungen) in Gelenken sowie Blut- und Herzgefäßen zur Folge haben. Durch Ablagerungen von Calciumphosphat in der Media kommt es zu Gefäßverkalkungen, zu Verkalkungen im Bereich des Schulter- und Ellenbogengelenks, selten auch des Hüftgelenkes und bei extremen Formen zu Weichteilverkalkungen, die den Herzmuskel, die Herzklappen, Herzgefäße, die Lunge und das Nierengewebe betreffen können (Block 2000; Bro 1997; Moe 2001; Slatopolsky 1980). Der Prozess der disseminierten Gewebeerkrankungen schreitet bei Patienten mit terminaler chronischer Nierenerkrankung rapide fort. Als Konsequenz der Weichteilverkalkungen ist das Risiko für koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität erhöht (Block 2000; Block 2010; Chertow 2012; Malindretos 2012; Shroff 2010; USRDS 2016 Kapitel 9; Zerbi 2008).

Eine Reduktion des PTH-Spiegels bei sHPT hat somit einen direkten Effekt auf die Gesundheit des Patienten und bewirkt eine Prävention der Langzeitfolgen und – morbidität

Die Substanzklasse der Calcimimetika (Cinacalcet und Etelcalcetid) ist die aktuell einzig verfügbare und zugelassene zielgerichtete Therapieoption bei sHPT, mit der es möglich ist, die Stoffwechsellage beim sHPT ganzheitlich zu behandeln. Unter der Therapie mit Calcimimetika werden gleichzeitig die PTH-, Calcium-, Phosphat- und FGF-23 Spiegel verringert (Block 2017a; Block 2017b; Moe 2003; Moe 2005). Der erhöhten Freisetzung des Calciums aus dem Knochen wird somit entgegen gewirkt (Chertow 2012; Lindberg 2005; Moe 2003; Ogata 2003).

Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird in den aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung CKD-MBD der Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) explizit hervorgehoben. Gestützt werden diese Empfehlungen durch die entsprechenden Kommentare und Einschätzungen der Organisationen „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (K/DOQI) und „European Renal Best Practice“ (Floege 2011; G-BA 2017a; Goldsmith 2010; Inker 2014; KDIGO CKD-MBD Work Group 2016; Uhlig 2010).

Im Zuge eines unkontrollierten PTH-Anstiegs wird die Knochenresorption beschleunigt und es kommt zu Knochendestruktion und Frakturen, häufigeren Hospitalisierungen sowie Immobilität. Zudem prägen sich extraossäre Weichteilverkalkungen aus, darunter z. B. gravierende Gefäß- und Herzklappenverkalkungen (Bas 2009; Cunningham 2011; Floege 2010; Jehle 2013). Aufgrund dieser schweren Komplikationen kommt es bei Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln häufiger zu Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und zu erhöhten Mortalitätsraten (Amann 1994; Block 2000; Block 2010; Block 2013; Chertow 2012; Cunningham 2011; Floege 2011; KDIGO CKD-MBD Work Group 2016; Moe 2003; Tentori 2015).

Die PTH-Reduktion ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt der Morbidität. Sie spiegelt das Ansprechen auf die Therapie wider und wirkt der Entwicklung von Langzeitfolgen des

sHPTs direkt entgegen. In der Folge kommt es zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten.

b. Operationalisierung

Patienten wurden entweder mit Cinacalcet oder Etelcalcetid behandelt. Dabei wurde die PTH-Reduktion anhand von Blutproben regelmäßig untersucht. Diese Proben wurden jeweils vor der Dialyse zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:

- Screeningphase (eine Messung)
- Tag 1 der Studie, entspricht Studienbeginn (eine Messung)
- Woche 2 bis Woche 26 zweiwöchentlich (13 Messungen)
- Innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Woche 27, eine Messung)
- Innerhalb der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase (eine Messung).

Die entsprechenden Laborwertmessungen wurden durch ein zentrales Labor durchgeführt. Gemessen wurde hierbei das in der klinischen Praxis regelhaft erhobene intakte PTH (iPTH). Bei diesem Standardverfahren wird mittels spezifischer Antikörper nur das biologisch aktive Parathormon bestimmt.

In der Studie 20120360 wurde das iPTH mit dem Assay „Advia Centaur“ geprüft, welcher Populations-Referenzwerte im Bereich von 14 pg/ml – 72 pg/ml aufweist (Block 2017a). Die Ergebnisse der Messungen wurden zur Einhaltung der Verblindung nicht an die Prüfarzte berichtet.

Folgende Endpunkte wurden auf Grundlage der PTH-Messungen analysiert und werden im Dossier dargestellt:

- PTH-Reduktion um mehr als 50 %
- PTH-Reduktion um mehr als 30 %

c. Validität

Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird in den klinischen Leitlinien der „National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (NKF KDOQI™) und der „International Society of Nephrology Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (KDIGO®) hervorgehoben (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; NKF 2003). Die Leitlinien der KDIGO sind die international bedeutendsten sowie für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien (MNC GmbH 2016b). Die PTH-Reduktion ist ein essentieller, regelhaft erhobener Endpunkt in klinischen Studien zum sHPT. Die Messung des PTHs hat sich außerdem im Behandlungsalltag erprobt und wird regelmäßig vorgenommen. Bei der Messung des PTH-Spiegels handelt es sich um ein valides Messinstrument der Krankheitsprogression, da unmittelbar das Diagnosekriterium des sHPTs gemessen wird, (Block 2017a; Block 2017b; Parfrey 2013). Der Anteil der Patienten, welche oberhalb des durch die Leitlinien angestrebten

Zielwertes der neunfachen Obergrenze des PTH-Normalwertes lagen, hat in den vergangenen Jahren nicht abgenommen (Arbor Research Collaborative for Health 2016, 2017; KDIGO CKD–MBD Work Group 2013).

Derzeit steht für die Behandlung als Standardtherapie das Calcimimetikum Cinacalcet, je nach Bedarf in Kombination mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D (auch Analoga), zur Verfügung (G-BA 2015; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Unter Cinacalcet wurden studienübergreifend durchschnittliche PTH-Reduktionen um mehr als 30 % und bis zu 50 % gegenüber Studienbeginn beobachtet (Lindberg 2005; Malluche 2008). Ein Vergleich der Patientenanteile, die eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % und mehr als 50 % erreichen, kann daher als valider und patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. In der Zusammenfassung des EPARs für Parsabiv der EMA wurde insbesondere die PTH-Reduktion um 30 % als relevant und klinisch bedeutsam für hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT nochmals hervorgehoben (EMA 2016b). Eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % ist für Patienten mit sehr stark erhöhten PTH-Werten von hoher Relevanz.

NVSA-Fragebogen

a. Patientenrelevanz

Neben der PTH-Reduktion wurde die Morbidität in der Studie 20120360 zudem über die Symptome Übelkeit und Erbrechen eines Fragebogens zur Symptombewertung der Übelkeit und des Erbrechens (Nausea and Vomiting Symptom Assessment, NVSA) erhoben.

Übelkeit und Erbrechen sind bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Allgemeinen und speziell bei der Behandlung des sHPTs häufig auftretende Beschwerden. So traten bei etwa 31 % der mit Cinacalcet behandelten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und sHPT Übelkeit und bei 27 % der Patienten Erbrechen auf, während die Häufigkeiten bei placebobehandelten Patienten mit 19 % und 15 % signifikant geringer waren (Chertow 2012; Lindberg 2005). Dies fasst die Ereignisse aller Schweregrade zusammen.

Beim NVSA handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung von Endpunkten, die von Patienten berichtet wurden (Patient reported Outcomes, PRO). PRO-Fragebögen ermöglichen ein besseres Verständnis der Krankheit, ihrer Behandlung und den mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen, sowie möglichen Einflussfaktoren auf die Erkrankung und deren Behandlung. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten (EMA 2016a), sowie die Auswirkungen behandlungsspezifischer Beschwerden widerspiegeln, sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

Übelkeit und Erbrechen können einen tiefgreifenden Einfluss auf das Leben von Patienten haben. So kann das häufige Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen Patienten darin beeinträchtigen, Mahlzeiten einzunehmen, Zeit mit Familie und Freunden zu verbringen, und weiteren gewohnten Alltagsaktivitäten nachzugehen (Lindley 1992; Porter 2010). Darüber hinaus können anhaltende Übelkeit und die damit verbundene eingeschränkte

Nahrungsaufnahme eine Reihe von Komplikationen der bestehenden Erkrankung, bis hin zur Ausbildung weiterer Erkrankungen, wie Anorexie und Kachexie, auslösen (Twycross 2004). Außerdem können diese Beschwerden und die damit verbundenen Schmerzen einen Einfluss auf die Therapietreue und gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Eine verschlechterte Therapietreue verringert direkt die Wirksamkeit der Medikation und kann zu erheblichen Komplikationen führen (Amgen GmbH 2015b).

Eine Verringerung der Häufigkeit und des Schweregrads von Übelkeit und Erbrechen ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt der Morbidität, da sie zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten führt.

Der NVSA-Fragebogen wurde entwickelt, da sich die bekannten Messinstrumente zu Erbrechen und Übelkeit nicht auf den Kontext der Erkrankung des sHPTs übertragen lassen (Walton 2015). Die bisher verfügbaren Fragebögen besitzen ein unpassendes Format oder zu lange Recall Phasen (Talley 2001). Letztere liefern potentiell unpräzise Information in Hinblick auf die Änderung in der Häufigkeit und Schweregrad der Übelkeit und des Erbrechens im Therapieverlauf (Amgen GmbH 2015b). Weitere Fragebögen bewerten den Einfluss der Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anstatt der eigentlichen Symptomatik (Chassany 1999; Patrick 1998). Der NVSA wurde unter Berücksichtigung von qualitativen Patientenbeiträgen entwickelt. Der Fragebogen besteht aus zwei Fragen, aus welchen sich drei Scorekomponenten ableiten:

- Tage mit Übelkeit oder Erbrechen
- Episoden mit Erbrechen
- Schweregrads der Übelkeit

b. Operationalisierung

Der NVSA-Fragebogen sollte von den Patienten täglich für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage innerhalb von zwei Wochen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation ausgefüllt werden. Während der gesamten Studie bis einschließlich Woche 26 sollte er täglich vor dem Schlafengehen ausgefüllt werden. Die täglichen Ergebnisse der NVSA-Fragebögen einer Woche wurden für die Auswertung pro Komponente je Patient addiert und gemittelt. Die Antworten einer Woche wurden nur dann berücksichtigt, wenn an allen Tagen einer Woche ausgefüllte und gültige NVSA-Fragebögen vorlagen. Der NVSA besteht aus zwei Fragen:

- Einschätzung des Schweregrades Übelkeit innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 1 bis 10
- Anzahl von Episoden an Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden

Hieraus ließen sich Responderanalysen zu den folgenden Endpunkten durchführen:

- Tage mit Übelkeit oder Erbrechen
- Episoden mit Erbrechen
- Schweregrad der Übelkeit

c. Validität

Valide, patientenrelevante HRQoL Fragebögen wurden zur Bestätigung der Validität, Zuverlässigkeit und Sensitivität des NVSA-Fragebogens in einer Validierungsstudie herangezogen (Amgen GmbH 2015b). Der NVSA-Fragebogen zeigte eine konvergente und bekannte Gruppen-Validität, sowie eine Test-Retest-Reliabilität und eignete sich dafür, Behandlungsunterschiede zu zeigen (Amgen GmbH 2015b).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

a. Patientenrelevanz

Dem IQWiG folgend ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) eine direkt patientenrelevante Zielgröße (IQWiG 2016). Die HRQoL wurde in der Studie 20120360 mit den PRO-Fragebögen KDQOL-36™ und FLIE erhoben. PRO-Fragebögen ermöglichen ein besseres Verständnis von der Krankheit, der Behandlung und möglichen Einflussfaktoren. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln, sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (EMA 2016a).

Im Folgenden werden die Operationalisierung und die Validität der in der Studie 20120360 angewendeten HRQoL-Instrumente beschrieben.

KDQOL-36™-Fragebogen

b. Operationalisierung

Die HRQoL wurde in der Studie 20120360 u. a. mithilfe des KDQOL-36™-Fragebogens in Form von elektronischen Tagebüchern erhoben.

Der KDQOL-36™ ist ein Fragebogen bestehend aus folgenden Komponenten:

- Short Form-12 (SF-12), bestehend aus:
 - Physischer Komponente
 - Mentaler Komponente

- Nierenerkrankungs-Komponente, unterteilt in die Subdomänen:
 - Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung
 - Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung
 - Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung

Die Antwortmöglichkeiten auf Fragen der verschiedenen Subdomänen bestanden aus dichotomen Ja/Nein Antworten und Auswahllisten zur Ausprägung der Parameter (Amgen GmbH 2014d). Die Antworten wurden für die Analyse in Punktwerte von 0 bis 100 transformiert, wobei aufsteigende Werte einer verbesserten Lebensqualität entsprechen (RAND Corporation 1997; RAND Corporation 2000).

Der KDQOL-36TM-Fragebogen wurde analog zur Validierungsstudie des NVSA PRO-Bogens erhoben, um in der Studie 20120360 konfirmatorische Ergebnisse zum NVSA PRO-Bogen zu generieren. Die Ergebnisse zum KDQOL-36TM-Fragebogen werden deskriptiv dargestellt. Als Effektschätzer wird die Mittelwertdifferenz (mean difference, MD) sowie die SD dargestellt. Verändert sich ein Score um mehr als eine SD, kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017).

c. Validität

Der KDQOL-36TM-Fragebogen ist eine 36 Fragen umfassende Kurzform des validierten Fragebogens KDQOL-SF (G-BA 2016; KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. 2011).

Die Validität des KDQOL-36TM-Fragebogens konnte in einer Reihe von Untersuchungen gezeigt werden. Chow et al. konnten in einer 2014 bei Dialysepatienten durchgeführten Studie zeigen, dass eine Korrelation des KDQOL-36TM-Fragebogens mit dem validen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Fragebogen besteht. Des Weiteren zeigte der KDQOL-36TM-Fragebogen eine hohe Test-Retest Reliabilität (Chow 2014). Diese Ergebnisse wurden auch in zusätzlichen Untersuchungen bestätigt, in denen sich der KDQOL-36TM-Fragebogen als verlässliches und valides Instrument für die Erhebung der HRQoL bewies (Ricardo 2013; Veerappan 2012). Somit ist der KDQOL-36TM-Fragebogen als valides Instrument für die Abbildung der HRQoL anzusehen.

Functional Living Index - Emesis (FLIE)-Fragebogen

b. Operationalisierung

Der FLIE ist ein Fragebogen bestehend aus folgenden zwei Komponenten:

- Übelkeit-Domäne
- Erbrechen-Domäne

Beim FLIE-Fragebogen handelt es sich um ein validiertes PRO-Instrument zur Bewertung des Einflusses von Übelkeit und Erbrechen auf die HRQoL des Patienten mit neun identischen Items je Domäne (Bloechl-Daum 2006; Decker 2006; Lindley 1992; Martin 2003; Poon 2015). Beim jeweils ersten Item pro Domäne wurden die Patienten zunächst nach der Häufigkeit der Übelkeit und des Erbrechens in den vorangegangenen fünf Tagen gefragt, die weiteren Fragen decken die Fragestellung in Bezug auf die allgemeine HRQoL ab. Die Antwort zu jeder Frage erfolgte mittels 7-Punkte-Visuellen Analogskala (VAS). Der Gesamtscore wird aus der Summe der einzelnen Fragen gebildet und kann einen Wert zwischen 18 und 126 betragen. Ein höherer Wert entspricht einer höheren HRQoL. Der FLIE-Fragebogen wurde analog zur Validierungsstudie des NVSA PRO-Bogens erhoben, um in der Studie 20120360 konfirmatorische Ergebnisse zum NVSA PRO-Bogen zu generieren.

Die Ergebnisse zum FLIE-Fragebogen werden deskriptiv dargestellt. Als Effektschätzer wird die MD sowie der Standardfehler (standard error, SE) dargestellt.

Die Analysen des FLIE-Gesamtscores wurden analog zum KDQOL-36™-Fragebogen durchgeführt.

Beide HRQoL Fragebögen (FLIE und KDQOL-36™) sollten von den Patienten immer zum gleichen Zeitpunkt vor der Dialyse ausgefüllt werden. Beide Fragebögen wurden in der Studie 20120360 beim Screening (Baseline) sowie in den Wochen 4, 8 und 26 von den Patienten ausgefüllt (Amgen GmbH 2015a).

c. Validität

Die Validität und Verlässlichkeit des FLIE-Fragebogens war Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Martin et al. kamen 2003 in einer Studie an Patienten, die an Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen litten, zu dem Schluss, dass der FLIE-Fragebogen eine „exzellente interne Konsistenz“ und eine „akzeptable Validität“ aufzeigte, sowie eine mittelstarke bis starke Korrelation zwischen den FLIE-Domänen Scores und dem unabhängig gemessenen Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht (Martin 2003). Weitere Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse (Bloechl-Daum 2006; Decker 2006). Da der FLIE-Fragebogen nicht auf die Ursache der Übelkeit und des Erbrechens abstellt, werden die Ergebnisse zur Validierung aus der Studie zur Chemotherapie als übertragbar erachtet. In der Studie zur Validierung des NVSAs erwies sich der FLIE-Fragebogen bei Patienten mit sHPT, die sich einer Hämodialysetherapie unterzogen, ebenfalls als valides Instrument zur Messung der Übelkeit und des Erbrechens (Amgen GmbH 2015b). Somit ist der FLIE-Fragebogen als valides Instrument für die Abbildung der HRQoL anzusehen.

Sicherheit

a. Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BAs und der AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (BMJV 2014; G-BA 2017b).

b. Operationalisierung

In der Studie 20120360 aufgetretene UE wurden entsprechend der Allgemeinen Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) Version 4.0 gruppiert und gemäß des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 17.1 kodiert. UE wurden in dem Zeitraum ab Randomisierung des Patienten bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis der Studienmedikation dokumentiert. UE, die während der Behandlung mit Etelcalcetid oder Cinacalcet (TEAE) auftraten, wurden in dem Zeitraum ab Anwendung der ersten Dosis bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis dokumentiert. Schwerwiegende UE (SUE) wurden in dem Zeitraum ab der erfolgten Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis dokumentiert. Die Verantwortung der medizinischen Dokumentation von UE lag beim Prüfarzt, wurde aber im Rahmen der Source data verification durch den klinischen Monitor anhand Abgleiches mit der Patientenakte nachgehalten und bei etwaigen Inkonsistenzen einer detaillierten „Query“ Prozedur unterzogen. Per Definition schließt der Begriff UE die Verschlechterung prä-existierender medizinischer Beschwerden mit ein und bedeutet konkret eine Verschlechterung bezüglich des Schweregrades, der Häufigkeit und/oder der Dauer der Erkrankung. Präexistente medizinische Beschwerden, die sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE, sondern als Begleiterkrankung gezählt. Veränderte sich der Schweregrad der UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf der Seite der Adverse Event Summary im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert. UE von indikationsspezifischem Interesse basieren auf der aktuellen standardisierten Liste für das entsprechende Produkt und werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Folgende patienten- und sicherheitsrelevante Endpunkte wurden analysiert und werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtraten UE
- Gesamtraten UE mit CTCAE Grad 3 oder höher
- Gesamtraten SUE
- Gesamtraten UE, die zum Therapieabbruch führten / Gesamtrate der Todesfälle
- UE von indikationsspezifischem Interesse

c. Validität

Auswertungen der UE, die gemäß Good Clinical Practice (gute klinische Praxis, GCP)-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem Datenbeobachtungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) geprüft (UE, SUE, sowie Sicherheits-Laboruntersuchungen). Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 gruppiert. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für klinische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation

weitestgehend auszuschließen. Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

NVSA-Fragebogen

Für die Endpunkte „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ und „Episoden mit Erbrechen“ des NVSA-Fragebogens wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen für mindestens vier von sieben Tagen pro Woche gültige Antworten vorlagen. Lagen für weniger als vier Tage innerhalb einer Woche Antworten vor, wurden diese Ergebnisse präspezifiziert als fehlend behandelt. Für den Endpunkt „Schweregrad der Übelkeit“ wurden präspezifiziert alle Ergebnisse als fehlend behandelt, in denen Antworten für weniger als sieben Tage innerhalb einer Woche vorlagen. Bei der Hauptanalyse aller drei Endpunkte wurden nur Antworten-Fragebögen berücksichtigt, bei denen Angaben zu allen sieben Tagen pro Woche gemacht wurden. Es sollte untersucht werden, wie sich eine niedrigere Beobachtungssequenz (mindestens vier Tage je Woche) im Vergleich mit einer hohen Beobachtungssequenz (sieben Tage je Woche) auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens auswirkt.

In der Hauptanalyse wurde die Veränderung von Studienbeginn im Vergleich zur Wirksamkeitsbewertungsphase betrachtet. Zusätzlich wurden für alle Endpunkte des NVSA-Fragebogens Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in welchen der Gesamtstudienzeitraum im Vergleich zu Studienbeginn betrachtet wurde. Es sollte dabei untersucht werden, wie sich eine Verlängerung des Gesamtbeobachtungszeitraums auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens auswirkt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Um den Behandlungseffekt von spezifischen Charakteristika der Zielpopulation und Begleittherapien zu untersuchen wurden die folgenden Subgruppen untersucht:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder)
- Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit (Schwarz, Weiß/Andere)
- Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn (Ja, Nein)
- PTH-Spiegel zu Studienbeginn (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml)
- Zeit seit erster Dialyse (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)
- Anwendung Vitamin D (Ja, Nein)
- Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente (Ja, Nein)
- Dialysat-Calcium ($< 3,0$ mEq/l, $\geq 3,0$ mEq/l)

Die genannten Subgruppen waren per Protokoll präspezifiziert. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde, sowie auf prädefinierte (prognostische und patientendemografische) Merkmale.

Für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Endpunkte waren in der Studie 20120360 zu Etelcalcetid nur für die folgenden Endpunkte Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- PTH-Reduktion um 50 %
- PTH-Reduktion um 30 %

Um die formalen Anforderungen der Verfo zu erfüllen, erfolgten post-hoc Analysen zu allen präspezifizierten Subgruppen für folgende patientenrelevante Endpunkte:

- NVSA
- Sicherheit

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur HRQoL mittels KDQOL-36™- und FLIE-Fragebogen wurden Subgruppenanalysen in der Studie 20120360 nicht präspezifiziert. Hinsichtlich einer möglichen, nicht auszuschließenden Verzerrung aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten in Studienwoche 26 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und Anhang 4-F) erfolgten für die HRQoL keine Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse aus diesen post-hoc Analysen wären zudem nicht aussagekräftig.

Subgruppenanalysen verliefen bzgl. der Analysemethodik analog zur jeweiligen Hauptanalyse. Zusätzlich wurde die Interaktion von Behandlung und Subgruppe als feste Analyse in die statistischen Modelle aufgenommen und untersucht. Mögliche Variationen zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Interaktionstests werden nur für Endpunkte für Subgruppen dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Ereignisse vorlagen (IQWiG 2016). Diese werden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen der statistischen Analysen mit dem Repeated Measure Linear Effects-Modell berechnet. Für dichotome Endpunkte wurde Zelen's Exakter Test als

Interaktionstest verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen. Mit einem zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikanten Interaktionstest liegt eine Effektmodifikation vor (IQWiG 2016). Falls der Interaktionstest nicht signifikant ist, werden keine nach Subgruppen getrennten Analysen dargestellt.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen. Bei der Interpretation der Subgruppen-ergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der Effektschätzer berücksichtigt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boullhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---------------------------|----------------------------|-------------------|--|---------------------------------------|---|
| 20120360 (NCT01896232) | ja | ja | abgeschlossen | 26 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage | <p>Etelcalcetid (AMG 416) + Placebo-Dummy-Filmtabletten</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg Etelcalcetid Anfangsdosis TIW mit anschließender Dosiseskulation (Titration) zwischen 2,5 mg und 15 mg für 16 Wochen - Beibehaltung der Dosierung ab Woche 17 <p>Cinacalcet + i.v. Placebo-Dummy</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 mg Cinacalcet Anfangsdosis täglich mit anschließender Dosiseskulation (Titration) zwischen 30 mg und 180 mg für 16 Wochen - Beibehaltung der Dosierung ab Woche 17 |
| ONO-5163-02 | ja | nein | abgeschlossen | 29 bis 110 Tage | <p>Etelcalcetid (AMG 416) vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einzeldosen mit 5 mg, 10 mg oder 20 mg Etelcalcetid oder Placebo - 2,5 mg oder 5 mg Etelcalcetid TIW oder Placebo für 4 Wochen <p>Etelcalcetid (AMG 416)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg Etelcalcetid Anfangsdosis TIW mit anschließender Dosiseskulation (Titration) zwischen 2,5 mg und 15 mg für 12 Wochen |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|---------------------------------------|--|
| 20130139 (KAI-4169-002, NCT01134562) | ja | ja | abgeschlossen | 4 bis 6 Wochen | Etelcalcetid (AMG 416) - In ansteigenden Einzeldosen von 5, 10, 20, 40 und 60 mg Placebo |
| 20120330 (KAI-4169-003) | ja | Ja | abgeschlossen | 41 bis 55 Tage | Etelcalcetid (AMG 416) - 5 oder 10 mg TIW für 2 oder 4 Wochen - Placebo TIW für 2 oder 4 Wochen |
| 20120229 (KAI-4169-006, NCT01785849) | ja | ja | abgeschlossen | 26 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage | Etelcalcetid (AMG 416) - 5 mg Etelcalcetid Anfangsdosis TIW mit anschließender Dosisescalation (Titration) zwischen 2,5 mg und 15 mg für 16 Wochen - Beibehaltung der Dosierung ab Woche 17 Placebo TIW für 26 Wochen |
| 20120230 (KAI-4169-007, NCT01788046) | ja | ja | abgeschlossen | 26 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage | Etelcalcetid (AMG 416) - 5 mg Etelcalcetid Anfangsdosis TIW mit anschließender Dosisescalation (Titration) zwischen 2,5 mg und 15 mg für 16 Wochen - Beibehaltung der Dosierung ab Woche 17 Placebo TIW für 26 Wochen |
| 20120231 (KAI-4169-008, NCT01785875) | nein | ja | abgeschlossen | 52 Wochen | Etelcalcetid (AMG 416) - 5 mg Anfangsdosis (Titration zwischen 2,5 mg und 15 mg) TIW für 52 Wochen |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--------------|---|
| 20130213 (KAI-4169, NCT02102204) | Nein | ja | laufend | 2,5 Jahre | Etelcalcetid (AMG 416) - TIW in einer Anfangsdosis die der letzten Dosis der Vorläuferstudie entspricht - Vorläuferstudie 20120360 2,5 mg Anfangsdosis - Titration zwischen 2,5 mg und 15 mg TIW |
| TIW: dreimal wöchentliche Anwendung | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 01.03.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie* |
|--|--|
| ONO-5163-02 | Ausschlusskriterium 3 (Vergleichstherapie) |
| 20130139 (KAI-4169-002, NCT01134562) | Ausschlusskriterium 3 (Vergleichstherapie) |
| 20120330 (KAI-4169-003) | Ausschlusskriterium 3 (Vergleichstherapie) |
| 20120229 (KAI-4169-006, NCT01785849) | Ausschlusskriterium 3 (Vergleichstherapie) |
| 20120230 (KAI-4169-007, NCT01788046) | Ausschlusskriterium 3 (Vergleichstherapie) |
| 20120231 (KAI-4169-008, NCT01785875) | Ausschlusskriterium 6 (Studientyp) |
| 20130213 (KAI-4169, NCT02102204) | Ausschlusskriterium 6 (Studientyp) |
| *: Die Ein und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung von Studien sind im Abschnitt 4.2.2 erläutert | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

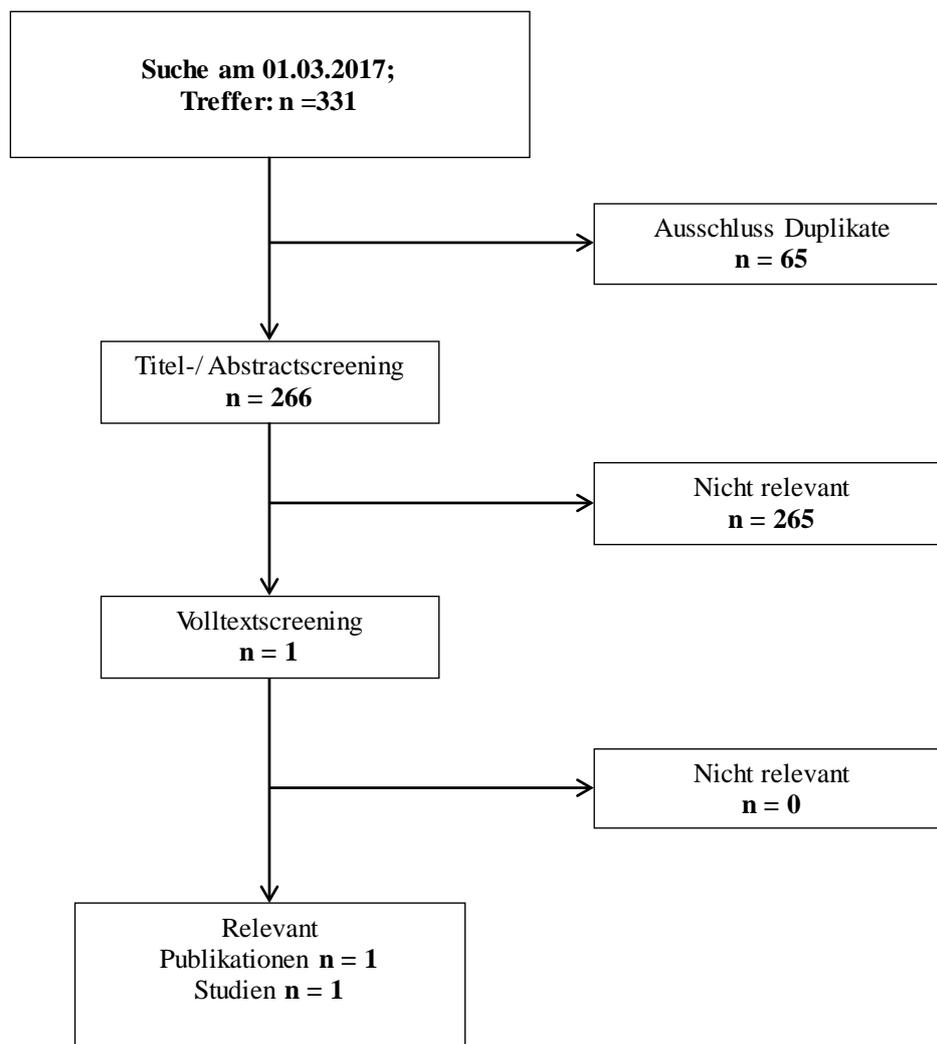


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 01.03.2017 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Etelcalcetid ergab 331 Treffer, unter denen sich 65 Duplikate befanden. Die weiteren 266 Treffer wurden bis auf einen Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Es wurde eine im Volltext gesichtete Publikationen über die Studie 20120360 als relevant erachtet (Block 2017a). Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (Anhang 4-C). Der Ein- und Ausschluss erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien aus Abschnitt 4.2.2.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|--|---|---|
| 20120360 (NCT01896 232) | ClinicalTrials.gov, (ClinicalTrials.gov 2017c) EU-CTR (EUCTR 0000f), ICTRP (ICTRP 2015g), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 0000d) | ja | ja (Block 2017a) | Abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-7 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 13.03.2017 durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| 20120360 (NCT0189 6232) | ja | ja | nein | ja (Amgen GmbH 2015a) | ja (ClinicalTrials.gov 2017c; EUCTR 0000f; ICTRP 2015g; PharmNet.Bund 0000d) | ja (Block 2017a) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|--|---|--|--|---|---|
| 20120360 | RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrollierte, Doppel-Dummy, multizentrisch, international | Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen | Etelcalcetid (n=340) Cinacalcet (n=343) | Screening: 8 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage | Orte: Multinational 164 Zentren in 22 Ländern: Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und USA Zeitraum: 8/2013 (Einschluss des ersten Patienten) bis 01/2015 (letzter Patient schloss mit Nachbeobachtung ab) | Primärer Endpunkt: - Anteil der Patienten mit einer PTH-Reduktion um mehr als 30 % (nicht-Unterlegenheit) Zentrale sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einer PTH-Reduktion um mehr als 50 % (Überlegenheit) - Anteil der Patienten mit einer PTH-Reduktion um mehr als 30 % (Überlegenheit) - Durchschnittliche Anzahl der Tage, an denen Patienten an Erbrechen oder Übelkeit litten (bis Studienwoche 8) - Durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit, an der Patienten litten (bis Studienwoche 8) - Durchschnittliche Anzahl an Episoden, an denen Patienten an Erbrechen litten (bis Studienwoche 8) Explorative Endpunkte: Durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit (bis Studienwoche 16/26) Durchschnittliche Anzahl an Episoden mit Erbrechen (bis Studienwoche 16/26) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a CKD: chronische Nierenerkrankung; PTH: Parathormon; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus; | | | | | | |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Etelcalcetid | Cinacalcet | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|--|--|--|--|
| 20120360 | 2,5 mg bis 15 mg i.v. 3-mal wöchentlich + Placebo oral täglich | 30 mg bis 180 mg Cinacalcet oral täglich + Placebo i.v. 3-mal wöchentlich | Je nach Bedarf waren Phosphatbinder und/oder Vitamin D (auch Analoga) Teil des Therapieschemas 16-wöchige Titrationsphase 10-wöchige-Therapieerhaltungsphase |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a i.v.: intravenös | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT (20120360) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie/Gruppe | Cinacalcet (N=343) | Etelcalcetid (N=340) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | n(%) | n(%) |
| Geschlecht | | |
| Männlich | 192 (56,0) | 192 (56,5) |
| Weiblich | 151 (44,0) | 148 (43,5) |
| Ethnie | | |
| Asiatisch | 7 (2,0) | 9 (2,6) |
| Schwarze/Afroamerikaner | 52 (15,2) | 54 (15,9) |
| Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner | 3 (0,9) | 6 (1,8) |
| Weißer | 277 (80,8) | 261 (76,8) |
| Andere | 4 (1,2) | 10 (2,9) |
| Alter (Jahre) – MW (SD) | 55,3 (14,4) | 54,0 (13,8) |
| Altersgruppe | | |
| < 65 Jahre | 243 (70,8) | 262 (77,1) |
| ≥ 65 Jahre | 100 (29,2) | 78 (22,9) |
| BMI (kg/m²) – MW (SD) | 27,65 (6,26) ^a | 28,02 (7,06) ^b |
| Region | | |
| Nordamerikanische Länder | 105 (30,6) | 103 (30,3) |
| Nicht-nordamerikanische Länder | 238 (69,4) | 237 (69,7) |

| Studie/Gruppe | Cinacalcet (N=343) | Etelcalcetid (N=340) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Krankheitsspezifische Charakteristika zu Studienbeginn: | | |
| Art der Dialyse | | |
| Hämodialyse | 264 (77,0) | 255 (75,0) |
| Hämodiafiltration | 79 (23,0) | 85 (25,0) |
| Zeit seit erster Dialyse | | |
| Jahre – MW (SD) | 5,27 (4,87) | 5,77 (5,30) |
| > 0 bis ≤ 1 Jahr | 48 (14,0) | 46 (13,5) |
| > 1 bis ≤ 5 Jahre | 146 (42,6) | 149 (43,8) |
| > 5 Jahre | 149 (43,4) | 145 (42,6) |
| Dialysat-Calcium (mEq/l) | | |
| < 3,0 mEq/l | 189 (55,1) | 191 (56,2) |
| ≥ 3,0 mEq/l | 154 (44,9) | 149 (43,8) |
| Parathormon-Spiegel (PTH-Spiegel) (pg/ml) – MW (SD) | | |
| | 1138,71 (706,77) | 1092,12 (622,81) |
| Anteil Patienten im PTH-Stratum bei Screening | | |
| < 900 pg/ml | 171 (49,9) | 169 (49,7) |
| ≥ 900 pg/ml | 172 (50,1) | 171 (50,3) |
| Albuminkorrigierter Calciumspiegel (cCA) (mg/dl) – MW (SD) | | |
| | 9,58 (0,67) | 9,67 (0,71) |
| Phosphatspiegel (P) (mg/dl) – MW (SD) | | |
| | 5,82 (1,58) ^a | 5,81 (1,69) ^b |
| Albuminkorrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt (cCa x P) (mg²/dl²) – MW (SD) | | |
| | 55,65 (15,37) ^a | 56,36 (17,15) ^b |
| Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn | | |
| Ja | 92 (26,8) | 80 (23,5) |
| Nein | 251 (73,2) | 260 (76,5) |
| Anzahl der Patienten mit einer der folgenden Begleittherapien von speziellem Interesse^c | | |
| Patienten mit mindestens einer Begleittherapie von besonderem Interesse bei Screening | 318 (92,7) | 312 (91,8) |
| Natives Vitamin D | 69 (20,1) | 73 (21,5) |
| Aktives Vitamin D | 206 (60,1) | 200 (58,8) |
| Calcium-Supplemente | 161 (46,9) | 160 (47,1) |
| Phosphatbinder | 165 (48,1) | 172 (50,6) |
| Calciumhaltige Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente | 168 (49,0) | 172 (50,6) |

| Studie/Gruppe | Cinacalcet (N=343) | Etelcalcetid (N=340) |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| Primäre Ursache der terminalen Nierenerkrankung | | |
| Glomerulonephritis | 61 (17,8) | 78 (22,9) |
| Diabetes | 66 (19,2) | 77 (22,6) |
| Arterielle Hypertonie | 80 (23,3) | 70 (20,6) |
| Andere | 52 (15,2) | 46 (13,5) |
| Polyzystische Nierenerkrankung | 36 (10,5) | 27 (7,9) |
| Unbekannt | 32 (9,3) | 23 (6,8) |
| Urologisch | 16 (4,7) | 19 (5,6) |
| Häufigste Begleiterkrankungen | | |
| Arterielle Hypertonie | 321 (93,6) | 310 (91,2) |
| Dyslipidämie | 147 (42,9) | 150 (44,1) |
| Typ 2 Diabetes mellitus | 87 (25,4) | 98 (28,8) |
| Koronare Herzkrankheit | 81 (23,6) | 65 (19,1) |
| Retinopathie | 69 (20,1) | 65 (19,1) |
| Periphere Durchblutungsstörungen | 56 (16,3) | 55 (16,2) |
| (Kongestive) Herzinsuffizienz | | |
| Ja | 68 (19,8) | 58 (17,1) |
| Nein | 275 (80,2) | 282 (82,9) |
| Knochenfraktur | | |
| Ja | 76 (22,2) | 52 (15,3) |
| Nein | 267 (77,8) | 288 (84,7) |
| Parathyreoidektomie (PTX) | | |
| Ja | 16 (4,7) | 18 (5,3) |
| Nein | 327 (95,3) | 322 (94,7) |
| Nierentransplantation | | |
| Ja | 48 (14,0) | 58 (17,1) |
| Nein | 295 (86,0) | 282 (82,9) |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) MW (SD) | | |
| | 130,1 (23,6) | 131,2 (23,9) |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg) MW (SD) | | |
| | 72,6 (13,8) | 73,1 (14,1) |

| Studie/Gruppe | Cinacalcet (N=343) | Etelcalcetid (N=340) |
|---|--------------------|----------------------|
| Quelle: Amgen GmbH 2015a a: n=341 b: n=337 c: Mehrfachnennungen möglich BMI: Body Mass Index; cCA: albuminkorrigierter Calciumspiegel ; cCA x P: albuminkorrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt ; MW: Mittelwert; PTH: Parathormon; PTX: Parathyreoidektomie; P: Phosphat; SD: Standardabweichung | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Etelcalcetid wird die Studie 20120360 herangezogen. Im folgenden Abschnitt wird diese hinsichtlich des Studiendesigns und der Studienpopulation beschrieben.

Studie 20120360

Studiendesign

Die Studie 20120360 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, Double-Dummy Studie (Amgen GmbH 2015a). Untersucht wurden in parallelen Gruppen die Sicherheit und Wirksamkeit von Etelcalcetid (2,5 mg bis 15 mg i.v., 3-mal wöchentliche Anwendung) im Vergleich zu Cinacalcet (30 mg bis 180 mg oral, tägliche Anwendung) für die Behandlung des sHPTs bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten in der Screeningphase auf die Studieneignung überprüft (Screeningdauer: bis zu acht Wochen je Patient). Insgesamt wurden 1.006 Patienten gescreent. 683 erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Etelcalcetid vs. Cinacalcet) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf Basis eines computergenerierten Plans, der vor Studienbeginn von einem externen Kooperationspartner erstellt wurde. Als Stratifizierungsfaktoren wurde der PTH-Spiegel vor Dialyse (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml) und die geografische Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder) zu Studienbeginn herangezogen. Während des insgesamt 26-wöchigen Behandlungszeitraums erhielten Patienten Etelcalcetid oder Cinacalcet (Tabelle 4-9). Die Anfangsdosierung von Etelcalcetid betrug 5 mg und konnte in Schritten von 2,5 mg bzw. 5 mg auf maximal 15 mg titriert werden. Die Anfangsdosis von Cinacalcet betrug 30 mg und wurde zeitlich parallel unter den gleichen PTH-Zielwert- und Zeitvorgaben bis zu maximal 180 mg täglich titriert. Die Anfangsdosierungen und Titrationsvorgaben entsprachen den jeweiligen Fachinformationen. Die Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation sollte innerhalb eines Tages nach Randomisierung erfolgen. Die

Dosistitration in der 16-wöchigen Titrationsphase wurde zunächst für beide Arme basierend auf den PTH-Spiegeln und albuminkorrigierten Calciumspiegeln (cCA) der Vorwoche durchgeführt. Das Ziel der Titrationsphase war es, eine optimale Dosierung der Studienmedikation zu finden, mit der ein angestrebter PTH-Zielwert von weniger als 300 pg/ml erreicht und gehalten werden konnte. Die Titration erfolgte unter Berücksichtigung des Calciumspiegels. Eine Dosiserhöhung konnte zu Woche 5, 9, 13 und 17 automatisiert durch das Interactive Voice/Web Response System (IXRS) unter Einhaltung der Verblindung erfolgen. Es war laut Studienprotokoll keine Dosiserhöhung in Zeitabständen von weniger vier Wochen vorgesehen. Die Titration sollte dem in Tabelle 4-12 dargestellten Muster folgen:

Tabelle 4-12: Dosierungsschema während der Dosistitrationsphase

| PTH (pg/ml) | Dosierung des i.v.-Produkts | Dosierung des oral angewendeten Produkts* |
|--------------------------------|-----------------------------|---|
| PTH > 450 | Dosiserhöhung um 5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg |
| $300 \leq \text{PTH} \leq 450$ | Dosiserhöhung um 2,5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg |
| PTH ≤ 300 | Dosisbeibehaltung | Dosisbeibehaltung |

Quelle: Amgen GmbH 2015a
 Eine Dosiserhöhung erfolgte nur sofern das cCa einen Wert von mehr als 8,3 pg/ml aufwies
 *: Im letzten Titrationschritt wurde beim oral angewendeten Produkt die Dosierung um 60 mg erhöht

Die Dosis wurde nicht erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Das i.v.-Produkt wurde mindestens dreimal innerhalb der vorhergehenden drei Wochen nicht erhalten
- Innerhalb der vorhergehenden drei Wochen fand eine Dosisreduktion statt
- Es herrscht ein UE - einschließlich symptomatischer Hypokalzämien - vor, welches eine Dosiserhöhung ausschloss
- Es wurde im Rahmen einer Dialysesitzung der vorhergehenden Woche ein Serum-cCa von weniger als 8,3 mg/dl gemessen
- PTH < 300 pg/ml gemessen im Rahmen einer Dialysesitzung der vorhergehenden Woche
- Während der Erhaltungsphase wurde die am Ende der Titrationsphase erhaltene Dosis konstant zwischen Woche 20 und 26 (einschließlich) beibehalten, vorausgesetzt, diese wurde toleriert.

Eine Dosisreduktion konnte vom jeweiligen Prüfarzt zu jedem Zeitpunkt der Studie vorgenommen werden.

Die verblindete Bestimmung der PTH- und Calciumspiegel erfolgte ab Randomisierung alle zwei Wochen, die Bestimmung des Phosphats alle vier Wochen. Die Patienten sollten täglich das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen anhand des NVSAs dokumentieren. Darüber hinaus sollten die Patienten zu Beginn der Studie, in den Wochen vier und acht sowie in Woche 26

bzw. am Ende der Behandlung die Fragebögen KDQOL-36TM und FLIE zur Lebensqualität beantworten.

Die Patienten besuchten die Studienzentren regelmäßig um sich einer Hämodialyse zu unterziehen und erhielten dabei das i.v.-Produkt bzw. das i.v.-Dummy. Die Erfassung von UE konnte somit sehr engmaschig erfolgen. Die Erfassung der im Behandlungsverlauf aufgetretenen UE erfolgte innerhalb des 26-wöchigen Behandlungszeitraums und in einer 30-tägigen Nachbeobachtungsphase.

Als primärer Endpunkt wurde der Nachweis der nicht-Unterlegenheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet in Bezug auf eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % angestrebt.

Nach Erreichen des primären Endpunkts, wurden drei zentrale sekundäre Endpunkte: sequenziell confirmatorisch getestet. Dies geschah in folgender Reihenfolge:

- Überlegenheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet in Bezug auf eine „PTH-Reduktion um mehr als 50 %“
- Überlegenheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet in Bezug auf eine „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“
- Überlegenheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet in Bezug auf die „durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen oder Übelkeit innerhalb der ersten 8 Wochen leidet“.

Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren das Auftreten und die Häufigkeit von UE, UE von indikationsspezifischem Interesse (EOI, event of interest) und schwerwiegenden UE (SUE) sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Für den primären und alle sekundären Endpunkte der Studie 20120360 wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Charakteristika bei Studienbeginn präspezifiziert:

- Alter
- Geschlecht
- Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder)
- Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit
- Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn
- PTH-Spiegel bei Screening
- Zeit seit erster Dialyse
- Vitamin D Einnahme oder Gabe zu Studienbeginn
- Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente
- Dialysat-Calcium

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte gemäß der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung mittels adjustierter Mantel-Haenszel (M-H) Methode. Als Basis diente das Full-Analysis-Sets (FAS). Das FAS entspricht der ITT-Population. Lagen keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vor, wurde eine Imputation mit der nicht-Unterlegenheits-Null-Methode angewandt. Diese wurde fünfmal durchgeführt, um Variabilitäten trotz fehlender Werte zu berücksichtigen.

Die sekundären Endpunkte Überlegenheit hinsichtlich der „PTH-Reduktion um mehr als 50 %“ und Überlegenheit hinsichtlich der „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“ wurden basierend auf dem FAS mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test analysiert. Die Stratifizierung verlief analog zum primären Endpunkt. Lagen keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vor, wurde angenommen, dass der Endpunkt nicht erreicht wurde (Non-Responder Imputation).

Die „durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen oder Übelkeit innerhalb der ersten 8 Wochen leidet“, wurde mittels eines generalisierten linearen Mixed-Models mit Poisson-Regression durchgeführt. Lag innerhalb einer Woche an weniger als sieben Tagen eine Antwort vor, wurde die entsprechende Woche für die Analyse nicht berücksichtigt. Die Stratifizierung verlief analog zum primären Endpunkt.

Studienpopulation

Es konnten ausschließlich erwachsene Patienten, die sich seit mindestens drei Monaten einer dreimal wöchentlichen Hämodialyse unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen werden. Dabei mussten sie einen behandlungsbedürftigen sHPT, definiert als PTH von mehr als 500 pg/ml, und einen cCa von mindestens 8,3 mg/dl aufweisen. Nahmen Patienten aktives Vitamin D, Phosphatbinder oder Calcium ein, durfte sich die Dosierung in den letzten zwei bis vier Wochen vor Studieneinschluss nicht um mehr als 50 % verändern.

Wichtige Ausschlusskriterien waren eine Cinacalcet-Einnahme innerhalb von drei Monaten vor Screening, eine voraussichtliche oder geplante PTX (innerhalb des Studienzeitraums), eine Nierentransplantation (innerhalb des Studienzeitraums), ein Myokardinfarkt, eine Koronarangioplastie, koronare arterielle Bypass Grafts oder eine vorangegangene PTX innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten (N=683), es handelt sich somit um die ITT-Population. Das Completer-Analysis-Set (CAS) bildete eine Subpopulation des FAS, welche Patienten einschloss, die mindestens eine PTH-Messung vor einer Dialysebehandlung während der Wirksamkeitsbewertungsphase hatten (N=608). Das Per-Protocol-Analysis-Set (PPAS) schloss alle Patienten ohne große Protokollverletzung mit mindestens einem PTH-Wert während der Wirksamkeitsbewertungsphase und mindestens 16-wöchiger Einnahme der Studienmedikation ein (N=559). Das Safety-Analysis-Set (SAS) schloss alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation ein (N=679).

Die Patientenpopulation war repräsentativ für deutsche Patienten mit sHPT bei erwachsenen Patienten und chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer

Hämodialysetherapie unterziehen, in der deutschen Alltagsversorgung. Die häufigste Ursache für den Verlust der Nierenfunktion war die arterielle Hypertonie bei rund 22 % der Patienten, gefolgt von Diabetes mellitus in ca. 21 % der Fälle und Glomerulonephritis in ca. 20 %. Die Patienten unterzogen sich im Durchschnitt fünfeinhalb Jahre einer Hämodialyse, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. Ca. 16 % der Patienten erhielten bereits eine Nierentransplantation. Die meisten Patienten wiesen in der Anamnese die für diese Population typischen kardiovaskulären Begleiterkrankungen auf; 92,4 % der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 43,5 % eine Dyslipidämie, 27,1 % einen Diabetes mellitus und 18,4 % eine chronische Herzinsuffizienz. Für insgesamt 18,7 % der Patienten wurde eine Knochenfraktur vor der Studienaufnahme dokumentiert.

Die Patientencharakteristika waren insgesamt gut balanciert zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das durchschnittliche Alter lag bei 54,7 Jahren, ca. 44 % der Patienten waren weiblich und der durchschnittliche BMI-Wert lag bei rund 28 kg/m² in beiden Gruppen. Der Anteil der Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren war im Cinacalcet-Arm mit 29,2 % etwas höher als im Etelcalcetid-Arm (22,9 %). Die meisten Patienten waren weiß (Cinacalcet: 81 %, Etelcalcetid: 77 %), gefolgt von Patienten mit schwarzer (Cinacalcet: 15 %, Etelcalcetid: 16 %) bzw. asiatischer Ethnie (Cinacalcet: 2 %, Etelcalcetid: 3 %). Etwa 69,5 % der Patienten wurden in Ländern außerhalb Nordamerikas rekrutiert.

Der Anteil der Patienten mit einem schweren sHPT (PTH-Spiegel ≥ 900 pg/ml) lag in beiden Gruppen bei 50 %. Im Etelcalcetid Arm wiesen 82,4% der Patienten, im Cinacalcet-Arm bei 83,7 % einen PTH oberhalb des neunfachen ULN gemäß KDIGO-Leitlinien auf (Amgen GmbH 2017d). In Bezug auf cCa, Phosphat Spiegel (P) und albuminkorrigiertem Calcium-Phosphat-Produkt (cCa x P) waren die Studienarme ebenfalls vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit einer Cinacalcet-Einnahme vor Studienbeginn lag im Cinacalcet-Arm bei 26,8 % und im Etelcalcetid-Arm bei 23,5 %. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Begleittherapie von besonderem Interesse (natives Vitamin D, aktives Vitamin D, Calcium-Supplemente, Phosphatbinder, calciumhaltige Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente) war vergleichbar (93 % vs. 92 %). Im Verlauf der Studie nahm der Anteil der Patienten mit mindestens einer Begleittherapie von besonderem Interesse auf 98 % in beiden Studienarmen zu, die Einnahme einzelner Begleittherapien war in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch der Anteil der Patienten, die begleitend mit Paricalcitol (aktives Vitamin D) oder einer vergleichbaren Therapie behandelt wurden, war beim Screening vergleichbar zwischen beiden Studienarmen (59 % vs. 59 %) und nahm bis Woche 27 in beiden Studienarmen leicht zu (62 % vs. 61 %) (Amgen GmbH 2015a).

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 20120360 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Sie wurde unter Beteiligung von deutschen Dialyse-Zentren und in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer Eigenschaften und Ethnie der Studienteilnehmer ist die Studienpopulation mit denen der deutschen Population in der Indikation vergleichbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| 20120360 | Ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die klinische Studie 20120360 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele Doppel-Dummy, Dosistitrations-Studie der Phase III mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, sowie einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Studienarme. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels eines vordefinierten Randomisierungsplans und des zentralen validierten IXRS. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, d. h. weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Zuweisung der Studienmedikation oder den Ergebnissen des Zentrallabors. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung stratifiziert nach PTH-Spiegel (< 900, ≥900 pg/ml) und geografischer Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder) bei Screening. Die Studienmedikation, aktive Wirkstoffe und das jeweils zugehörige Placebo, hatten ein identisches Erscheinungsbild und eine identische Verpackung. Die Erhebung der Primärvariable PTH erfolgte ebenfalls verblindet. Die Auswertungen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden auch sonst keine Aspekte einer möglichen Verzerrung identifiziert.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | PTH-Reduktion ¹ | NVSA ¹ | HRQoL ² | Sicherheit ³ |
|--|------------|----------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| 20120360 | nein | ja | ja | Ja | ja |
| <p>1) Morbidität</p> <p>PTH-Reduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTH-Reduktion um mehr als 50 % • PTH-Reduktion um mehr als 30 % <p>NVSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Übelkeit • Episoden mit Erbrechen • Tage mit Übelkeit oder Erbrechen <p>2) Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>KDQOL-36TM-Fragebogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mentale Komponente • physische Komponente • Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ • Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ • Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ <p>FLIE-Fragebogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore <p>3): Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE • Gesamtraten UE mit CTCAE Grad 3 oder höher • Gesamtraten SUE • Gesamtraten UE, die zum Studienabbruch führten • Gesamtraten UE, die zum Tode führten • UE von indikationsspezifischem Interesse (Adynamer Knochen, Herzinsuffizienz, Krampfanfall, Hypersensitivität, symptomatische Hypokalzämie, symptomatische Hypophosphatämie, Infusionsreaktionen, Torsade de pointes-QT Verlängerungen des EKGs, Ventrikuläre Tachyarrhythmien) | | | | | |
| <p>Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017b</p> <p>EKG: Elektrokardiogramm; FLIE: Functional Living Index – Emesis; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; KDQOL-36TM: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; PTH: Parathormon; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | |

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Reduktion des Serum-PTH-Spiegels – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung der Reduktion des Serum-PTH-Spiegels

| Studie | Operationalisierung ^a |
|--|--|
| 20120360 | Responderanalysen PTH-Reduktion um mehr als 50 %: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Serum-PTH-Spiegels während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline > 50 % (Überlegenheit); FAS-Population PTH-Reduktion um mehr als 30 %: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Serum-PTH-Spiegels während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline > 30 % (Überlegenheit); FAS-Population |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017b a: die detaillierte Beschreibung der Operationalisierung, sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte befindet sich in den Abschnitten Operationalisierung und Verzerrungspotenzial unterhalb. FAS: Full-Analysis-Set; PTH: Parathormon | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion des Serum-PTH-Spiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 20120360 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Operationalisierung

Die Analysen zur Reduktion des Serum-PTH-Spiegels basierten auf dem FAS. Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten.

Zur Bestimmung der PTH-Reduktion wurden Blutproben vor der Dialysesitzung entnommen. Eine Messung des PTHs erfolgte zu folgenden Zeitpunkten:

- Screeningphase (eine Messung)
- Tag 1 der Studie, entspricht Studienbeginn (eine Messung)
- Woche 2 bis Woche 26 zweiwöchentlich (13 Messungen)
- Innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Woche 27, eine Messung)
- Innerhalb der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase (eine Messung)

Der PTH-Spiegel wird regelhaft anhand einer seiner biologisch aktiven Formen bestimmt. Dabei haben sich als Methoden der Wahl die Messung des iPTH oder des biointakten PTHs etabliert (Cavalier 2012). Die Messung des iPTHs kommt im klinischen Alltag am häufigsten zum Einsatz und wurde auch in der Studie 20120360 angewandt (KDIGO CKD-MBD Work Group 2016). Die Messungen wurden durch ein zentrales Labor mit dem Advia Centaur Assay durchgeführt (Populations-Referenzwerte im Bereich von 14 pg/ml – 72 pg/ml). Dabei wurden die PTH-Spiegel im Serum bestimmt.

Zur Analyse der PTH-Reduktion wurde der mittlere PTH-Wert der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber dem PTH-Wert zu Studienbeginn verglichen. Die Wirksamkeitsbewertungsphase umfasst alle PTH-Messungen zwischen Woche 20 bis 27 Messungen (insgesamt fünf Messungen in den Wochen 20, 22, 24, 26 und 27). Der PTH-Wert zu Studienbeginn entspricht dem an Tag 1 erhobenen Wert. Waren einzelne Messwerte nicht vorhanden, wurde der Mittelwert aus den vorhandenen Messwerten gebildet. Lagen keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vor, wurde angenommen, dass der Endpunkt nicht erreicht wurde (Non-Responder Imputation).

Der Anteil der Patienten mit einer Serum-PTH-Reduktion während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline > 50 % (Überlegenheit) und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Serum-PTH-Spiegels während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline > 30 % (Überlegenheit) waren als konfirmatorisch getestete Endpunkte der Studie im klinischen Studienbericht präspezifiziert.

Die sekundären Endpunkte „PTH-Reduktion um mehr als 50 %“ und „PTH-Reduktion um mehr als 30 %“ wurden basierend auf dem FAS mittels CMH-Test analysiert. Die jeweiligen Analysen erfolgten stratifiziert gemäß der Randomisierungsfaktoren zu Studienbeginn.

Verzerrungspotenzial

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der primären Zielvariablen vom Zentrallabor nicht an

die Prüffärzte berichtet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse der Responder Analysen für den Endpunkt PTH-Reduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|---|------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| N^a | n (%)^b | N^a | n (%)^b | OR^c [95 %-KI] | RR^c [95 %-KI] | ARR^c [95 %-KI] | p-Wert^d |
| PTH-Reduktion um mehr als 50% | | | | | | | |
| 340 | 178 (52,4 %) | 343 | 138 (40,2 %) | 1,65 [1,21; 2,23] | 1,30 [1,11; 1,53] | 12,12 [4,75; 19,48] | 0,001 |
| PTH-Reduktion um mehr als 30% | | | | | | | |
| 340 | 232 (68,2 %) | 343 | 198 (57,7 %) | 1,59 [1,16; 2,17] | 1,18 [1,05; 1,33] | 10,49 [3,35; 17,62] | 0,004 |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Anzahl der Patienten gemäß FAS (entspricht der ITT-Population) | | | | | | | |
| b: Patienten, für die eine Reduktion des Serum-PTH-Spiegels während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline um mehr als 50 % oder mehr als 30 % beobachtet werden konnte (Berücksichtigung der Non-Responder Imputation) | | | | | | | |
| c: CMH-stratifizierter Effektschätzer: Stratifizierungs-Faktoren basierten auf der mittleren Screening-PTH-Konzentration (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml) und Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder) | | | | | | | |
| d: p-Wert berechnet für die Odds Ratio | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PTH: Parathormon; RR: Relatives Risiko | | | | | | | |

In der Studie 20120360 erreichten während der Wirksamkeitsbewertungsphase statistisch signifikant mehr Patienten mit Etelcalcetid eine klinisch relevante Reduktion des Serum-PTH-Spiegels um mehr als 30 % und 50 % gegenüber Studienbeginn im Vergleich zu Cinacalcet.

Eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % wurde bei Etelcalcetid-behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter Cinacalcet Behandlung statistisch signifikant häufiger erreicht.

Etelcalcetid vs. Cinacalcet (Tabelle 4-17):

- 178 (52,4 %) vs. 138 (40,2 %), OR 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23], p-Wert = 0,001

Das Ergebnis ist konsistent hinsichtlich der der PTH-Reduktion um mehr als 30 %. So erreichten mit Etelcalcetid statistisch signifikant mehr Patienten das Responsekriterium im Vergleich Cinacalcet.

Etelcalcetid vs. Cinacalcet (Tabelle 4-17):

- 232 (68,2 %) vs. 198 (57,7 %), OR 1,59, 95 %-KI [1,16; 2,17], p-Wert = 0,004

Ein erhöhter PTH ist mit schweren Folgekomplikationen assoziiert und dringend behandlungsbedürftig. Erhöhte PTH-Spiegel sind mit häufigen Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und erhöhten Mortalitätsraten assoziiert. Folglich ist die beobachtete überlegene PTH-Reduktion unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet als klinisch bedeutsam einzustufen und stellt einen patientenrelevanten Nutzen für betroffene Patienten dar. Dies wurde insbesondere für die Reduktion um mehr als 30 % durch die EMA im EPAR betont (EMA 2016b). Eine Reduktion um mehr als 50 % ist insbesondere für Patienten mit stark erhöhten PTH-Ausgangswerten von hoher Relevanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen GmbH 2015a), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.2 NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung der NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment)

| Studie | Operationalisierung ^a |
|---|--|
| 20120360 | Responderanalysen Ergebnisse des NVSA-Fragebogens: Schweregrad der Übelkeit <ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung des durchschnittlichen Schweregrads der Übelkeit pro Woche von Baseline gegenüber Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) um einen Wert von 0,20; FAS-Population Episoden mit Erbrechen <ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung der durchschnittlichen Anzahl von Episoden pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen leidet von Baseline gegenüber Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) um 1,40 Episoden; FAS-Population Tage mit Übelkeit oder Erbrechen <ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung der Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen oder Übelkeit leidet von Baseline gegenüber Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) um 0,55 Tage; FAS-Population |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017b a: die detaillierte Beschreibung der Operationalisierung sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte befindet sich in den Abschnitten Operationalisierung und Verzerrungspotenzial unterhalb. FAS: Full-Analysis-Set; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 20120360 | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Operationalisierung

Die Analysen der NVSA-Endpunkte basierten auf dem FAS. Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten und entspricht somit der ITT-Population.

Zur Bestimmung der Ausgangswerte zu Studienbeginn wurde der NVSA-Fragebogen innerhalb von zwei Wochen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation täglich erhoben. Lagen an mindestens sieben aufeinander folgenden Tagen Antworten vor, so wurde dies als gültiger Wert verzeichnet.

Zur Bestimmung der Veränderung während der Studie wurde der NVSA-Fragebogen bis einschließlich Woche 26 täglich einmal erhoben. Aus den Antworten einer Woche wurden dann die Mittelwerte berücksichtigt. Die Antworten einer Woche wurden nur dann berücksichtigt, wenn innerhalb einer Woche täglich ausgefüllte NVSA-Fragebögen vorlagen.

Patienten sollten dabei den Fragebogen ausfüllen, bevor sie zu Bett gingen, um möglichst den gesamten Tagesverlauf abzudecken.

Der NVSA besteht aus zwei Fragen:

- Einschätzung des Schweregrades der Übelkeit innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 1 bis 10
- Anzahl von Episoden an Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden

Aus den Antworten lassen sich die folgenden Endpunkte erheben:

- durchschnittliche Anzahl der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (1.)
- durchschnittliche Anzahl von Episoden mit Erbrechen (2.)
- durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit (3.)

In den per Protokoll präspezifizierten Analysen wurden nur die ersten acht Studienwochen berücksichtigt. Die Endpunkte (1.) und (2.) wurden mittels eines generalisierten linearen Mixed-Models mit Poisson-Regression analysiert. Dabei wurden die Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung und weitere präspezifizierte Kovariaten berücksichtigt (Screeningwert, Behandlung, Studienwochen und Behandlung nach Studienwochen). Der Endpunkt (3.) wurde mittels ANCOVA analysiert und gemäß der Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung stratifiziert.

Da die Aussagekraft dieser gepoolten Analysen im Vergleich zu Responderanalysen als geringer liegt, wurden für das vorliegende Nutzendossier post-hoc Responderanalysen auf Basis der Minimal Important Difference (MID) durchgeführt. Die Analysen erfolgten auf Basis von Werten, die in der Validierungsstudie 20130374 ermittelt worden sind (Amgen GmbH 2015b).

Um den Gesamtstudienzeitraum abzudecken, wurden hierbei die Werte der Wochen 1 bis 19 sowie die Werte der Wochen 20 bis 26 gegenüber Studienbeginn hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung des jeweiligen Zustandes bewertet. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die den Gesamtzeitraum der Studie abdeckt. Die Antworten einer Woche wurden nur dann als gültig berücksichtigt, wenn innerhalb einer Woche täglich ausgefüllte NVSA-Fragebögen vorlagen (Amgen GmbH 2017b).

Waren in einzelnen Wochen keine gültige Antwort vorhanden, wurde für den betrachteten Zeitraum der Mittelwert aus den vorhandenen Werten gebildet. Lagen keine Daten im betrachteten Zeitraum vor, wurde angenommen, dass der Endpunkt nicht erreicht wurde (Non-Responder Imputation).

Im vorliegenden Nutzendossier werden in Konsistenz zur Analyse der PTH-Reduktion die Ergebnisse für den Zeitraum der Wirksamkeitsbewertungsphase (Woche 20 bis 26) gegenüber Studienbeginn dargestellt. Da es sich um eine Arzneimittelnebenwirkung handelt, wird dabei nur die Verschlechterung des Zustandes betrachtet. Somit werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

Schweregrad der Übelkeit

- Verschlechterung des durchschnittlichen Schweregrads der Übelkeit pro Woche in Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) gegenüber Baseline um einen Wert von 0,20

Episoden mit Erbrechen

- Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl von Episoden pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen leidet in Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) gegenüber Baseline um 1,40 Episoden

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

- Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen oder Übelkeit leidet in Woche 20 bis Woche 26 (Wirksamkeitsbewertungsphase) gegenüber Baseline um 0,55 Tage

Für den NVSA-Fragebogen wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Episoden mit Erbrechen“ und „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ durchgeführt, in denen ebenfalls die Antwort-Fragebögen berücksichtigt wurden, für welche an mindestens vier von sieben Tagen pro Woche eine Antwort vorlag (4/7). In der Hauptanalyse wurden nur Antwort-Fragebögen als gültig berücksichtigt, wenn gültige Angaben zu allen sieben Tagen pro Woche vorlagen (7/7). Es sollte untersucht werden, wie sich eine niedrigere Beobachtungssequenz (4/7) im Vergleich mit einer hohen Beobachtungssequenz (7/7) auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens auswirkt. Für die Sensitivitätsanalysen zum NVSA-Fragebogen wurde die Methodik aus dem statistischen Analyseplan der Studie 20120360 herangezogen. Lagen für weniger als vier Tage in einer Woche Antworten vor, so wurden die Ergebnisse dieser Woche als nicht vorhanden bezeichnet (Amgen GmbH 2014a).

Für den Endpunkt „Schweregrad der Übelkeit“ wurde keine vergleichbare Imputationsmethodik beschrieben. Lagen für weniger als sieben Tage in einer Woche Antworten vor, so wurden die Ergebnisse dieser Woche als nicht vorhanden bezeichnet. Entsprechend wurde für diesen Endpunkt keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Amgen GmbH 2014a).

In der Hauptanalyse wurde die Veränderung von Studienbeginn im Vergleich zur Wirksamkeitsbewertungsphase betrachtet. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in welchen für alle Endpunkte der Gesamtstudienzeitraum im Vergleich zu Studienbeginn betrachtet wurde. Es sollte dabei untersucht werden, wie sich eine Verlängerung des betrachteten Beobachtungszeitraums auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens auswirkt.

Tabelle 4-20: Rücklaufquoten der Subdomänen des NVSA-Fragenbogens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Etelcalcetid | | Cinacalcet | |
| | N^a | Rückläufer (%) | N^a | Rückläufer (%) |
| Schweregrad der Übelkeit | | | | |
| Baseline | 340 | 300 (88,2) | 343 | 301 (87,8) |
| Woche 20 | 340 | 242 (71,2) | 343 | 268 (78,1) |
| Woche 21 | 340 | 237 (69,7) | 343 | 272 (79,3) |
| Woche 22 | 340 | 233 (68,5) | 343 | 259 (75,5) |
| Woche 23 | 340 | 233 (68,5) | 343 | 255 (74,3) |
| Woche 24 | 340 | 232 (68,2) | 343 | 253 (73,8) |
| Woche 25 | 340 | 233 (68,5) | 343 | 252 (73,5) |
| Woche 26 | 340 | 180 (52,9) | 343 | 176 (51,3) |
| Episoden mit Erbrechen | | | | |
| Baseline | 340 | 299 (87,9) | 343 | 301 (87,8) |
| Woche 20 | 340 | 203 (59,7) | 343 | 226 (65,9) |
| Woche 21 | 340 | 185 (54,4) | 343 | 218 (63,6) |
| Woche 22 | 340 | 179 (52,6) | 343 | 220 (64,1) |
| Woche 23 | 340 | 191 (56,2) | 343 | 207 (60,3) |
| Woche 24 | 340 | 185 (54,4) | 343 | 213 (62,1) |
| Woche 25 | 340 | 184 (54,1) | 343 | 203 (59,2) |
| Woche 26 | 340 | 106 (31,2) | 343 | 110 (32,1) |
| Tage mit Übelkeit oder Erbrechen | | | | |
| Baseline | 340 | 300 (88,2) | 343 | 301 (87,8) |
| Woche 20 | 340 | 203 (59,7) | 343 | 226 (65,9) |
| Woche 21 | 340 | 185 (54,4) | 343 | 218 (63,6) |
| Woche 22 | 340 | 179 (52,6) | 343 | 220 (64,1) |
| Woche 23 | 340 | 191 (56,2) | 343 | 207 (60,3) |
| Woche 24 | 340 | 185 (54,4) | 343 | 213 (62,1) |
| Woche 25 | 340 | 184 (54,1) | 343 | 203 (59,2) |
| Woche 26 | 340 | 106 (31,2) | 343 | 110 (32,1) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS | | | | |

Da die Rücklaufquoten gegen Studienende unter 70 % lagen, wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten (Tabelle 4-20).

Verzerrungspotenzial

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Für die Auswertung wurde das FAS herangezogen. Der Anteil der gültigen Bögen hinsichtlich des FAS lag aufgrund abnehmender Rücklaufquoten der Bögen bei weniger als 70 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund des nicht eingehaltenen ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Responder Analyse für Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn)

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| N^a | n (%)^b | N^a | n (%)^b | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert^c |
| Schweregrad der Übelkeit (Verschlechterung um 0,20) | | | | | | | |
| 340 | 35 (10,3) | 343 | 39 (11,4) | 0,90 [0,55; 1,45] | 0,91 [0,59; 1,40] | 1,08 [-3,58; 5,74] | 0,657 |
| Episoden mit Erbrechen (Verschlechterung um 1,40) | | | | | | | |
| 340 | 13 (3,8) | 343 | 18 (5,2) | 0,72 [0,35; 1,49] | 0,73 [0,36; 1,46] | 1,42 [-1,69; 4,54] | 0,374 |
| Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (Verschlechterung um 0,55) | | | | | | | |
| 340 | 37 (10,9) | 343 | 46 (13,4) | 0,79 [0,50; 1,25] | 0,81 [0,54; 1,22] | 2,53 [-2,37; 7,42] | 0,315 |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden (FAS). Das FAS entspricht der ITT-Population. | | | | | | | |
| b: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, die das Kriterium des Endpunkts erreichten | | | | | | | |
| c: p-Wert aus dem CMH-Test berechnet für die Odds Ratio nach IXRS Stratifizierungs-Faktoren | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko | | | | | | | |

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit 4/7 Antworten pro Woche für Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn)

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|---|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| N^a | n (%)^b | N^a | n (%)^b | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert^c |
| Episoden mit Erbrechen (Verschlechterung um 1,40) | | | | | | | |
| 340 | 13 (3,8) | 343 | 18 (5,2) | 0,72 [0,34; 1,49] | 0,73 [0,36; 1,46] | 1,42 [-1,69; 4,54] | 0,374 |
| Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (Verschlechterung um 0,55) | | | | | | | |
| 340 | 41 (12,1) | 343 | 47 (13,7) | 0,87 [0,55; 1,35] | 0,88 [0,60; 1,30] | 1,64 [-3,38; 6,67] | 0,526 |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden (FAS), inklusive Patienten, für die für mindestens vier von sieben Tagen pro Woche ein ausgefüllter Fragebogen vorlag (4/7). Das FAS entspricht der ITT-Population. | | | | | | | |
| b: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, die das Kriterium des Endpunkts erreichten | | | | | | | |
| c: p-Wert aus dem CMH-Test berechnet für die Odds Ratio nach IXRS Stratifizierungsfaktoren | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko | | | | | | | |

Tabelle 4-23 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtstudienzeitraum gegenüber Studienbeginn)

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| N ^a | n (%) ^b | N ^a | n (%) ^b | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^c |
| Schweregrad der Übelkeit (Verschlechterung um 0,20) | | | | | | | |
| 340 | 65 (19,1) | 343 | 59 (17,2) | 1,14 [0,77; 1,69] | 1,11 [0,81; 1,53] | -1,92 [-7,70; 3,86] | 0,509 |
| Episoden mit Erbrechen (Verschlechterung um 1,40) | | | | | | | |
| 340 | 19 (5,6) | 343 | 22 (6,4) | 0,86 [0,46; 1,63] | 0,87 [0,48; 1,58] | 2,31 [-2,74; 4,39] | 0,653 |
| Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (Verschlechterung um 0,55) | | | | | | | |
| 340 | 65 (19,1) | 343 | 66 (19,2) | 0,99 [0,68; 1,46] | 0,99 [0,73; 1,35] | 0,12 [-2,37; 7,42] | 0,973 |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden (FAS). Das FAS entspricht der ITT-Population. | | | | | | | |
| b: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, die das Kriterium des Endpunkts erreichten | | | | | | | |
| c: p-Wert aus dem CMH-Test berechnet für die Odds Ratio nach IXRS Stratifizierungs-Faktoren | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko | | | | | | | |

Für die Therapie mit Etelcalcetid zeigte sich in der Studie 20120360 in der Hauptanalyse kein Unterschied in Bezug auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens. Hinsichtlich der Endpunkte „Schweregrad der Übelkeit“, „Episoden mit Erbrechen“ und „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Schweregrad der Übelkeit:
35 (10,3 %) vs. 39 (11,4 %), OR: 0,90; 95 %-KI [0,55; 1,45], p-Wert = 0,657
- Episoden mit Erbrechen:
13 (3,8 %) vs. 18 (5,2 %), OR: 0,72; 95 %-KI [0,35; 1,49], p-Wert = 0,374
- Tage mit Übelkeit oder Erbrechen:
37 (10,9 %) vs. 46 (13,4 %), OR 0,79; 95 %-KI [0,50; 1,25], p-Wert = 0,315

Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden für die Endpunkte „Episoden mit Erbrechen“ und „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ Antwort-Fragebögen berücksichtigt, sofern an mindestens vier Tagen pro Woche eine valide Antwort einging. In der Hauptanalyse wurden nur die Antwort-Fragebögen berücksichtigt, für die an

sieben Tagen einer Woche eine Antwort einging. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind zur Hauptanalyse konsistent und zeigen keinen Unterschied bei den Ergebnissen des NVSA-Fragebogens.

In der Hauptanalyse wurde die Veränderung von Studienbeginn im Vergleich zur Wirksamkeitsbewertungsphase betrachtet. In der zweiten Sensitivitätsanalyse für alle Endpunkte der Gesamtstudienzeitraum im Vergleich zu Studienbeginn betrachtet. Die Ergebnisse sind konsistent zur Hauptanalyse.

Somit wirkt sich eine Veränderung des Beobachtungszeitraums nicht auf die Ergebnisse des NVSA-Fragebogens aus.

Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu werten.

Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen GmbH 2015a), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Studie | Operationalisierung ^a |
|---|--|
| 20120360 | <p>KDQOL-36™-Fragebogen</p> <p>Verlauf der mentalen Komponente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf der mentalen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen <p>Verlauf der physischen Komponente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf der physischen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen <p>Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen <p>Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen <p>Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen <p>FLIE-Fragebogen</p> <p>Verlauf des FLIE-Gesamtscores</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlauf des FLIE-Gesamtscores von Baseline bis Woche 26, Patienten aus dem FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen |
| <p>Quellen: Amgen GmbH 2015a</p> <p>a: die detaillierte Beschreibung der Operationalisierung, sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte befindet sich in den Abschnitten Operationalisierung und Verzerrungspotenzial unterhalb.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; FLIE: Functional Living Index - Emesis; KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36</p> | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 20120360 | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Operationalisierung

Die Analysen zur HRQoL basierten auf allen randomisierten Patienten gemäß FAS, für die auswertbare Fragebögen vorlagen.

Die HRQoL wurde in der Studie 20120360 u. a. mithilfe des KDQOL-36™-Fragebogens in Form von elektronischen Tagebüchern erhoben.

Der KDQOL-36™ ist ein Fragebogen bestehend aus folgenden Komponenten:

- SF-12, bestehend aus:
 - Mentaler Komponente
 - Physischer Komponente
- Nierenerkrankungs-Komponente, unterteilt in die Subdomänen:
 - Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung
 - Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung
 - Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung

Die Antwortmöglichkeiten auf Fragen der verschiedenen Subdomänen bestanden aus dichotomen Ja/Nein oder Auswahllisten zur Ausprägung der Parameter (Amgen GmbH 2014d). Die Antworten wurden zur Analyse auf Skalen von Niveaus von 0 bis 100 transformiert. Aufsteigende Werte entsprechen einer höheren HRQoL (RAND Corporation 1997; RAND Corporation 2000).

Zusätzlich wurde die HRQoL in der Studie 20120360 mit dem FLIE-Fragebogen untersucht. Der FLIE ist ein Fragebogen bestehend aus folgenden zwei Komponenten:

- Übelkeit-Domäne
- Erbrechen-Domäne

Beim FLIE-Fragebogen handelt es sich um ein validiertes PRO-Instrument zur Bewertung des Einflusses von Übelkeit und Erbrechen auf die HRQoL des Patienten mit neun identischen Items pro Domäne (Bloechl-Daum 2006; Decker 2006; Lindley 1992; Martin 2003; Poon 2015). Beim jeweils ersten Item pro Domäne wurden die Patienten zunächst nach der Häufigkeit der Übelkeit und des Erbrechens in den vorangegangenen fünf Tagen gefragt, die restlichen Fragen decken verschiedene Fragestellung in Bezug auf die HRQoL ab. Antworten zu den einzelnen Fragen erfolgten mittels 7-Punkte-VAS. Der Gesamtscore wird aus der Summe der einzelnen Fragen gebildet und kann dabei einen Wert zwischen 18 und 126 annehmen. Ein höherer Wert entspricht einer höheren HRQoL. Die Analysen des FLIE-Gesamtscores wurden analog zum KDQOL-36™-Fragebogen durchgeführt. Beide Fragebögen sollten von den Patienten immer zum gleichen Zeitpunkt vor der Dialyse ausgefüllt werden. Beide Fragebögen wurden in Studie 20120360 beim Screening (Baseline) sowie in den Wochen 4, 8 und 26 von den Patienten ausgefüllt (Amgen GmbH 2015a).

Die HRQoL Fragebögen KDQOL-36™ und FLIE wurden analog zur Validierungsstudie des NVSA PRO-Bogens erhoben, um in der Studie 20120360 konfirmatorische Ergebnisse zum NVSA PRO-Bogen zu generieren. Die Ergebnisse zum KDQOL-36™- und FLIE-Fragebogen werden deskriptiv dargestellt. Für alle fünf Subdomänen des KDQOL-36™-Fragebogens und den FLIE-Gesamtscore wird der Verlauf von Baseline über Woche 4 und 8 bis Woche 26 berichtet, wobei jeweils der MW, der SE und das 95 %-KI gezeigt werden. Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Als Effektschätzer für den KDQoL-36 werden die MD sowie SD, für den FLIE die MD sowie der SE dargestellt.

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten der KDQOL-36™- und FLIE-Fragebögen von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | |
|---|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Etelcalcetid | | Cinacalcet | |
| | N^a | Rückläufer (%) | N^a | Rückläufer (%) |
| KDQOL-36™-Fragebogen | | | | |
| Baseline | 340 | 282 (82,9) | 343 | 289 (84,3) |
| Woche 4 | 340 | 288 (84,7) | 343 | 280 (81,6) |
| Woche 8 | 340 | 275 (80,9) | 343 | 266 (77,6) |
| Woche 26 | 340 | 228 (67,1) | 343 | 244 (71,1) |
| FLIE-Fragebogen | | | | |
| Baseline | 340 | 282 (82,9) | 343 | 288 (84,0) |
| Woche 4 | 340 | 288 (84,7) | 343 | 280 (81,6) |
| Woche 8 | 340 | 275 (80,9) | 343 | 266 (77,6) |
| Woche 26 | 340 | 227 (66,8) | 343 | 244 (71,1) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS | | | | |
| FLIE: Functional Living Index - Emesis; KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36 | | | | |

Da die Rücklaufquoten gegen Studienende im Etelcalcetid-Arm unter 70 % lagen, wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten (Tabelle 4-26).

Verzerrungspotenzial

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Für die Auswertung wurde das FAS herangezogen. Der Anteil der gültigen Bögen in Bezug auf das FAS lag aufgrund abnehmender Rücklaufquoten der Bögen bei weniger als 70 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund des nicht eingehaltenen ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Verlauf der mentalen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------|------------------|----------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Etelcalcetid | | | Cinacalcet | | | |
| | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SD) |
| Verlauf der mentalen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 50,88 (0,62) | [49,66; 52,10] | 289 | 50,73 (0,58) | [49,59; 51,88] | 0,14 (10,13) |
| Woche 4 | 288 | 51,05 (0,59) | [49,88; 52,21] | 280 | 52,12 (0,54) | [51,05; 53,19] | -1,07 (9,60) |
| Woche 8 | 275 | 50,75 (0,61) | [49,54; 51,96] | 266 | 50,56 (0,61) | [49,35; 51,77] | 0,19 (10,09) |
| Woche 26 | 228 | 48,83 (0,69) | [47,47; 50,20] | 244 | 50,49 (0,64) | [49,23; 51,75] | -1,65 (10,23) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Tabelle 4-27). Unterscheiden sich Scores um mehr als eine Standardabweichung kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsarme sowie die MD zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb einer Standardabweichung. Hinsichtlich der mentalen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens konnte somit zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 50,88 (0,62) vs. 50,73 (0,58), 95 %-KI [49,66; 52,10] vs. [49,59; 51,88]; MD (SD): 0,14 (10,13)
- Woche 4: MW(SE): 51,05 (0,59) vs. 52,12 (0,54), 95 %-KI [49,88; 52,21] vs. [51,05; 53,19]; MD (SD): -1,07 (9,60)
- Woche 8: MW(SE): 50,75 (0,61) vs. 50,56 (0,61), 95 %-KI [49,54; 51,96] vs. [49,35; 51,77]; MD (SD): 0,19 (10,09)
- Woche 26: MW(SE): 48,83 (0,69) vs. 50,49 (0,64), 95 %-KI [47,47; 50,20] vs. [49,23; 51,75]; MD (SD): -1,65 (10,23)

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen die mentale Komponente des KDQOL-36TM-Fragebogens gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten.

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Verlauf der physischen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------|------------------|----------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Etelcalcetid | | | Cinacalcet | | | |
| | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SD) |
| Verlauf der physischen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 40,04 (0,60) | [38,86; 41,23] | 289 | 41,01 (0,63) | [39,78; 42,25] | -0,97 (10,40) |
| Woche 4 | 288 | 40,01 (0,61) | [38,81; 41,22] | 280 | 41,26 (0,60) | [40,08; 42,44] | -1,25 (10,21) |
| Woche 8 | 275 | 40,42 (0,62) | [39,19; 41,64] | 266 | 42,10 (0,64) | [40,85; 43,36] | -1,69 (10,37) |
| Woche 26 | 228 | 40,98 (0,67) | [39,67; 42,30] | 244 | 41,41 (0,65) | [40,13; 42,69] | -0,43 (10,11) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Tabelle 4-28). Unterscheiden sich Scores um mehr als eine Standardabweichung kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsarme sowie die MD zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb einer Standardabweichung. Hinsichtlich der physischen Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens konnte somit zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 40,04 (0,60) vs. 41,01 (0,63), 95 %-KI [38,86; 41,23] vs. [39,78; 42,25]; MD (SD): -0,97 (10,40)
- Woche 4: MW(SE): 40,01 (0,61) vs. 41,26 (0,60), 95 %-KI [38,81; 41,22] vs. [40,08; 42,44]; MD (SD): -1,25 (10,21)
- Woche 8: MW(SE): 40,42 (0,62) vs. 42,10 (0,64), 95 %-KI [39,19; 41,64] vs. [40,85; 43,36]; MD (SD): -1,69 (10,37)
- Woche 26: MW(SE): 40,98 (0,67) vs. 41,41 (0,65), 95 %-KI [39,67; 42,30] vs. [40,13; 42,69]; MD (SD): -0,43 (10,11)

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen die physische Komponente des KDQOL-36™-Fragebogens gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten.

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|---------------|
| Etelcalcetid | | | | Cinacalcet | | | |
| | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SD) |
| Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 49,36 (1,53) | [46,35; 52,36] | 289 | 48,59 (1,64) | [45,37; 51,81] | 0,76 (26,76) |
| Woche 4 | 288 | 50,80 (1,60) | [47,66; 53,95] | 280 | 52,01 (1,65) | [48,77; 55,25] | -1,21 (27,33) |
| Woche 8 | 275 | 49,89 (1,58) | [46,78; 52,99] | 266 | 51,13 (1,69) | [47,79; 54,46] | -1,24 (26,87) |
| Woche 26 | 228 | 50,96 (1,78) | [47,45; 54,47] | 244 | 50,92 (1,74) | [47,49; 54,36] | 0,04 (27,09) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Tabelle 4-29). Unterscheiden sich Scores um mehr als eine Standardabweichung kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsarme sowie die MD zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb einer Standardabweichung. Hinsichtlich der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens konnte somit zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 49,36 (1,53) vs. 48,59 (1,64), 95 %-KI [46,35; 52,36] vs. [45,37; 51,81]; MD (SD): 0,76 (26,76)
- Woche 4: MW(SE): 50,80 (1,60) vs. 52,01 (1,65), 95 %-KI [47,66; 53,95] vs. [48,77; 55,25]; MD (SE): -1,21 (27,33)
- Woche 8: MW(SE): 49,89 (1,58) vs. 51,13 (1,69), 95 %-KI [46,78; 52,99] vs. [47,79; 54,46]; MD (SE): -1,24 (26,87)
- Woche 26: MW(SE): 50,96 (1,78) vs. 50,92 (1,74), 95 %-KI [47,45; 54,47] vs. [47,49; 54,36]; MD (SE): 0,04 (27,09)

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen die Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|---------------|
| | Etelcalcetid | | | Cinacalcet | | | |
| | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SD) |
| Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 79,63 (0,81) | [78,03; 81,23] | 289 | 80,16 (0,86) | [78,47; 81,85] | -0,53 (14,14) |
| Woche 4 | 288 | 79,69 (0,86) | [77,99; 81,39] | 280 | 83,39 (0,77) | [81,87; 84,91] | -3,70 (13,82) |
| Woche 8 | 275 | 79,83 (0,91) | [78,04; 81,61] | 266 | 82,55 (0,91) | [80,76; 84,34] | -2,72 (14,95) |
| Woche 26 | 228 | 79,29 (0,99) | [77,34; 81,24] | 244 | 82,91 (0,86) | [81,20; 84,61] | -3,62 (14,22) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Tabelle 4-30). Unterscheiden sich Scores um mehr als eine Standardabweichung kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsarme sowie die MD zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb einer Standardabweichung. Hinsichtlich der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens konnte zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 79,63 (0,81) vs. 80,16 (0,86), 95 %-KI [78,03; 81,23] vs. [78,47; 81,85]; MD (SD): -0,53 (14,14)
- Woche 4: MW(SE): 79,69 (0,86) vs. 83,39 (0,77), 95 %-KI [77,99; 81,39] vs. [81,87; 84,91]; MD (SD): -3,70 (13,82)
- Woche 8: MW(SE): 79,83 (0,91) vs. 82,55 (0,91), 95 %-KI [78,04; 81,61] vs. [80,76; 84,34]; MD (SD): -2,72 (14,95)
- Woche 26: MW(SE): 79,29 (0,99) vs. 82,91 (0,86), 95 %-KI [77,34; 81,24] vs. [81,20; 84,61]; MD (SD): -3,62 (14,22).

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen die Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten.

Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|---------------|
| Etelcalcetid | | | | Cinacalcet | | | |
| | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N ^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SD) |
| Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 69,32 (1,16) | [67,03; 71,60] | 289 | 70,14 (1,18) | [67,82; 72,47] | -0,83 (19,79) |
| Woche 4 | 288 | 69,57 (1,21) | [67,20; 71,95] | 280 | 71,75 (1,18) | [69,42; 74,08] | -2,18 (20,14) |
| Woche 8 | 275 | 69,43 (1,30) | [66,87; 71,99] | 266 | 72,30 (1,33) | [69,68; 74,92] | -2,87 (21,63) |
| Woche 26 | 228 | 68,67 (1,36) | [65,98; 71,35] | 244 | 72,31 (1,39) | [69,56; 75,06] | -3,64 (21,20) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Interpretationen des KDQoL-36 werden anhand der SD durchgeführt (Tabelle 4-31). Unterscheiden sich Scores um mehr als eine Standardabweichung kann dies als eine relevante Veränderung des Risikos interpretiert werden (Mapes 2003; RAND Corporation 2017). Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsarme sowie die MD zwischen Etelcalcetid und Cinacalcet liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb einer Standardabweichung. Hinsichtlich der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens konnte zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 69,32 (1,16) vs. 70,14 (1,18), 95 %-KI [67,03; 71,60] vs. [67,82; 72,47]; MD (SE): -0,83 (19,79)
- Woche 4: MW(SE): 69,57 (1,21) vs. 71,75 (1,18), 95 %-KI [67,20; 71,95] vs. [69,42; 74,08]; MD (SE): -2,18 (20,14)
- Woche 8: MW(SE): 69,43 (1,30) vs. 72,30 (1,33), 95 %-KI [66,87; 71,99] vs. [69,68; 74,92]; MD (SE): -2,87 (21,63)
- Woche 26: MW(SE): 68,67 (1,36) vs. 72,31 (1,39), 95 %-KI [65,98; 71,35] vs. [69,56; 75,06]; MD (SE): -3,64 (21,20)

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen die Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“ des KDQOL-36™-Fragebogens gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Verlauf des FLIE-Gesamtscores von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------|---------------------|----------------|
| | Etelcalcetid | | | Cinacalcet | | | |
| | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | N^a | MW (SE) | [95 %-KI] | MD (SE) |
| Verlauf des FLIE-Gesamtscores | | | | | | | |
| Baseline | 282 | 112,96 (0,92) | [111,15; 114,76] | 288 | 113,82 (0,83) | [112,19; 115,45] | -0,86 (1,23) |
| Woche 4 | 288 | 113,28 (0,98) | [111,35; 115,21] | 280 | 113,37 (0,96) | [111,49; 115,25] | -0,09 (1,37) |
| Woche 8 | 275 | 114,20 (1,04) | [112,15; 116,25] | 266 | 113,68 (0,91) | [111,88; 115,48] | 0,52 (1,39) |
| Woche 26 | 227 | 114,31 (1,04) | [112,26; 116,36] | 244 | 115,41 (1,04) | [113,36; 117,46] | -1,10 (1,47) |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Alle randomisierten Patienten gemäß FAS, für die zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbare Fragebögen vorlagen | | | | | | | |
| KDQOL-36™: Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler | | | | | | | |

Hinsichtlich des Gesamtscores des FLIE-Fragebogens konnte zu allen Erhebungszeitpunkten für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet eine vergleichbare Lebensqualität beobachtet werden:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Baseline: MW(SE): 112,96 (0,92) vs. 113,82 (0,83), 95 %-KI [111,15; 114,76] vs. [112,19; 115,45]; MD (SE): -0,86 (1,23)
- Woche 4: MW(SE): 113,28 (0,98) vs. 113,37 (0,96), 95 %-KI [111,35; 115,21] vs. [111,49; 115,25]; MD (SE): -0,09 (1,37)
- Woche 8: MW(SE): 114,20 (1,04) vs. 113,68 (0,91), 95 %-KI [112,15; 116,25] vs. [111,88; 115,48]; MD (SE): 0,52 (1,39)
- Woche 26: MW(SE): 114,31 (1,04) vs. 115,41 (1,04), 95 %-KI [112,26; 116,36] vs. [113,36; 117,46]; MD (SE): -1,10 (1,47)

Damit ist zum Ende der Studie 20120360 in beiden Armen der FLIE-Gesamtscore gegenüber Baseline ohne wesentliche Änderung als konstant zu betrachten (Tabelle 4-32). Die Werte sind insgesamt über den Studienverlauf hinweg als vergleichbar zu betrachten.

Zusammenfassung HRQoL

Für den Endpunkt HRQoL zeigte sich bei der Therapie mit Etelcalcetid in der Studie 20120360 kein Unterschied beim Verlauf in Bezug auf die KDQOL-36™-Subdomänen und den FLIE-Gesamtscore im Vergleich zu Cinacalcet. Auf Basis der aktuell vorliegenden Ergebnisse ist die Lebensqualität unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet vergleichbar. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen GmbH 2015a), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung für Sicherheit

| Studie | Operationalisierung ^a |
|---|--|
| 20120360 | <p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE; SAS-Population <p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; SAS-Population <p>Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE; SAS-Population <p>Gesamtrate UE, die zum Tode führten; SAS-Population</p> <p>Gesamtrate UE, die zum Studienabbruch führten; SAS-Population</p> <p>UE von indikationsspezifischem Interesse; SAS-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem der folgenden UE: <ul style="list-style-type: none"> • Adynamer Knochen • Herzinsuffizienz • Krampfanfälle • Hypersensitivität • Symptomatische Hypokalzämie • Symptomatische Hypophosphatämie • Infusionsreaktionen • Torsade de pointes-QT Verlängerungen • Ventrikuläre Tachyarrhythmien |
| <p>Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017b</p> <p>a: die detaillierte Beschreibung der Operationalisierung, sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte befindet sich in den Abschnitten Operationalisierung und Verzerrungspotenzial unterhalb.</p> <p>CTCAE: common terminology criteria for adverse events; SAS: Safety-Analysis-Set (entspricht den Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhielten); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 20120360 | niedrig | Ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Operationalisierung

Die Analysen zur Sicherheit basierten auf dem SAS. Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analysen wurden auf Basis der tatsächlich angewendeten Studienmedikation durchgeführt. UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 gruppiert und anhand der MedDRA Version 17.1 kodiert.

Mit Ausnahme der zum Tode bzw. zum Studienabbruch führenden UE wurde je Kategorie die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE berücksichtigt. UE wurden ab Randomisierung (Tag 1 der Studie) bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis der Studienmedikation dokumentiert. UE, die während der Behandlung mit Etelcalcetid oder Cinacalcet (TEAE) auftraten, wurden im Zeitraum ab Anwendung der ersten Dosis bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis dokumentiert. Schwerwiegende UE (SUE) wurden in dem Zeitraum ab der erfolgten Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Anwendung der letzten Dosis dokumentiert. Die Verantwortung der medizinischen Dokumentation von UE lag beim Prüfarzt. Per Definition schließt der Begriff UE die Verschlechterung prä-existierender medizinischer Beschwerden mit ein und bedeutet konkret eine Verschlechterung bezüglich des Schweregrades, der Häufigkeit und/oder der Dauer der Erkrankung. Prä-existente medizinische Beschwerden, die sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE gezählt. Veränderte sich der Schweregrad des UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf der Seite der Adverse Event Summary im eCRF dokumentiert. UE von besonderem Interesse basieren auf der aktuellen standardisierten Liste für das entsprechende Produkt.

Als UE von indikationsspezifischem Interesse wurden im vorliegenden Nutzendossier folgende UE dargestellt:

Adynamer Knochen

Das UE **Adynamer Knochen** wurde als Standardized MedDRA Query (SMQ) zusammengefasst. Dieses Ereignis wurde anhand klinisch symptomatischer Diagnostik berichtet und zusammengefasst.

Herzinsuffizienz

Bei der **Herzinsuffizienz** handelt es sich um eine Komplikation, für die bei hämodialysepflichtigen Patienten per se ein erhöhtes Risiko besteht. Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl Herzinsuffizienzen als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen, zusammengefasst.

Krampfanfälle

Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl **Krampfanfälle**, als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf einen Krampfanfall hinweisen, zusammengefasst.

Hypersensitivität

Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl **Hypersensitivitäten**, als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine Hypersensitivität hinweisen, zusammengefasst.

Symptomatische Hypokalzämie

Für das vorliegende Nutzendossier wird das patientenrelevante UE **symptomatische Hypokalzämie** anhand des zugehörigen Preferred Term berichtet.

Symptomatische Hypophosphatämie

Für das vorliegende Nutzendossier wird das patientenrelevante UE **symptomatische Hypophosphatämie** anhand des zugehörigen Preferred Terms berichtet.

Infusionsreaktionen

Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl **Hypersensitivitäten**, als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine Hypersensitivität hinweisen, zusammengefasst.

Torsade de pointes-QT Verlängerung

Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl **Torsade de pointes-QT Verlängerungs-Ereignis**, als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine Torsade de pointes-QT Verlängerung hinweisen, zusammengefasst.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl **ventrikuläre Tacchyarrytmien**, als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine **ventrikuläre Tacchyarrytmien** hinweisen, zusammengefasst.

Verzerrungspotenzial

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zusammenfassende Ergebnisse zur Sicherheit

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20120360 | | | | | | | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| N ^a | n (%) ^b | N ^a | n (%) ^b | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^b |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | | | | | | | |
| 338 | 314 (92,9) | 341 | 307 (90,0) | 1,45 [0,84; 2,50] | 1,03 [0,99; 1,08] | -2,87 [-7,07; 1,33] | 0,217 |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher | | | | | | | |
| 338 | 69 (20,4) | 341 | 68 (19,9) | 1,03 [0,71; 1,50] | 1,02 [0,76; 1,38] | -0,47 [-6,51; 5,56] | 0,924 |
| Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse | | | | | | | |
| 338 | 85 (25,1) | 341 | 93 (27,3) | 0,90 [0,64; 1,26] | 0,92 [0,72; 1,19] | 2,12 [-4,49; 8,74] | 0,542 |
| UE, die zum Tode führten | | | | | | | |
| 338 | 9 (2,7) | 341 | 6 (1,8) | 1,53 [0,54; 4,34] | 1,51 [0,54; 4,21] | -0,90 [-3,12; 1,31] | 0,448 |
| UE, die zum Studienabbruch führten | | | | | | | |
| 338 | 19 (5,6) | 341 | 16 (4,7) | 1,21 [0,61; 2,39] | 1,20 [0,63; 2,29] | -0,93 [-4,26; 2,40] | 0,607 |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c | | | | | | | |
| a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (SAS) | | | | | | | |
| b: p-Werte wurden mit dem exakten Fisher-Test berechnet. | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Sicherheits-Analyse-Set | | | | | | | |

Etelcalcetid vs. Cinacalcet (Tabelle 4-35):

- Gesamtraten UE:
92,9 % vs. 90,0 %, OR 1,45, 95 %-KI [0,84; 2,49], p-Wert = 0,217
- UE mit CTCAE Grad 3 oder höher:
20,4 % vs. 19,9 %, OR 1,03, 95 %-KI [0,71; 1,50], p-Wert = 0,924
- Gesamtraten SUE:
25,1 % vs. 27,3 %, OR 0,90, 95 %-KI [0,64; 1,26], p-Wert = 0,542
- UE, die zum Studienabbruch führten:
5,6 % vs. 4,7 %, OR 1,21, 95 %-KI [0,61; 2,39], p-Wert = 0,607

- UE, die zum Tode führten:
2,7 % vs. 1,8 %, OR 1,53, 95 %-KI [0,54; 4,34], p-Wert = 0,448

Für keinen der Endpunkte konnte ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Insgesamt ergibt sich dadurch eine vergleichbare Sicherheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet.

UE von indikationsspezifischem Interesse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschte Ereignisse von indikationsspezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE von indikationsspezifischem Interesse ^{a,b} | | | | |
|---|----------------|-----------|------------|-----------|
| Studie 20120360 | Etelcalcetid | | Cinacalcet | |
| | N ^a | n (%) | N | n (%) |
| Adynamer Knochen | 338 | 0 (0,0) | 341 | 0 (0,0) |
| Herzinsuffizienz | 338 | 10 (3,0) | 341 | 2 (0,6) |
| Krampfanfälle | 338 | 3 (0,9) | 341 | 2 (0,6) |
| Hypersensitivität | 338 | 19 (5,6) | 341 | 17 (5,0) |
| Symptomatische Hypokalzämie | 338 | 17 (5,0) | 341 | 8 (2,3) |
| Symptomatische Hypophosphatämie | 338 | 2 (0,6) | 341 | 3 (0,9) |
| Infusionsreaktionen | 338 | 68 (20,1) | 341 | 53 (15,5) |
| Torsade de pointes-QT Verlängerungen | 338 | 1 (0,3) | 341 | 0 (0,0) |
| Ventrikuläre Tachyarrhythmien | 338 | 0 (0,0) | 341 | 0 (0,0) |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a | | | | |
| a: Codiert mit MedDRA Version 17.1 | | | | |
| b: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term) konnte in mehreren UE von besonderem Interesse enthalten sein. | | | | |
| c: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (SAS) gemäß der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation | | | | |

Adynamer Knochen

Auf Basis klinisch symptomatischer Diagnostik trat in keinem der Behandlungsarme das Ereignis „adynamer Knochen“ auf.

Herzinsuffizienz

Insgesamt trat das Ereignis Herzinsuffizienz selten in der Studie 20120360 auf. Die Anzahl der Patienten, für die eine Herzinsuffizienz als UE dokumentiert wurde, lag im Etelcalcetid-Arm numerisch höher im Vergleich zum Cinacalcet-Arm (10 vs. 2). Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine Komplikation, für die bei hämodialysepflichtigen Patienten per se ein erhöhtes Risiko besteht. Unter der hierbei erfassten SMQ werden sowohl Herzinsuffizienzen als auch Ereignisse bzw. Befunde und Symptome, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen, zusammengefasst. Vergleicht man die aufgetretenen Raten mit vergleichbaren Studien, die zu

Etelcalcetid bzw. Cinacalcet im Vergleich zu Placebo durchgeführt worden sind, so ist die in der Studie 20120360 unter Etelcalcetid aufgetretene Rate von 3,0 % zu den bisher aufgetretenen Raten unter Placebo, Cinacalcet, Etelcalcetid vergleichbar und somit gegenüber der robusten Datenlage aus den besagten Referenzdatensätzen nicht erhöht (Amgen GmbH 2014b, 2014c, 2017a, 2017d).

Krampfanfälle

Krampfanfälle traten bei 0,9 % der Patienten im Etelcalcetid-Arm und 0,6 % der Patienten im Cinacalcet-Arm auf (Tabelle 4-35). Die Gesamtrate der muskelbedingten und zentralen Krämpfe war demnach bei der Behandlung mit Etelcalcetid im Vergleich zur Behandlung mit Cinacalcet nicht unterschiedlich (Tabelle 4-35).

Hypersensitivität

Die Inzidenz von Hypersensitivität unterschied sich bei Patienten im Etelcalcetid-Arm (5,6 %) ebenfalls nicht von der bei Patienten im Cinacalcet-Arm (5,0 %) (Tabelle 4-35).

Symptomatische Hypokalzämie

Insgesamt traten symptomatische Hypokalzämien selten in der Studie 20120369 auf. Die Inzidenz von symptomatischer Hypokalzämien war im Etelcalcetid-Arm (17) trat im Vergleich zum Cinacalcet-Arm in einer vergleichbaren Größenordnung auf (8) (Tabelle 4-35).

Symptomatische Hypophosphatämie

Die Inzidenz von symptomatischer Hypophosphatämien unterschied sich nicht zwischen dem Etelcalcetid-Arm (0,6 %) und dem Cinacalcet-Arm (0,9 %) (Tabelle 4-35).

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen traten bei 20,1 % der Patienten im Etelcalcetid-Arm und 15,5 % der Patienten im Cinacalcet-Arm auf (Tabelle 4-35).

Torsade de pointes-QT

In der untersuchten Studie konnte ein Torsade de pointes-QT Verlängerungs-Ereignis im Etelcalcetid-Arm beobachtet werden (0,3 %), während im Cinacalcet-Arm kein Ereignis beobachtet werden konnte (Tabelle 4-35). Die Gesamtrate Torsade de pointes-QT Verlängerungs-Ereignisse war entsprechend bei der Behandlung mit Etelcalcetid im Vergleich zur Behandlung mit Cinacalcet nicht verschieden (Tabelle 4-35).

Tachyarrhythmien

In keinem der Studienarme konnte ein Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien beobachtet werden.

Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Für die Kategorie Sicherheit ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt auf einen geringeren oder höheren Schaden von Etelcalcetid im Vergleich mit der zVT Cinacalcet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Etelcalcetid steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung (Amgen GmbH 2015a), daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Um den Behandlungseffekt von Begleittherapien und spezifischen Charakteristika der Zielpopulation zu untersuchen wurden die folgenden Subgruppen untersucht (Tabelle 4-37):

Tabelle 4-37: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie 20120360

| Merkmal | Subgruppen |
|--|--|
| Alter | < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre |
| Geschlecht | Männer; Frauen |
| Region | Nordamerikanische Länder; nicht-nordamerikanische Länder |
| Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit | Schwarz, Weiß/Andere |
| Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn | Ja; Nein |
| PTH-Spiegel bei Screening | < 900 pg/ml; ≥ 900 pg/ml |
| Zeit seit erster Dialyse | > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre |
| Vitamin D-Einnahme oder Gabe zu Studienbeginn | Ja; Nein |
| Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente | Ja; Nein |
| Dialysat-Calcium | < 3,0 mEq/l; ≥ 3,0 mEq/l |
| Quelle: Amgen GmbH 2015a PTH: Parathormon | |

Die genannten Subgruppen waren per Protokoll präspezifiziert. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde, sowie auf prädefinierte (prognostische und patientendemografische) Merkmale.

Für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Endpunkte waren in der Studie 20120360 zu Etelcalcetid nur für die folgenden Endpunkte Subgruppenanalysen präspezifiziert geplant:

- PTH-Reduktion um 50 %
- PTH-Reduktion um 30 %

Um die formalen Anforderungen der Verfo zu erfüllen, erfolgten post-hoc Analysen zu allen präspezifizierten Subgruppen für folgende patientenrelevante Endpunkte:

- NVSA
- Sicherheit

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur HRQoL mittels KDQOL-36- und FLIE-Fragebogen wurden Subgruppenanalysen in der Studie 20120360 nicht präspezifiziert. Hinsichtlich einer möglichen, nicht auszuschließenden Verzerrung aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten in Studienwoche 26 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und Anhang 4-F) erfolgten für die Endpunkte der HRQoL keine Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse aus diesen post-hoc Analysen wären zudem nicht aussagekräftig.

Subgruppenanalysen verliefen bzgl. der Analysemethodik analog zur jeweiligen Hauptanalyse. Zusätzlich wurde die Interaktion von Behandlung und Subgruppe als feste Analyse in die statistischen Modelle aufgenommen und untersucht. Mögliche Variationen zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Interaktionstests werden nur für Endpunkte für Subgruppen dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Ereignisse vorlagen (IQWiG 2016). Für die dargestellten Endpunkte wurde Zelen's Exakter Test als Interaktionstest verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen. Im Falle eines signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) erfolgt eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse (IQWiG 2016). Falls der Interaktionstest nicht signifikant ist, werden keine nach Subgruppen getrennten Analysen dargestellt.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der Effektschätzer berücksichtigt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PTH-Reduktion

Tabelle 4-38: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Endpunkte PTH-Reduktion um mehr als 50 % und 30 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: 20120360 | | | |
|---|--|--|---|
| Merkmal | Subgruppen | p-Wert Interaktionstest^a Etelcalcetid vs. Cinacalcet | |
| | | PTH-Reduktion um mehr als 50 % | PTH-Reduktion um mehr als 30 % |
| Alter | < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre | 0,11 | 0,37 |
| Geschlecht | Männer; Frauen | 0,85 | 0,85 |
| Region | Nordamerikanische Länder; nicht-nordamerikanische Länder | 0,91 | 0,64 |
| Bevölkerungsgruppen- zugehörigkeit | Schwarz, Weiß/Andere | 0,15 | 0,46 |
| Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn | Ja; Nein | 0,50 | 0,89 |
| PTH-Spiegel bei Screening | < 900 pg/ml; ≥ 900 pg/ml | 0,44 | 0,93 |
| Zeit seit erster Dialyse | > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre | 0,38 | 0,15 |
| Vitamin D Einnahme oder Gabe zu Studienbeginn | Ja; Nein | 0,50 | 0,47 |
| Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder CalciumSupplemente | Ja; Nein | 0,90 | 0,83 |
| Dialysat-Calcium | < 3,0 mEq/l; ≥ 3,0 mEq/l | 0,84 | 0,74 |
| Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c a: p-Werte aus einem logistischen Regressionsmodell adjustiert nach Stratifizierungs-Faktoren (PTH-Spiegel bei Screening und Region); p < 0,05: Vorliegen einer Effektmodifikation PTH: Parathormon | | | |

Für die Endpunkte PTH-Reduktion um mehr als 50 % und 30 % lagen in der Studie 20120360 keine signifikante Interaktionstests vor (p-Werte lagen bei > 0,05) (Tabelle 4-38).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt NVSA (Nausea and Vomiting Symptom Assessment) – RCT

Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Schweregrad der Übelkeit, Episoden mit Erbrechen und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: 20120360 | | | | |
|---|---|---|------------------------|----------------------------------|
| Merkmal | Subgruppen | p-Wert Interaktionstest ^a Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | |
| | | Schweregrad der Übelkeit | Episoden mit Erbrechen | Tage mit Übelkeit oder Erbrechen |
| Alter | < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre | 0,22 | 0,83 | 0,12 |
| Geschlecht | Männer; Frauen | 0,84 | 0,72 | 0,72 |
| Region | Nordamerikanische Länder; nicht-nordamerikanische Länder | 0,56 | 0,99 | 0,27 |
| Bevölkerungsgruppen-zugehörigkeit | Schwarz, Weiß/Andere | 0,65 | 0,39 | 0,41 |
| Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn | Ja; Nein | 0,33 | 0,21 | 0,82 |
| PTH-Spiegel bei Screening | < 900 pg/ml; ≥ 900 pg/ml | 0,58 | 0,47 | 0,89 |
| Zeit seit erster Dialyse | > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre | 0,98 | 0,37 | 0,97 |
| Vitamin D Einnahme oder Gabe zu Studienbeginn | Ja; Nein | 0,94 | 0,88 | 0,60 |
| Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente | Ja; Nein | 0,18 | 0,02 | 0,36 |
| Dialysat-Calcium | < 3,0 mEq/l; ≥ 3,0 mEq/l | 0,94 | 0,87 | 0,19 |
| Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c | | | | |
| a: p-Werte adjustiert nach IXRS Stratifizierungs-Faktoren; p < 0,05: Vorliegen einer Effektmodifikation | | | | |
| PTH: Parathormon | | | | |

Für Episoden mit Erbrechen wurde in der Studie 20120360 ein signifikanter Interaktionstest in der Subgruppe Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente (p=0,02) (Tabelle 4-39) identifiziert. Für die Endpunkte Schweregrad der Übelkeit und Tage mit Übelkeit oder Erbrechen lagen in der Studie hingegen keine signifikanten Interaktionstests vor (p-Werte lagen bei > 0,05) (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Episoden mit Erbrechen für die Subgruppe Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente (Ja/Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Episoden mit Erbrechen | | | | | | | | |
|--|----------------|-------------|----------------|-------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Studie: 20120360 | Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| Merkmal | N ^a | n(%) | N ^a | n(%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p- Wert ^b |
| Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente | | | | | | | | |
| Ja | 172 | 11 (6,4) | 168 | 7 (4,2) | 1,55 [0,58; 4,13] | 1,52 [0,58; 3,96] | -2,23 [-6,97; 2,51] | 0,386 |
| Nein | 168 | 2 (1,2) | 175 | 11 (6,3) | 0,18 [0,04; 0,83] | 0,19 [0,04; 0,87] | 5,10 [1,14; 9,05] | 0,015 |
| Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c a: Anzahl der Patienten in der Subgruppe b: p-Werte aus dem CMH-Test für die OR adjustiert nach IXRS Stratifizierungs-Faktoren ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko | | | | | | | | |

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal calciumhaltige Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente zeigte die Merkmalsausprägung „Nein“ einen statistisch signifikanten Interaktionstest zu Gunsten von Etelcalcetid:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- 2 (1,2%) vs. 11 (6,3%), OR 0,18; 95 %-KI [0,04; 0,83], p-Wert = 0,015

Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung „ja“ war entgegengerichtet und statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der geringen Ereignisrate in der Etelcalcetid Gruppe mit Merkmalsausprägung „Nein“ ist nicht auszuschließen, dass die statistisch signifikante Interaktion zufallsbedingt war. Es erschließt sich keine bekannt pharmakologische oder pathophysiologische Begründung, welche diesen Unterschied erklären könnte. Die Power der Zulassungsstudie war zudem nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt. Die statistische Signifikanz zum Vorteil von Etelcalcetid sollte mit Vorsicht bewertet werden. Aufgrund der post-hoc durchgeführten explorativen Analyse und der Größe der Subgruppen, kann davon ausgegangen werden, dass keine Modifikation vorliegt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit – RCT

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für die sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtraten UE, Gesamtraten UE mit CTCAE Grad 3 oder höher, Gesamtraten SUE und Gesamtraten UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: 20120360 | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|
| Merkmal | Subgruppen | p-Wert Interaktionstest^a Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | |
| | | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher | Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse | UE, die zum Studienabbruch führten |
| Alter | < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre | 0,84 | 0,93 | 0,73 | 0,88 |
| Geschlecht | Männer; Frauen | 0,58 | 0,55 | 0,23 | 0,90 |
| Region | Nordamerikanische Länder; nicht-nordamerikanische Länder | 0,006 | 0,85 | 0,85 | 0,072 |
| Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit | Schwarz, Weiß/Andere | 0,20 | 0,85 | 0,92 | 0,41 |
| Einnahme von Cinacalcet vor Studienbeginn | Ja; Nein | 0,071 | 0,37 | 0,29 | 0,66 |
| PTH-Spiegel bei Screening | < 900 pg/ml; ≥ 900 pg/ml | 0,18 | 0,49 | 0,29 | 0,75 |
| Zeit seit erster Dialyse | > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre | 0,58 | 0,44 | 0,78 | 0,11 |
| Vitamin D Einnahme oder Gabe zu Studienbeginn | Ja; Nein | 0,29 | 0,14 | 0,27 | 0,49 |
| Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder oder Calcium-Supplemente | Ja; Nein | 0,37 | 0,17 | 0,44 | 0,52 |
| Dialysat-Calcium | < 3,0 mEq/l; ≥ 3,0 mEq/l | 0,008 | 0,83 | 0,62 | 1,00 |

Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c

a: p-Werte aus einem logistischen Regressionsmodell; $p < 0,05$: Vorliegen einer Effektmodifikation

CTCAE: common terminology criteria for adverse events; PTH: Parathormon; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Endpunkte „Gesamtraten UE mit CTCAE Grad 3“ oder höher, „Gesamtraten SUE“ und „Gesamtraten UE, die zum Studienabbruch“ führten lagen in der Studie 20120360 keine signifikanten Interaktionstests vor (p-Werte lagen bei $>0,05$) (Tabelle 4-41). Für die Gesamtraten tödlich verlaufender UE wurden keine Interaktionstests vorgenommen, da weniger als zehn Ereignisse in jeder der Subgruppen aufgetreten sind (IQWiG 2016).

Für den Endpunkt Gesamtraten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest in den Subgruppen Region (p=0,006) und Dialysat-Calcium bei (p=0,008) (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt mindestens 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppen Region, Dialysat-Calcium)

| Gesamtraten unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | |
|---|----------------|------------|------------|------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| Studie 20120360 | Etelcalcetid | | Cinacalcet | | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | | | p-Wert ^b |
| | N ^a | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Region | | | | | | | | |
| Nordamerikanische Länder | 101 | 87 (86,1) | 103 | 95 (92,2) | 0,52 [0,21; 1,31] | 0,93 [0,85; 1,03] | 6,09 [-2,40; 14,59] | 0,162 |
| nicht-nordamerikanische Länder | 237 | 227 (95,8) | 238 | 212 (89,1) | 2,78 [1,31; 5,91] | 1,08 [1,02; 1,13] | -6,70 [-11,42; -1,99] | 0,006 |
| Dialysat-Calcium | | | | | | | | |
| < 3,0 mEq/l | 189 | 170 (89,9) | 188 | 173 (92,0) | 0,78 [0,38; 1,58] | 0,98 [0,92; 1,04] | 2,07 [-3,70; 7,85] | 0,483 |
| ≥ 3,0 mEq/l | 149 | 144 (96,6) | 153 | 134 (87,6) | 4,08 [1,48; 11,24] | 1,10 [1,03; 1,18] | -9,06 [-15,03; -3,09] | 0,004 |
| Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c | | | | | | | | |
| a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (SAS) | | | | | | | | |
| b: p-Werte aus dem CMH-Test für die OR. | | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Sicherheits-Analyse-Set | | | | | | | | |

Im Hinblick auf die Subgruppe Region wurde bei Patienten im Etelcalcetid-Arm, außerhalb Nordamerikas, eine größere Gesamtrate an UE beobachtet:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet (Tabelle 4-42):

- 227 (95,8 %) vs. 212 (89,1 %), OR 2,78; 95 %-KI [1,31; 5,91], p-Wert = 0,006

Der Unterschied war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Demgegenüber ist das Ergebnis für Nordamerika entgegengerichtet. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war bei Patienten im Etelcalcetid-Arm mit 86,1 % niedriger als bei Patienten im Cinacalcet-Arm mit 92,2 % und nicht signifikant (OR 0,52; 95 %-KI [0,21; 1,31], p-Wert = 0,162).

In Hinblick auf die Subgruppe Dialysat-Calcium ($\geq 3,0$ mEq/l) wurde bei Patienten im Etelcalcetid-Arm im Vergleich zum Cinacalcet Arm, ein größerer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE beobachtet:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet (Tabelle 4-42):

- 144 (96,6 %) vs. 134 (87,6 %), OR 4,08; 95 %-KI [1,48; 11,24], p-Wert = 0,004

Der Unterschied war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Demgegenüber ist das Ergebnis bei Patienten mit einem Dialysat-Calcium $< 3,0$ mEq/l entgegengerichtet. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war bei Patienten im Etelcalcetid-Arm mit 89,9 % niedriger als bei Patienten im Cinacalcet-Arm (92,0 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR 0,78; 95 %-KI [0,38; 1,58], p-Wert = 0,483).

Bei einer Detailbetrachtung zeigte sich, dass die beobachteten Ergebnisse auf dem gehäuftem Auftreten von asymptomatischen Hypokalzämien im Etelcalcetid Arm basieren (Amgen GmbH 2017c). Tabelle 4-43 zeigt die Anzahl der Patienten der Subgruppen Region und Dialysat-Calcium mit mindestens 1 UE pro Schweregrad. Werden die asymptomatischen Hypokalzämien nicht berücksichtigt, so zeigt sich für die verschiedenen Schweregrade kein Unterschied bei der Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE des jeweiligen Schweregrads.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt mindestens 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppen Region, mit und ohne asymptomatische Hypokalzämien) pro Schweregrad

| Gesamtraten unerwünschte Ereignisse | | | | | |
|---|--|--------------|--------------|--------------|------------|
| Studie 20120360 | SAS (abzüglich asymptomatische Hypokalzämien) | | SAS | | |
| | Region | Etelcalcetid | Cinacalcet | Etelcalcetid | Cinacalcet |
| | Nordamerikanische Länder | 79 | 88 | 87 | 95 |
| | nicht-nordamerikanische Länder | 176 | 176 | 227 | 212 |
| Dialysat-Calcium | Etelcalcetid | Cinacalcet | Etelcalcetid | Cinacalcet | |
| | $< 3,0$ mEq/l | 149 | 152 | 170 | 173 |
| | $\geq 3,0$ mEq/l | 106 | 112 | 144 | 134 |
| Quelle: Amgen GmbH 2017b, 2017c SAS: Sicherheits-Analyse-Set | | | | | |

Im Beratungsverfahren des G-BAs zu Etelcalcetid unter der Vorgangsnummer 2015-B-133 wurden asymptomatische Hypokalzämien (und solche, bei denen eine Symptomatik nicht nachweisbar ist) als nicht patientenrelevant eingeschätzt (G-BA 2015). Diese Einschätzung wird durch die relevanten Leitlinien im Indikationsgebiet gestützt, welche besagen, dass milde

und asymptomatische Hypokalzämien (insb. im Kontext der Behandlung mit Calcimimetika) toleriert werden können, um eine unzureichende Calciumverteilung im Körper zu vermeiden (KDIGO CKD-MBD Work Group 2016).

Die statistische Power der Zulassungsstudie war zudem nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt. Die statistische Signifikanz bezüglich dieser Ergebnisse sollte mit Vorsicht bewertet werden. Aufgrund der post-hoc durchgeführten explorativen Analyse und der Größe der Subgruppen, kann davon ausgegangen werden, dass keine Modifikation vorliegt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Etelcalcetid zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. Die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet erfolgte anhand der randomisierten Phase III-Studie 20120360.

PTH-Reduktion

Patienten erreichten unter der Behandlung mit Etelcalcetid im Vergleich zur Behandlung mit Cinacalcet häufiger eine PTH-Reduktion um mehr als 30% und um mehr als 50%. Für beide Endpunkte ist das Ergebnis statistisch signifikant:

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- PTH-Reduktion um mehr als 50%:
52,4 % vs. 40,2 %, OR 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23], p-Wert = 0,001
- PTH-Reduktion um mehr als 30%:
68,2 % vs. 57,7 %, OR 1,59; 95 %-KI [1,16; 2,17], p-Wert = 0,004

Diese Ergebnisse zeigen übereinstimmend, dass Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet hinsichtlich der PTH-Reduktion um mehr als 30% bzw. 50% überlegen ist.

Im EPAR zu Parsabiv wurde insbesondere die PTH-Reduktion um 30 % durch die EMA als relevant und klinisch bedeutsam für hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT hervorgehoben (EMA 2016b). Eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % ist für Patienten mit sehr stark erhöhten PTH-Werten von hoher Relevanz.

Etelcalcetid führt damit im Vergleich zu Cinacalcet häufiger zu einer klinisch bedeutsamen PTH-Reduktion. Erhöhte PTH-Spiegel sind mit häufigen Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und einer verschlechterten Morbidität sowie erhöhten Mortalität assoziiert. Die PTH-Reduktion ist damit ein zentrales Behandlungsziel und von unmittelbarer Patientenrelevanz. Etelcalcetid führt damit im Vergleich zu Cinacalcet häufiger zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion des PTHs. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, den aktuell keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet.

NVSA (Symptombewertung der Übelkeit und des Erbrechens)

In der Studie 20120360 wurden die Endpunkte „Schweregrad der Übelkeit“, „Anzahl an Episoden mit Erbrechen“ und „Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen“ durch Patienten berichtet. Unter Etelcalcetid konnte im Vergleich zu Cinacalcet kein Unterschied festgestellt werden. Zusätzlich wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen einer geringeren Beantwortungshäufigkeit pro Woche und einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer evaluiert. Die Ergebnisse waren jeweils konsistent zur Hauptanalyse.

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Bezüglich der behandlungsspezifischen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet festgestellt werden. Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu werten. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Aus den Ergebnissen ist kein Zusatznutzen abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Für den Endpunkt HRQoL zeigte sich unter der Therapie mit Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet in Bezug auf die KDQOL™-36-Subdomänen und auf den FLIE-Gesamtscore zu Cinacalcet kein Unterschied.

Auf Basis der aktuell vorliegenden Ergebnisse ist die Lebensqualität unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet vergleichbar. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.

Sicherheit

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Gesamtraten UE:
92,9 % vs. 90,0 %, OR 1,44, 95 %-KI [0,84; 2,49], p-Wert = 0,217
- UE mit CTCAE Grad 3 oder höher:
20,4 % vs. 19,9 %, OR 1,03, 95 %-KI [0,71; 1,50], p-Wert = 0,924
- Gesamtraten SUE:
25,1 % vs. 27,3 %, OR 0,90, 95 %-KI [0,64; 1,26], p-Wert = 0,542
- UE, die zum Studienabbruch führten:
5,6 % vs. 4,7 %, OR 1,21, 95 %-KI [0,61; 2,39], p-Wert = 0,607
- UE, die zum Tode führten:
2,7 % vs. 1,8 %, OR 1,53, 95 %-KI [0,54; 4,34], p-Wert = 0,448

Für die UE von indikationsspezifischem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf einen höheren oder geringeren Schaden von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet.

Insgesamt ergibt sich dadurch eine vergleichbare Sicherheit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen konnten für keinen der Endpunkte Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Insgesamt werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis***

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten

Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> <Studie 3> | • • | | • • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Unterlagen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Etelcalcetid ist ein neuartiges Calcimimetikum, das für Erwachsene mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, zugelassen ist. Im Vergleich zur zVT Cinacalcet dürfte durch die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid im Rahmen der Dialyse, die hohe Tablettenlast der Patienten verringert und die Therapietreue sichergestellt werden. Darüber hinaus besteht derzeit für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen (synergistische Effekte mit anderen Therapien, die zur Reduktion des Calciumspiegels führen, sind zu beachten).

Evidenzstufe

Der Bewertung des Zusatznutzens nach § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV wurde die randomisierte, qualitativ hochwertige klinische Studie 20120360 zugrunde gelegt, in der Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet aktiv verglichen wurde.

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, Doppel-Dummy, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III Studie, in der Erwachsene mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, eingeschlossen waren. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen fachinformationskonform und die Patienten erhielten je nach Bedarf eine unterstützende Begleittherapie mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D. Die Studienpopulation stimmt mit der Zulassungspopulation überein.

Die Studienmethodik entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Laut AM-NutzenV ist sie dem Evidenzgrad Ib zuzuordnen (BMJV 2014).

Studienqualität

Die Studie 20120360 wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F).

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig anzusehen ist.

Validität der Endpunkte

In den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden die folgenden patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- PTH-Reduktion
- Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen
- Lebensqualität mittels KDQOL-36TM- und FLIE-Fragebogen
- Sicherheit

PTH-Reduktion

Der PTH-Spiegel ist ein Nachweis für den Schweregrad der Erkrankung, ein Maß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs über die Zeit und das Ansprechen auf eine Therapie des sHPTs (Cunningham 2011; KDIGO CKD-MBD Work Group 2016). Anhaltend hohe PTH-Spiegel sind mit schweren Komplikationen assoziiert, insbesondere schwere ossäre Komplikationen und kardiovaskuläre Ereignisse (Alem 2000; Ball 2002; Block 2000; Block 2010; Chertow 2012; Maravic 2014; Nickolas 2006; Shroff 2010; USRDS 2016). Als Folge kommt es zu häufigen Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und zu erhöhten

Mortalitätsraten (Beaubrun 2013; Lin 2014; Mittalhenkle 2004; Tentori 2014). Die PTH-Reduktion ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt und der Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Für die Studie wurde die Analyse der Endpunkte „PTH-Reduktion um mehr als 30%“ und „PTH-Reduktion um mehr als 50 %“ präspezifiziert. Die Messwerte wurden unter Einhaltung der Verblindung, unabhängig von den behandelnden Prüfern erhoben, nicht an die Prüfer berichtet und unter Einhaltung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial wird als **niedrig** eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist hoch.

Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen

Der Schweregrad, die Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen wurden mit dem PRO-Fragebogen „NVSA“ untersucht. Der Fragebogen wurde von Amgen GmbH entwickelt und in der Studie 20130373 validiert (Amgen GmbH 2015b). Die berichteten Endpunkte entsprechen einer Veränderung der häufig im Therapieregime des sHPTs beobachteten UE „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (Chertow 2012; Lindberg 2005). Somit können diese Endpunkte unmittelbar als patientenrelevant betrachtet werden. Sie sind der Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Aufgrund abnehmender Rücklaufquoten im Studienverlauf ist eine Verzerrung nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde insbesondere zum Zeitpunkt der letzten Erhebung nicht eingehalten. Das Verzerrungspotenzial wird somit als **hoch** eingestuft.

Lebensqualität mittels KDQOL-36™- und FLIE-Fragebogen

Die Auswirkung der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den HRQoL-Fragebögen FLIE und dem krankheitsspezifischen KDQOL-36™ untersucht. Aufgrund abnehmender Rücklaufquoten im Studienverlauf ist eine Verzerrung nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde insbesondere zum Zeitpunkt der letzten Erhebung nicht eingehalten. Das Verzerrungspotenzial wird somit als **hoch** eingestuft.

Sicherheit

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfer zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als **niedrig** eingestuft.

Zusammenfassung

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf patientenrelevanten Endpunkten, wobei die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte validiert sind (Abschnitt 4.2.5.2). Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den Zusatznutzen von Etelcalcetid, unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität der Evidenzstufe Ib und der validen patientenrelevanten Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen. Entsprechend der Vorgaben der AM-NutzenV liegt eine bestmögliche Evidenzbasis vor, die eine fundierte Beurteilung des Zusatznutzens von Etelcalcetid erlauben (BMJV 2014). Basierend auf diesen Kriterien lassen sich bei confirmatorisch statistisch signifikanten Ergebnissen **Hinweise** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2014).

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Etelcalcetid bei Erwachsenen mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, erfolgte auf Basis der Studie 20120360. Zur Klassifikation des Ausmaßes des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Methodik des IQWiG Methodenpapiers 5.0 herangezogen (IQWiG 2016).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Grundlage des direkten Vergleichs zwischen Etelcalcetid und der zVT Cinacalcet zusammengefasst.

Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nur Listing statisch signifikanter Ergebnisse und Ergebnisse zur Sicherheit)

| Endpunkt | Etelcalcetid vs. Cinacalcet | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Morbidität | | |
| PTH-Reduktion um mehr als 50 % | Rate: 52,4 % vs. 40,2 % OR: 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23] ^a p-Wert = 0,001 | Nicht quantifizierbar |
| PTH-Reduktion um mehr als 30 % | Rate: 68,2 % vs. 57,7 % OR: 1,59; 95 %-KI [1,16; 2,17] ^a p-Wert = 0,004 | Nicht quantifizierbar |
| Sicherheit | | |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^{b,c} | Rate: 92,9 % vs. 90,0 % OR: 1,45; 95 %-KI [0,84; 2,50] ^a p-Wert = 0,217 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher ^{b,c} | Rate: 20,4 % vs. 19,9 % OR: 1,03; 95 %-KI [0,71; 1,50] ^a p-Wert = 0,924 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^{b,c} | Rate: 25,1 % vs. 27,3 % OR: 0,90; 95 %-KI [0,64; 1,26] ^a p-Wert = 0,542 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^c | Rate: 5,6 % vs. 4,7 % OR: 1,21; 95 %-KI [0,61; 2,39] ^a p-Wert = 0,607 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten ^c | Rate: 2,7 % vs. 1,8 % OR 1,53; 95 %-KI [0,54; 4,34] p-Wert = 0,448 | Kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden |
| Quellen: Amgen GmbH 2015a, 2017c a: CMH-stratifizierte Odds Ratio: Stratifizierungs-Faktoren basierten auf der mittleren Screening-PTH-Konzentration und Region b: Anteil an Patienten mit mindestens 1 UE, UE mit CTCAE Grad 3 oder höher bzw. SUE c: Die Auswertung zur Sicherheit erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Set (Etelcalcetid: N=338; Cinacalcet N=341). CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PTH: Parathormon; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Morbidität

PTH-Reduktion

Der sHPT tritt als Komplikation einer chronischen, progredienten Nierenerkrankung auf. Bei einem ausgeprägten sHPT entsteht ein Ungleichgewicht in der Calcium-Phosphat-Homöostase. Dieses Ungleichgewicht bedingt eine deutlich erhöhte Produktion an PTH und eine erhöhte

sekretorische Aktivität der Nebenschilddrüsen, wodurch es zu einem unverhältnismäßig hohen PTH-Plasmaspiegel kommt (Cunningham).

Die erhöhte Aktivität der Nebenschilddrüsen führt zu einer Hypertrophie und ausgeprägten Hyperplasien, wodurch diese letztlich „autonom“, d. h. unempfindlicher für externe Stellgrößen werden können. Die PTH-Spiegel lassen sich daraufhin nur noch medikamentös oder durch eine teilweise bis vollständige operative Entfernung der Nebenschilddrüsen (Parathyreoidektomie, PTX) regulieren. Letztere ist häufig schwer durchzuführen und nicht selten mit weiteren Folgekomplikationen verbunden (Cunningham 2011; Jehle 2013). Zudem ist die Rezidivrate nach solchen operativen Eingriffen hoch, da schwer zugängliches Nebenschilddrüsenewebe im Körper verbleiben kann.

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).

Das entstehende Ungleichgewicht in der Calcium-Phosphat-Homöostase führt darüber hinaus zu disseminierten Gewebeverkalkungen, wobei Muskeln, Gelenke und Gewebe versteifen. Symptomatisch kann sich dies durch anhaltende Myalgien, trockene Haut und Pruritus (Juckreiz) sowie anhaltende Schmerzen in Muskeln und Gelenken, bis hin zu Gewebeverkalkungen in der Lunge und letztlich zu einer Lungenfibrose mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen äußern (Chertow 2012; Malindretos 2012; Zerbi 2008).

Dialysepflichtige Patienten sind kardial stark belastet und aufgrund des extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens Volumenschwankungen sowie dauerhaften Entzündungsreizen ausgesetzt. 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, was zusätzlich zu extraossären Verkalkungen von Gefäßen und Weichteilgewebe und 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).

Aufgrund dieser schweren Komplikationen kommt es bei Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln häufig zu Hospitalisierungen, einer verschlechterten Lebensqualität und zu erhöhten

Mortalitätsraten. Der PTH-Spiegel im Serum ist ein Diagnosekriterium des sHPTs, Nachweis für den Schweregrad der Erkrankung, ein Maß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs über die Zeit und das Ansprechen auf eine Therapie des sHPTs (Cunningham 2011; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Der Stellenwert der PTH-Reduktion wird durch die aktuellen in Deutschland gültigen Leitlinien der KDIGO explizit hervorgehoben und durch weitere international anerkannte Leitlinien und Studien gestützt (Bas 2009; Briggs 2013; Cunningham 2011; Davies 2015; Fernandez-Martin 2015; Jehle 2013; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; MNC GmbH 2016b).

Die PTH-Reduktion ist daher ein zentrales Behandlungsziel und von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Zudem hat sich der Anteil der Patienten, deren PTH oberhalb des durch die KDIGO-Leitlinien empfohlenen Zielwerts lag, nicht verringert (Arbor Research Collaborative for Health 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016).

Etelcalcetid ist ein neuartiges Calcimimetikum, das zu einer besseren Zielwerterreichung führen und somit diesen Therapiebedarf decken kann. Derzeit steht für die Behandlung das Calcimimetikum Cinacalcet, je nach Bedarf in Kombination mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D (auch Analoga) zur Verfügung (G-BA 2015; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). In der direkten Vergleichsstudie 20120360 wies Etelcalcetid eine anhaltende und stärkere relative Reduktion des PTHs gegenüber Cinacalcet auf (Block 2017a).

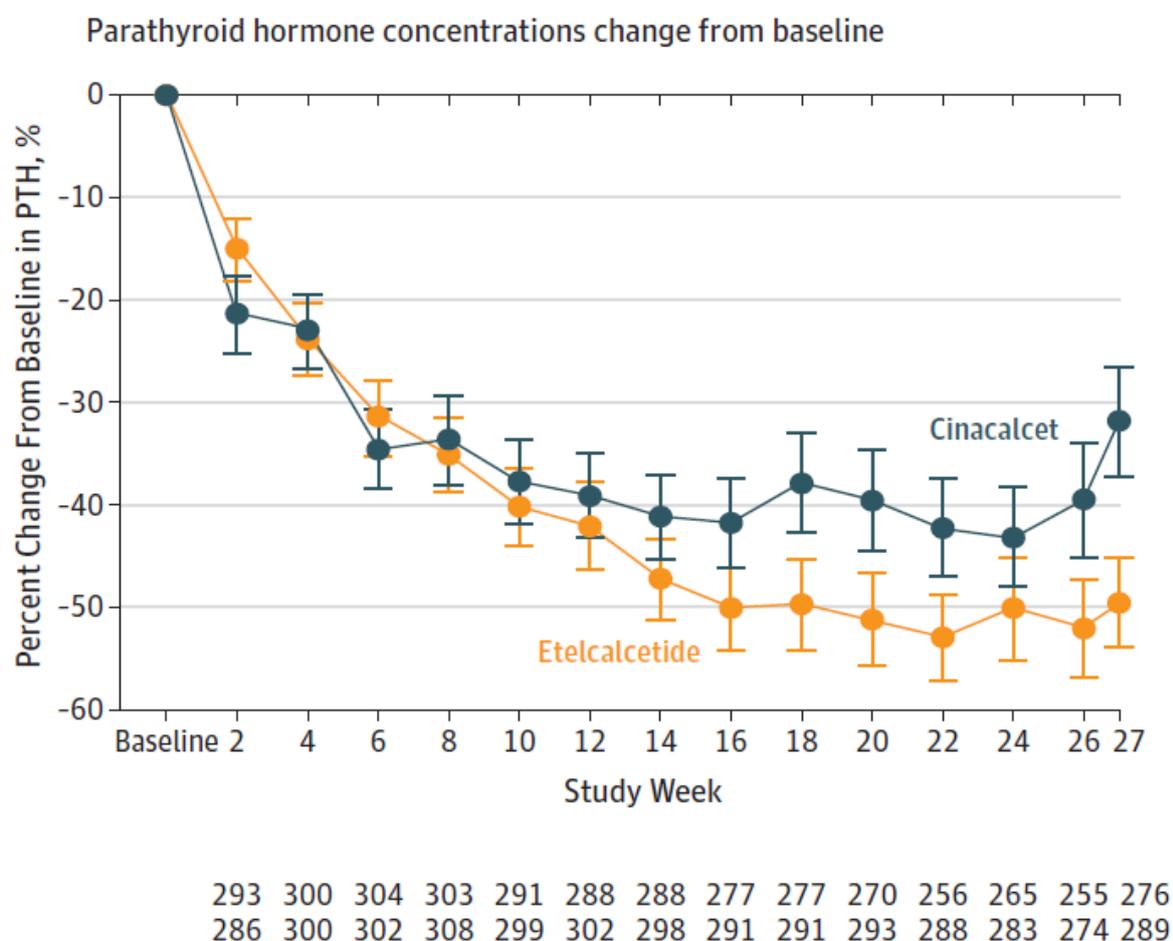


Abbildung 2: Relative Reduktion des Gesamt-PTHs im Studienverlauf

Quelle: Block 2017a

Unter Cinacalcet wurden studienübergreifend durchschnittliche PTH-Reduktionen um mehr als 30 % und bis zu 50 % gegenüber Studienbeginn beobachtet (Lindberg 2005; Malluche 2008). Die Grenzwerte PTH-Reduktion um mehr als 30 % und mehr als 50 % wurden deshalb in der Studie 20120360 zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet dargestellt. Es handelt sich um eine klinisch bedeutsame Reduktion des PTHs. Dies wurde insbesondere für die Reduktion um mehr als 30 % durch die EMA im EPAR betont (EMA 2016b). Eine Reduktion um mehr als 50 % ist insbesondere für Patienten mit stark erhöhten PTH-Ausgangswerten von hoher Relevanz.

Im Abschnitt 4.3.1.3.1 wurde der Behandlungseffekt von Etelcalcetid aufgezeigt und gegenüber einer Cinacalcet-Behandlung im Vergleichsarm auf Basis der PTH-Reduktion um 30 % und um 50 % bewertet. Diese Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Unter Etelcalcetid erreichten 68,2 % der Patienten eine PTH-Reduktion um mehr als 30 %. Im Vergleich traf dies nur bei 57,7 % der Patienten unter Cinacalcet-Behandlung zu. Der Unterschied war statistisch signifikant (OR 1,59; 95 %-KI [1,16; 2,17], $p=0,004$, Tabelle 4-53).

Eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % erreichten 52,4 % der Patienten unter Etelcalcetid im Vergleich zu 40,2 % unter Cinacalcet. Das Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant (OR 1,65; 95 %-KI [1,21; 2,23], $p=0,001$, Tabelle 4-53).

Hinsichtlich dieser Endpunkte zeigte sich Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet überlegen. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, den aktuell keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet. Für die Quantifizierung der PTH-Reduktion wurde der jeweils nach der Titrationsphase erreichte Wert der Wirksamkeitsbewertungsphase (Woche 20-27) gegenüber Studienbeginn verglichen.

Die bestehenden oralen Therapien führen zudem oft nicht zu einer adäquaten Kontrolle der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei dialysepflichtigen Patienten, was u. a. auf eine eingeschränkte Therapietreue zurückgeführt werden könnte (Chiu 2009; Reams 2015). Für Patienten mit sHPT ist die Tablettenlast hoch, es bestehen hohe Anforderungen an eine der Krankheit angepassten Ernährung und maximal erlaubte Flüssigkeitszufuhr. Die Einnahme von Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit ist somit stark eingeschränkt. Folglich ist die Einhaltung der Therapietreue auch unter diesem Aspekt erschwert. Die bestehenden Therapien zur Behandlung des sHPTs werden oral angewendet und die Erreichung der erforderlichen Therapieziele ist beeinträchtigt. Es herrscht somit Bedarf für eine Therapie, die die Therapietreue verbessert und ein optimiertes Patientenmanagement erlaubt. Etelcalcetid stellt eine Therapiemöglichkeit dar, die diesen Bedarf decken kann. Die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid am Ende einer Dialyse durch medizinisches Fachpersonal dürfte zu einer Sicherstellung der Therapietreue führen (Chiu 2009; Fissell 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016; Lindberg 2005; Ogata 2003).

In den letzten Jahren hat sich der Anteil der Patienten, deren PTH oberhalb des durch die KDIGO-Leitlinien empfohlenen Zielwerts lag, nicht verringert (Arbor Research Collaborative for Health 2016; KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit und der i.v.-Anwendung von Etelcalcetid, dürfte sich der Anteil der Patienten mit PTH-Zielwert-Erreichung erhöhen. Zusätzlich wird hierbei einem ansteigenden Trend des PTHs, der gemäß Leitlinien vermieden werden sollte, entgegen gewirkt (KDIGO CKD–MBD Work Group 2016). Durch eine zusätzliche Verbesserung der Therapietreue können die Patienten damit langanhaltend von diesem Effekt profitieren. Dabei kann sichergestellt werden, dass bei Patienten mit stark erhöhten PTH Spiegeln diese schon initial und länger im Zielbereich gehalten werden. In der Folge kommt es zu weniger Exazerbationen, die oft mit Komplikationen und Operationen einhergehen können. Es ist wichtig, den sHPT vor einer möglichen Nierentransplantation zu kontrollieren, da ein exazerbierter sHPT die Transplantation aufgrund von Gefäßverkalkungen erschweren kann, und auch oft lange nach einer erfolgreichen Transplantation persistiert (Evenepoel 2008).

Übereinstimmende Evidenz aus Langzeitbeobachtungsstudien zeigte, dass Patienten mit optimaler PTH-Zielwerterreichung eine geringere Mortalität und Morbidität aufweisen (Danese 2008; Fernandez-Martin 2015; Floege 2011; Tentori 2015).

Etelcalcetid führt damit im Vergleich zu Cinacalcet häufiger zu einer überlegenen und klinisch bedeutsamen PTH-Reduktion. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, den aktuell keine andere medikamentöse Therapieoption in diesem Ausmaß bietet, weshalb ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet abgeleitet werden kann.

Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind im Zusammenhang der Behandlung des sHPTs und bei dialysepflichtigen Patienten im Allgemeinen häufig auftretende Beschwerden, die einen Einfluss auf das Leben von Patienten nehmen können (Lindley 1992; Porter 2010).

Der PRO-Fragebogen NVSA misst Schweregrad, Episoden und Tage der mit der Behandlung beim sHPT verbundenen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen. Generell messen PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten sowie die Auswirkungen behandlungsspezifischer Beschwerden (EMA 2016a). Ein Vergleich dieser medikamentösen Begleiterscheinungen kann daher generell als patientenrelevant angesehen werden. Da die Beschwerden arzneimittelbedingt auftraten, wurde eine Responder-Analyse zur Verschlechterung der Symptome innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber Studienbeginn durchgeführt. Die Analysen erfolgten auf Basis von validierten Werten der MID, die in der Studie 20130373 ermittelt worden sind. Um eine Aussage zum Behandlungsunterschied zu treffen, wurden die Anteile der Responder im Etelcalcetid-Arm denen von Cinacalcet gegenübergestellt:

- Verschlechterung des Schweregrads der Übelkeit um 0,20:
 - Etelcalcetid 10,3 % vs. Cinacalcet 11,4 %; OR: 0,90; 95 %-KI [0,55; 1,45]
p=0,657
- Zunahme der Anzahl der Episoden je Woche, an denen es zu Erbrechen kam, um 1,40:
 - Etelcalcetid 3,8 % vs. Cinacalcet 5,2 %; OR: 0,72; 95 %-KI [0,35; 1,49]
p=0,374
- Zunahme der Anzahl der Tage je Woche, an denen es zu Übelkeit oder Erbrechen kam, um 0,55:
 - Etelcalcetid 10,9 % vs. Cinacalcet 13,4 %; OR: 0,79; 95 %-KI [0,50; 1,25]
p=0,315

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Zusätzlich wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen einer geringeren Beantwortungshäufigkeit pro Woche und einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer evaluiert. Die Ergebnisse waren konsistent zur Hauptanalyse.

Bezüglich der behandlungsspezifischen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet festgestellt werden. Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu werten. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Insgesamt ist aus diesen Ergebnissen kein Zusatznutzen abzuleiten.

Fazit zur Morbidität

In den letzten Jahren hat sich der Anteil der Patienten, deren PTH oberhalb des durch die KDIGO-Leitlinien empfohlenen Zielwerts lag, nicht verringert. Patienten unter Etelcalcetid erreichten eine statistisch signifikante und überlegene PTH-Reduktion um mehr als 30% und 50% gegenüber Cinacalcet. Die Therapietreue von Etelcalcetid gegenüber dem oral angewendeten Arzneimittel Cinacalcet dürfte durch die i.v.-Anwendung im Rahmen einer Dialyse sichergestellt werden. Dauerhaft erhöhte PTH-Werte sind mit schwerwiegenden Folgeschäden assoziiert. Für den Endpunkt PTH-Reduktion ist damit gemäß der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, ein Hinweis für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen von Etelcalcetid erbracht (BMJV 2014; IQWiG 2016).

Bezüglich der behandlungsspezifischen Beschwerden Übelkeit und Erbrechen konnte kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Etelcalcetid und Cinacalcet festgestellt werden. Die Verträglichkeit beider Arzneimittel ist auf Basis der aktuellen Datenlage als vergleichbar zu werten. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Aus den Ergebnissen ist kein Zusatznutzen abzuleiten. Insgesamt ist aus diesen Ergebnissen kein Zusatznutzen abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Daten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mithilfe des FLIE- und des krankheitsspezifischen KDQOL-36TM-Fragebogens erhoben.

KDQOL-36TM-Fragebogen

Für den krankheitsspezifischen HRQoL-Fragebogen KDQOL-36TM gibt es derzeit keine empfohlene Methode zur Erhebung des Gesamtscores. Im vorliegenden Dossier wurden deshalb die folgenden fünf Domänen dargestellt:

- Mentale Komponente
- Physische Komponente
- Krankheitslast der Nierenerkrankung
- Symptome/ Probleme der Nierenerkrankung
- Auswirkungen der Nierenerkrankung

Eine validierte MID sowie ein Responderkriterium sind nicht bekannt. Die Höhe der Scores der einzelnen Domänen zeigen über den Studienverlauf hinweg vergleichbare Werte. Unter der Behandlung mit Etelcalcetid und mit Cinacalcet war die Lebensqualität somit als vergleichbar einzustufen.

FLIE-Fragebogen

Der FLIE-Fragebogen eignet sich zur Bewertung des Einflusses von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten. Eine validierte MID sowie ein Responderkriterium sind für den FLIE-Fragebogen nicht bekannt. Die Höhe der Gesamtscores zeigen über den Studienverlauf vergleichbare Werte.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten ist damit in beiden Therapiearmen als vergleichbar einzustufen.

Fazit zur HRQoL

Auf Basis der aktuell vorliegenden Ergebnisse ist die Lebensqualität unter Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet als vergleichbar einzustufen. Aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten gegen Studienende ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. In der Zusammenschau ist für Etelcalcetid im Vergleich mit der zVT Cinacalcet gemäß der Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) hinsichtlich der HRQoL kein Zusatznutzen abzuleiten (BMJV 2014; IQWiG 2016).

Sicherheit

Etelcalcetid vs. Cinacalcet:

- Gesamtraten UE:
92,9 % vs. 90,0 %, OR 1,44, 95 %-KI [0,84; 2,49], p-Wert = 0,217
- UE mit CTCAE Grad 3 oder höher:
20,4 % vs. 19,9 %, OR 1,03, 95 %-KI [0,71; 1,50], p-Wert = 0,924
- Gesamtraten SUE:
25,1 % vs. 27,3 %, OR 0,90, 95 %-KI [0,64; 1,26], p-Wert = 0,542
- UE, die zum Studienabbruch führten:
5,6 % vs. 4,7 %, OR 1,21, 95 %-KI [0,61; 2,39], p-Wert = 0,607
- UE, die zum Tode führten:
2,7 % vs. 1,8 %, OR 1,53, 95 %-KI [0,54; 4,34], p-Wert = 0,448

Für keinen dieser Endpunkte ergibt sich damit ein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet (Tabelle 4-53).

Für die UE von indikationsspezifischem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf einen höheren oder geringeren Schaden von Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet (siehe 4.3.1.3.1).

Insgesamt kann damit das seltenere Auftreten der Herzinsuffizienz im Cinacalcet-Arm der Studie 20120360 als Zufallsbefund gewertet werden, sodass der numerische Unterschied nicht auf die Anwendung von Etelcalcetid zurückzuführen ist.

In der Zusammenschau weist Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet eine vergleichbare Sicherheit auf.

Fazit zur Sicherheit

Für die Kategorie Verringerung der Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt auf einen größeren oder geringeren Schaden von Etelcalcetid im Vergleich mit der zVT Cinacalcet.

Subgruppenanalysen

Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit der Vorgangsnummer 2015-B-133 empfahl der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die Begleitmedikation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Darstellung des Zusatznutzens zu berücksichtigen (G-BA 2015). Der Therapieeffekt der Begleitmedikation wurde mit Auswertung der präspezifizierten Subgruppen berücksichtigt.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen, kann meist nicht auf Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen zurückgeschlossen werden.

In den Subgruppenanalysen für die im Dossier dargestellten Endpunkte konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 20120360 ist eine multizentrische Studie, die in weltweit 164 Studienzentren durchgeführt wurde. Insgesamt stammen 48 % der Patienten aus dem Europäischen Wirtschaftsraum (EUCTR 2016). Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, lag bei 76,8 % im Etelcalcetid- und 80,8 % im Cinacalcet-Arm (FAS). Die Behandlungsmodalitäten an den Zentren, die an der Studie teilnahmen, entsprachen höchsten internationalen Standards. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn waren ebenfalls vergleichbar zur deutschen Patientenpopulation (Amgen GmbH 2015a; Block 2017a).

Die Ergebnisse der Studie 20120360 sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und spiegeln diesen wider.

Zusammenfassung der Bestimmung des Zusatznutzens von Etelcalcetid

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

Unter Etelcalcetid erfuhren 68,2 % der Patienten eine PTH-Reduktion um mehr als 30 % gegenüber 57,7 % der Patienten unter Cinacalcet. Zusätzlich erreichten 52,4 % der Patienten unter Etelcalcetid eine PTH-Reduktion um mehr als 50 % im Vergleich zu 40,2 % unter Cinacalcet. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. In beiden Endpunkten war Etelcalcetid gegenüber Cinacalcet überlegen. Der Anteil der Patienten oberhalb des empfohlenen KDIGO-Zielbereichs hat sich in den letzten Jahren nicht verändert. Ein dauerhaft stark erhöhter PTH ist mit schweren Folgekomplikationen assoziiert und damit zwingend behandlungsbedürftig.

Die Therapietreue von Patienten mit sHPT und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, ist häufig eingeschränkt. Dies ist zum einen dadurch begründbar, dass die Tablettenlast bei dialysepflichtigen Patienten hoch ist. Andererseits ist bei diesen Patienten die maximal erlaubte Flüssigkeitszufuhr stark begrenzt. Dies erschwert die Einnahme von Tabletten bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Die i.v.-Anwendung von Etelcalcetid im Rahmen einer Dialyse durch medizinisches Fachpersonal ersetzt das oral angewendete Arzneimittel Cinacalcet. Aufgrund dessen dürfte die Therapietreue der Patienten unter Etelcalcetid sichergestellt werden. Außerdem besteht für Etelcalcetid im Gegensatz zu Cinacalcet kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen. Hämodialysepflichtige Patienten mit sHPT erhalten häufig eine Polymedikation. Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen sind Dosisanpassungen erschwert und dadurch kann es gegebenenfalls zur Potenzierung der Wirkung oder Wirkverlust von einzelnen Therapien kommen (Cascorbi 2012). Eine Reduktion von pharmakokinetischen Wechselwirkungen ist daher wünschenswert.

Die Ergebnisse zu „Schweregrad, Episoden und Tage von Übelkeit und Erbrechen“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ waren vergleichbar zur Behandlung mit Cinacalcet.

Zusammenfassend ergibt sich der Zusatznutzen gegenüber Cinacalcet bei erwachsenen Patienten mit sHPT als Folge einer chronischen Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) aufgrund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer chronischen Erkrankung
- Überlegene Wirksamkeit bei guter und vergleichbarer Verträglichkeit und Lebensqualität
- Erwartungsgemäß höhere Therapietreue aufgrund der i.v.-Anwendung am Ende einer Hämodialyse durch medizinisches Fachpersonal
- Ersatz einer oralen Therapie bei Patienten mit hoher Tablettenlast und eingeschränkter Therapietreue
- Kein bekanntes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Etelcalcetid für die Behandlung der sHPT bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie

unterziehen, als **nicht quantifizierbar** einzustufen, der bei der vorliegenden Evidenzlage als **Hinweis** gewertet werden kann.

Auf Basis dieser Ergebnisse kann einer Exazerbation des sHPTs entgegen gewirkt werden, da der PTH-Spiegel bereits initial und auch langanhaltend im Zielbereich gehalten werden kann. Patienten können somit bereits ab Therapiebeginn von einem **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen profitieren.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|
| Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. | Nicht quantifizierbar |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, da die präsentierten Endpunkte patientenrelevant sind.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie | Studienregistereinträge | Studien- berichte | Zusatz- analysen | Publikationen |
|----------|---|-----------------------|-----------------------|---------------|
| 20120360 | clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2017c) ICTRP (ICTRP 2015g) EU-CTR (EUCTR 0000f) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 0000d) | (Amgen GmbH 2015a) | (Amgen GmbH 2017c) | (Block 2017a) |

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Alem A. M., Sherrard D. J., Gillen D. L. et al. 2000. *Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease.* Kidney International 58 (1), S. 396–399.

2. 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.
3. Amgen GmbH 2014a. *Statistical Analysis Plan 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.
4. Amgen GmbH 2014b. *Studienbericht Studie 20120229: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis*. Data on file.
5. Amgen GmbH 2014c. *Studienbericht Studie 20120230: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis*. Data on file.
6. Amgen GmbH 2014d. *Studienprotokoll 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.
7. Amgen GmbH 2015a. *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.
8. Amgen GmbH 2015b. *Studienbericht Studie 20130374: Validation of the Nausea/Vomiting Symptom Assessment (NVSA) Patient-Reported Outcome Instrument Among Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis With Secondary Hyperparathyroidism*. Data on file.
9. 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.
10. 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.
11. Amgen GmbH 2017a. *EVOLVE Studie: Raten Herzinsuffizienz (erste 6 Monate)*. Data on file.
12. Amgen GmbH 2017b. *Supplemental Statistical Analysis Plan 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.

13. Amgen GmbH 2017c. *Zusatzanalysen Studie 20120360*. Data on file.
14. Amgen GmbH 2017d. *Zusatztabellen*. Data on file.
15. 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.
16. Arbor Research Collaborative for Health 2017. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Practice Study Website*. Verfügbar unter: <http://www.dopps.org/>, abgerufen am: 27.04.2017.
17. Ball A. M., Gillen D. L., Sherrard D. et al. 2002. *Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients*. Journal of the American Medical Association 288 (23), S. 3014–3018.
18. Bas H. 2009. *Sekundärer Hyperparathyreoidismus: erweiterte Therapieoptionen mit Kalzिमimetika: 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.
19. Beaubrun A. C., Kilpatrick R. D., Freburger J. K. et al. 2013. *Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients*. Journal of the American Society of Nephrology 24 (9), S. 1461–1469.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.*
26. 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.*
27. Bloechl-Daum B., Deuson R. R., Mavros P. et al. 2006. *Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment.* *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 24 (27), S. 4472–4478.*
28. 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.
29. Bro S. und Olgaard K. 1997. *Effects of excess PTH on nonclassical target organs.* *American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 30 (5), S. 606–620.*
30. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).* Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 20.04.2017.
31. Cascorbi I. 2012. *Drug interactions - principles, examples and clinical consequences.* *Deutsches Ärzteblatt international 109 (33-34), S. 546-55; quiz 556.*
32. 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.*
33. Chassany O., Marquis P., Scherrer B. et al. 1999. *Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders.* *Gut : An International Journal of Gastroenterology and Hepatology 44 (4), S. 527–533.*
34. 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.*
35. 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.*
36. Chow S. K. Y. und Tam B. M. L. 2014. *Is the kidney disease quality of life-36 (KDQOL-36) a valid instrument for Chinese dialysis patients? BMC Nephrology 15 (199), S. 1–7.*

37. ClinicalTrials.gov 2010. *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers: NCT01134549 / KAI-4169-001*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134549>, abgerufen am: 13.03.2017.
38. ClinicalTrials.gov 2011. *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01134562 / KAI-4169-002*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134562>, abgerufen am: 13.03.2017.
39. ClinicalTrials.gov 2015a. *20120230: Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism (SHPT) in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: NCT01788046 / 20120230 KAI-4169-007 2012-002806-31*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788046>, abgerufen am: 13.03.2017.
40. ClinicalTrials.gov 2015b. *20120231: Single-arm Extension Study of AMG 416 in the Treatment of SHPT in CKD Subjects on HD: NCT01785875 / 20120231 KAI-4169-008 2012-002808-41*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785875>, abgerufen am: 13.03.2017.
41. ClinicalTrials.gov 2015c. *Assess Impact on Calcium Levels When Hemodialysis Subjects With SHPT Switch From Cinacalcet HCl to AMG 416: NCT01932970 / 20120359 2013-000964-28 KAI-4169*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932970>, abgerufen am: 13.03.2017.
42. ClinicalTrials.gov 2015d. *Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 416 (Also Known as KAI-4169) in Patients With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01576146 / KAI-4169-005-01 (aka 20120334)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576146>, abgerufen am: 13.03.2017.
43. ClinicalTrials.gov 2015e. *Safety, Tolerability and Efficacy of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01254565 / KAI-4169-003*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254565>, abgerufen am: 13.03.2017.
44. ClinicalTrials.gov 2015f. *Study of KAI-4169 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Subjects: NCT01414114 / KAI-4169-005*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414114>, abgerufen am: 13.03.2017.
45. ClinicalTrials.gov 2016. *20120229: Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism (SHPT) in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: NCT01785849 / 20120229 KAI-4169-006 2012-002805-23*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785849>, abgerufen am: 13.03.2017.
46. ClinicalTrials.gov 2017a. *A Single-dose Study in Paediatric Subjects Aged 2 to Less Than 18 Years With (sHPT) Receiving Haemodialysis: NCT02833857 / 20140336 2015-005051-28*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833857>, abgerufen am: 13.03.2017.

47. ClinicalTrials.gov 2017b. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [¹⁴C]AMG 416 in Patients With End Stage Renal Disease Receiving Dialysis: NCT02054572 / 20130147*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054572>, abgerufen am: 13.03.2017.
48. ClinicalTrials.gov 2017c. *Studienregistereintrag 20120360 (NCT01896232): Head-to-Head Study of Etelcalcetide (AMG 416) and Cinacalcet*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896232>, abgerufen am: 13.03.2017.
49. ClinicalTrials.gov 2017d. *To Assess the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of SHPT in Subjects With CKD on Hemodialysis: NCT02102204 / 20130213 2013-004136-30 KAI-4169*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102204>, abgerufen am: 13.03.2017.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Decker G. M., DeMeyer E. S. und Kisko D. L. 2006. *Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy*. The Journal of Supportive Oncology 4 (1), S. 35–41, 52.
54. 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.
55. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 0000a. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: 2012-002808-41 / 20120231(KAI-4169-008)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002808-41, abgerufen am: 13.03.2017.
56. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2016. *Clinical trial results: 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*. Verfügbar

unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000192-33/results>,
abgerufen am: 21.04.2017.

57. EU-Clinical Trials Register (EUCTR) 0000b. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: 2013-004136-30 / 20130213*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004136-30, abgerufen am: 13.03.2017.
58. EU-Clinical Trials Register (EUCTR) 0000c. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease: 2012-002805-23 / 20120229(KAI-4169-006)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002805-23, abgerufen am: 13.03.2017.
59. EU-Clinical Trials Register (EUCTR) 0000d. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease: 2012-002806-31 / 20120230(KAI-4169-007)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002806-31, abgerufen am: 13.03.2017.
60. EU-Clinical Trials Register (EUCTR) 0000e. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Etelcalcetide (AMG 416) in Paediatric Subjects Aged 2 to less than 18 Years with Hyperparathyroidism (sHPT) Receiving Maintenance Haemodialysis: 2015-005051-28 / 20140336*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005051-28, abgerufen am: 13.03.2017.
61. EU-Clinical Trials Register (EUCTR) 0000f. *Studienregistereintrag 20120360 (EUDRACT: 2013-000192-33): 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*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000192-33, abgerufen am: 13.03.2017.
62. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. EMA/CHMP/292464/2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf, abgerufen am: 21.04.2017.
63. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *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.

64. Evenepoel P. 2008. *Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges*. *Kidney International* 74 (3), S. 265–275.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-133 Etelcalcetide zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus 2015-B-133*. Data on file.
70. 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. März 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.04.2017.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 135b und 136 Abs. 1 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse/QSD-RL*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/45/>, abgerufen am: 25.04.2017.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *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.

73. 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.
74. 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.
75. Inker L. A., Astor B. C., Fox C. H. et al. 2014. *KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD*. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 63 (5), S. 713–735.
76. 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.
77. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a. *A study of AMG 416 in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: EUCTR2012-002805-23-HU*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002805-23-HU>, abgerufen am: 13.03.2017.
78. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b. *A study of AMG 416 in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: EUCTR2012-002806-31-BE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002806-31-BE>, abgerufen am: 13.03.2017.
79. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015a. *A study of AMG 416 in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: EUCTR2013-004136-30-SE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004136-30-SE>, abgerufen am: 13.03.2017.
80. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015b. *Assess Impact on Calcium Levels When Hemodialysis Subjects With SHPT Switch From Cinacalcet HCl to AMG 416: NCT01932970*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932970>, abgerufen am: 13.03.2017.
81. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015c. *Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 416 (Also Known as KAI-4169) in Patients*

- With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01576146.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576146>, abgerufen am:
13.03.2017.
82. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015d. *Safety, Tolerability and Efficacy of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01254565.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254565>, abgerufen am:
13.03.2017.
83. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015e. *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers: NCT01134549.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134549>, abgerufen am:
13.03.2017.
84. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015f. *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism: NCT01134562.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134562>, abgerufen am:
13.03.2017.
85. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015g. *Studienregistereintrag 20120360 (EUDRACT: 2013-000192-33): 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.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000192-33-PT>,
abgerufen am: 13.03.2017.
86. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015h. *Study of KAI-4169 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Subjects: NCT01414114.*
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414114>,
abgerufen am: 13.03.2017.
87. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016a. *A study of AMG 416 in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: EUCTR2012-002808-41-HU.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002808-41-HU>,
abgerufen am: 13.03.2017.
88. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016b. *ONO-5163 Phase I/II study: JPRN-JapicCTI-121978.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121978>, abgerufen
am: 13.03.2017.
89. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016c. *ONO-5163 Phase III long-term study: JPRN-JapicCTI-142665.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142665>, abgerufen
am: 13.03.2017.

90. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016d. *ONO-5163 Phase III study: JPRN-JapicCTI-142664*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142664>, abgerufen am: 13.03.2017.
91. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016e. *Study to Evaluate the Safety and action of Etelcalcetide (AMG 416) in Paediatric Subjects Aged 2 to less than 18 Years with Secondary Hyperparathyroidism (sHPT) Receiving Maintenance Haemodialysis: EUCTR2015-005051-28-BE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005051-28-BE>, abgerufen am: 13.03.2017.
92. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [14C]AMG 416 in Patients With End Stage Renal Disease Receiving Dialysis: NCT02054572*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054572>, abgerufen am: 13.03.2017.
93. 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.
94. Ishani A., Liu J., Wetmore J. B. et al. 2015. *Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10 (1), S. 90–97.
95. 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.
96. 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.
97. KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. 2011. *KfH-aspekte: Lebensqualität an der Dialyse*. Das Patienten-Magazin. Verfügbar unter: https://static.kfh.de/downloads/aspekte/KfH-Aspekte_1-2011.pdf, abgerufen am: 25.04.2017.
98. 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.
99. 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.

100. Kovacevic B., Ignjatovic M., Zivaljevic V. et al. 2012. *Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism*. *Langenbeck's Archives of Surgery* 397 (3), S. 413–420.
101. Lafrance J.-P., Cardinal H., Leblanc M. et al. 2013. *Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends*. *BMC Nephrology* 14 (100), S. 1–9.
102. Lin Z.-Z., Wang J.-J., Chung C.-R. et al. 2014. *Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National Cohort Study*. *Bone* 64 (Keine Angabe), S. 235–239.
103. 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.
104. Lindley C. M., Hirsch J. D., O'Neill C. V. et al. 1992. *Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis*. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 1 (5), S. 331–340.
105. 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.
106. Malluche H. H., Monier-Faugere M.-C., Wang G. et al. 2008. *An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. *Clinical Nephrology* 69 (4), S. 269–278.
107. Mapes D. L., Lopes A. A., Satayathum S. et al. 2003. *Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. *Kidney International* 64 (1), S. 339–349.
108. Maravic M., Ostertag A., Torres P. U. et al. 2014. *Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients*. *Osteoporosis International : A Journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 25 (1), S. 159–165.
109. Martin A. R., Pearson J. D., Cai B. et al. 2003. *Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall*. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 11 (8), S. 522–527.
110. 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.

111. 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.
112. Mittalhenkle A., Gillen D. L. und Stehman-Breen C. O. 2004. *Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population*. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 44 (4), S. 672–679.
113. Moe S. M. 2001. *Current issues in the management of secondary hyperparathyroidism and bone disease*. Peritoneal Dialysis International : Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 21 Suppl 3 (Supl. 3), S. 241–246.
114. Moe S. M., Cunningham J., Bommer J. et al. 2005. *Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl*. Nephrology Dialysis Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 20 (10), S. 2186–2193.
115. 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.
116. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S. e1-37.
117. 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.
118. Nickolas T. L., McMahon D. J. und Shane E. 2006. *Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States*. Journal of the American Society of Nephrology 17 (11), S. 3223–3232.
119. 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.
120. 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.

121. Patrick D. L., Drossman D. A., Frederick I. O. et al. 1998. *Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure*. *Digestive Diseases and Sciences* 43 (2), S. 400–411.
122. PharmNet.Bund 0000a. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: 2013-004136-30*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.03.2017.
123. PharmNet.Bund 0000b. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: 2012-002805-23*. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von AMG 416 zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.03.2017.
124. PharmNet.Bund 0000c. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis: 2012-002806-31*. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von AMG 416 zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.03.2017.
125. PharmNet.Bund 0000d. *Studienregistereintrag 20120360 (EUDRACT: 2013-000192-33): 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*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 13.03.2017.
126. Poon M., Dennis K., DeAngelis C. et al. 2015. *Symptom clusters of gastrointestinal cancer patients undergoing radiotherapy using the Functional Living Index-Emesis (FLIE) quality-of-life tool*. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23 (9), S. 2589–2598.
127. Porter R. und Gyawali C. 2010. *Nausea and Vomiting*. Verfügbar unter: <http://patients.gi.org/topics/nausea-and-vomiting/>, abgerufen am: 25.04.2017.
128. RAND Corporation 1997. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring*. Verfügbar unter: http://www.rand.org/health/surveys_tools/kdqol.html, abgerufen am: 21.04.2017.

129. RAND Corporation 2017. *KDQOL Frequently Asked Questions: Administering the KDQOL*. Verfügbar unter: http://www.rand.org/health/surveys_tools/kdqol/faq.html#, abgerufen am: 24.05.2017.
130. RAND Corporation und University of Arizona 2000. *Kidney Disease and Quality of Life™ Instrument (KDQOL™-36)*. Verfügbar unter: http://www.rand.org/health/surveys_tools/kdqol.html, abgerufen am: 21.04.2017.
131. Reams B. D., Druzniowski 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.
132. Ricardo A. C., Hacker E., Lora C. M. et al. 2013. *Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36™) US Spanish and English Versions in a Cohort of Hispanics with Chronic Kidney Disease*. Ethnicity & Disease 23 (2), S. 202–209.
133. 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.
134. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics 1 (2), S. 100–107.
135. Shroff R. C., McNair R., Skepper J. N. et al. 2010. *Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification*. Journal of the American Society of Nephrology 21 (1), S. 103–112.
136. Slatopolsky E., Brown A. und Dusso A. 1999. *Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. Kidney International 56 (Suppl. 73), S. S-14 - S-19.
137. Slatopolsky E., Martin K. und Hruska K. 1980. *Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin*. The American Journal of Physiology 239 (1), S. F1-12.
138. Talley N. J., Young L., Bytzer P. et al. 2001. *Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life*. The American Journal of Gastroenterology 96 (1), S. 71–76.
139. Tentori F., McCullough K., Kilpatrick R. D. et al. 2014. *High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients*. Kidney International 85 (1), S. 166–173.
140. 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.
141. Twycross R. 2004. *Anorexia, cachexia, nausea and vomiting*. Medicine 32 (4), S. 9–13.
142. Uhlig K., Berns J. S., Kestenbaum B. et al. 2010. *KDOQI US 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. 773–799.
143. 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.
144. United States Renal Data System (USRDS) 2016. *2016 USRDS Annual Data Report Volume 2: End-Stage Renal Disease (ESRD) in the United States: Chapter 9: Cardiovascular Disease in Patients With ESRD*. Verfügbar unter: <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>, abgerufen am: 25.04.2017.
145. Veerappan I., Arvind R. M. und Ilayabharthi V. 2012. *Predictors of quality of life of hemodialysis patients in India*. Indian Journal of Nephrology 22 (1), S. 18–25.
146. Walton M. K., Powers, John H 3rd, Hobart J. et al. 2015. *Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment - Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force*. Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18 (6), S. 741–752.
147. Wetmore J. B., Liu J., Do T. P. et al. 2016. *Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 31 (1), S. 103–111.
148. 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.
149. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
150. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-55: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.03.2017 | |
| Zeitsegment | 1988 bis 2017 Woche 9 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp hyperparathyroidism/ | 24207 |
| 2 | exp chronic kidney disease/ | 59637 |
| 3 | exp kidney failure/ | 250842 |
| 4 | exp parathyroid hormone/ | 42394 |
| 5 | exp parathyroid disease/ | 36114 |
| 6 | exp renal replacement therapy/ | 140486 |
| 7 | exp metabolic bone disease/ | 132695 |
| 8 | exp hypocalcemia/ | 16176 |
| 9 | (hyperpara* or SHPT or HPT or kidney disease* or CKD* or h?emodial* or parath* or PTH or hypocalc* or "bone and mineral disease*" or metaboli* or endocr* or hormon*).af. | 3294582 |
| 10 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 3512646 |
| 11 | placebo.mp. | 343934 |
| 12 | random*.tw. | 1129608 |
| 13 | double-blind*.tw. | 153732 |
| 14 | 11 or 12 or 13 | 1317255 |
| 15 | exp calcimimetic agent/ | 861 |
| 16 | exp etelcalcetide/ | 30 |
| 17 | (etelcalcetid* or parsabiv or 1262780-97-1 or 1262780 97 1 or 60ME133FJB or amg-416* or amg 416* or amg416* or kai-4169 or kai 4169 or kai4169 or ono-5163 or ono 5163 or ono5163 or velcalcetid* or telcalcetid*).af. | 54 |

Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.03.2017 | |
| Zeitsegment | 1988 bis 2017 Woche 9 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 18 | 15 or 16 or 17 | 903 |
| 19 | 10 and 14 and 18 | 154 |
| 20 | remove duplicates from 19 | 152 |

Tabelle 4-56: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.03.2017 | |
| Zeitsegment | 1946 bis jetzt | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp hyperparathyroidism/ | 22244 |
| 2 | exp renal insufficiency/ | 146234 |
| 3 | exp parathyroid hormone/ | 27201 |
| 4 | exp parathyroid diseases/ | 31996 |
| 5 | exp renal replacement therapy/ | 184105 |
| 6 | exp bone diseases, metabolic/ | 69363 |
| 7 | exp hypocalcemia/ | 8944 |
| 8 | (hyperpara* or SHPT or HPT or kidney disease* or CKD* or h?emodial* or parath* or PTH or hypocalc* or "bone and mineral disease*" or metaboli* or endocr* or hormon*).af. | 6049745 |
| 9 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 6221104 |
| 10 | placebo.mp. | 190042 |
| 11 | randomized.mp. | 707646 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. | 448921 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 764125 |
| 14 | exp calcimimetic agent/ | 831 |
| 15 | (etelcalcetid* or parsabiv or 1262780-97-1 or 1262780 97 1 or 60ME133FJB or amg-416* or amg 416* or amg416* or kai-4169 or kai 4169 or kai4169 or ono-5163 or ono 5163 or ono5163 or velcalcetid* or telcalcetid*).af. | 22 |
| 16 | 14 or 15 | 849 |
| 17 | 9 and 13 and 16 | 168 |
| 18 | remove duplicates from 17 | 153 |

Tabelle 4-57: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.03.2017 | |
| Zeitsegment | 1991 bis Januar 2017 | |
| Suchfilter | keiner | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp hyperparathyroidism/ | 446 |
| 2 | exp renal insufficiency/ | 5182 |
| 3 | exp parathyroid hormone/ | 1265 |
| 4 | exp parathyroid diseases/ | 515 |
| 5 | exp kidney failure, chronic/ | 3365 |
| 6 | exp kidney diseases/ | 10148 |
| 7 | exp renal replacement therapy/ | 7895 |
| 8 | exp bone diseases, metabolic/ | 3318 |
| 9 | exp hypocalcemia/ | 110 |
| 10 | (hyperpara* or SHPT or HPT or kidney disease* or CKD* or h?emodial* or parath* or PTH or hypocalc* or "bone and mineral disease*" or metaboli* or endocr* or hormon*).af. | 92979 |
| 11 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 102140 |
| 12 | exp calcimimetic agent/ | 19 |
| 13 | (etelcalcetid* or parsabiv or 1262780-97-1 or 1262780 97 1 or 60ME133FJB or amg-416* or amg 416* or amg416* or kai-4169 or kai 4169 or kai4169 or ono-5163 or ono 5163 or ono5163 or velcalcetid* or telcalcetid*).af. | 7 |
| 14 | 12 or 13 | 26 |
| 15 | 11 and 14 | 26 |
| 16 | remove duplicates from 15 | 25 |

Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Database of Systematic Reviews | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.03.2017 | |
| Zeitsegment | 2005 bis 22. Februar 2017 | |
| Suchfilter | keiner | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (hyperpara* or SHPT or HPT or kidney disease* or CKD* or h?emodial* or parath* or PTH or hypocalc* or "bone and mineral disease*" or metaboli* or endocr* or hormon*).af. | 4265 |
| 2 | (calcimimetic agent or etelcalcetid* or parsabiv or 1262780-97-1 or 1262780 97 1 or 60ME133FJB or amg-416* or amg 416* or amg416* or kai-4169 or kai 4169 or kai4169 or ono-5163 or ono 5163 or ono5163 or velcalcetid* or telcalcetid*).af. | 1 |
| 3 | 1 and 2 | 1 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 13.03.2017 |
| Suchstrategie | etelcalcetide OR parsabiv OR AMG-416 OR "AMG 416" OR AMG416 OR kai-4169 OR "kai 4169" OR kai4169 OR ono-5163 OR "ono 5163" OR ono5163 OR velcalcetide OR telcalcetide |
| Treffer | 13 |

Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP Search Portal der WHO |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 13.03.2017 |
| Suchstrategie | etelcalcetide OR parsabiv OR AMG-416 OR "AMG 416" OR AMG416 OR kai-4169 OR "kai 4169" OR kai4169 OR ono-5163 OR "ono 5163" OR ono5163 OR velcalcetide OR telcalcetide |
| Treffer | 16 |

Tabelle 4-61: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu |
| Datum der Suche | 13.03.2017 |
| Suchstrategie | etelcalcetide OR parsabiv OR AMG-416 OR "AMG 416" OR AMG416 OR kai-4169 OR "kai 4169" OR kai4169 OR ono-5163 OR "ono 5163" OR ono5163 OR velcalcetide OR telcalcetide |
| Treffer | 6 |

Tabelle 4-62: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

| | |
|--|--|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 13.03.2017 |
| Suchstrategie (1) | ?telcalcetid? [Active substance] ODER ?AMG?416? [Active substance] ODER ?kai?4169? [Active substance] ODER ?ono?5163? [Active substance] ODER ?telcalcetid? [Product name/code] ODER ?AMG?416? [Product name/code] ODER ?kai?4169? [Product name/code] ODER ?ono?5163? [Product name/code] |
| Treffer | 4 |
| Suchstrategie (2) | ?telcalcetid? [Title] ODER ?AMG?416? [Title] ODER ?kai?4169? [Title] ODER ?ono?5163? [Title] ODER ?telcalcetid? [Textfelder] ODER ?AMG?416? [Textfelder] ODER ?kai?4169? [Textfelder] ODER ?ono?5163? [Textfelder] |
| Treffer | 0 |
| Suchstrategie (3) | ?velcalcetid? [Active substance] ODER ?telcalcetid? [Active substance] ODER ?velcalcetid? [Product name/code] ODER ?telcalcetid? [Product name/code] ODER ?velcalcetid? [Title] ODER ?telcalcetid? [Title] ODER ?velcalcetid? [Textfelder] ODER ?telcalcetid? [Textfelder] |
| Treffer | 1 |
| Treffer (1-3)^a | 4 |
| ^a : Nach Ausschluss der Duplikate | |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde ein Dokument im Volltext gesichtet, das als relevant befunden wurde. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| # | Studienbezeichnung | Referenz | Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund |
|----|---|---|--|
| 1 | JPRN-JapicCTI-121978, ONO-5163 | (ICTRP 2016b) | A3 |
| 2 | JPRN-JapicCTI-142664, ONO-5163 | (ICTRP 2016d) | A3 |
| 3 | JPRN-JapicCTI-142665, ONO-5163 | (ICTRP 2016c) | A6 |
| 4 | NCT01134549, KAI-4169-001 | (ClinicalTrials.gov 2010; ICTRP 2015e) | A1 |
| 5 | NCT01134562, KAI-4169-002 | (ClinicalTrials.gov 2011; ICTRP 2015f) | A3 |
| 6 | NCT01254565, KAI-4169-003 | (ClinicalTrials.gov 2015e; ICTRP 2015d) | A3 |
| 7 | NCT01414114, KAI-4769-005 | (ClinicalTrials.gov 2015f; ICTRP 2015h) | A6 |
| 8 | NCT01576146, KAI-4169-005-01, 20120334 | (ClinicalTrials.gov 2015d; ICTRP 2015c) | A6 |
| 9 | NCT01785849, 2012-002805-23, KAI-4169-006, 20120229 | (ClinicalTrials.gov 2016; EUCTR 0000c; ICTRP 2014a; PharmNet.Bund 0000b) | A3 |
| 10 | NCT01785875, 2012-002808-41, KAI-4169-008, 20120231 | (ClinicalTrials.gov 2015b; EUCTR 0000a; ICTRP 2016a) | A6 |
| 11 | NCT01788046, 2012-002806-31, KAI-4169-007, 20120230 | (ClinicalTrials.gov 2015a; EUCTR 0000d; ICTRP 2014b; PharmNet.Bund 0000c) | A3 |
| 12 | NCT01932970, 2013-000964-28, KAI-4169, 20120359 | (ClinicalTrials.gov 2015c; ICTRP 2015b) | A6 |
| 13 | NCT02054572, 20130147 | (ClinicalTrials.gov 2017b; ICTRP 2017) | A6 |
| 14 | NCT02102204, 2013-004136-30, KAI-4169, 20130213 | (ClinicalTrials.gov 2017d; EUCTR 0000b; ICTRP 2015a; PharmNet.Bund 0000a) | A6 |
| 15 | NCT02833857, 2015-005051-28, 20140336 | (ClinicalTrials.gov 2017a; EUCTR 0000e; ICTRP 2016e) | A3 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120360

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Gegenstand der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös angewendetem AMG 416 (Etelcalcetid) im Vergleich zu oral angewendetem Cinacalcet für die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.</p> <p><u>Statistische Hypothesen:</u></p> <p>Die Behandlung mit AMG 416 (Etelcalcetid-Behandlung) ist der Cinacalcet-Behandlung in Bezug auf den Anteil der Patienten, die eine Reduktion des Parathormon-Serumspiegels (PTH-Serumspiegel) um mehr als 30 % gegenüber Baseline erreichen, nicht unterlegen.</p> <p>Die Behandlung mit AMG 416 (Etelcalcetid-Behandlung) ist gegenüber einer Cinacalcet-Behandlung in folgenden Punkten überlegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PTH-Serumspiegels mehr als 50 % gegenüber der Baseline • den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PTH-Serumspiegels mehr als 30 % gegenüber der Baseline • die durchschnittliche Anzahl der Tage, an denen der Patient Übelkeit verspürte oder sich erbrechen musste. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele, Phase III, Doppel-Dummy-, Dosistitration-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen sowie einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Studienarme AMG 416 (Etelcalcetid) oder Cinacalcet. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Ursprüngliches Studienprotokoll vom 28.01.2013</p> <p>Kein Patient wurde auf Grundlage des ursprünglichen Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt gab es drei Amendments des Protokolls und ein Amendment des statistischen Analyseplans.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>Amendment 1 des Studienprotokolls vom 04.03.2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einleitung der AMG 416 (Etelcalcetid)-Anwendung wurde von Montag bis Freitag erlaubt (anstatt nur am Mittwoch oder Donnerstag). • Eine Anpassung der Behandlung mit Vitamin D-Präparaten zur Behandlung von möglicherweise auftretenden Hypokalzämien wurde erlaubt. • Es wurde eine Empfehlung zur sequentiellen Behandlung von möglicherweise auftretenden Hypokalzämien zur Verfügung gestellt. • Klarstellung der Formulierung, um den richtigen Administrationsweg für AMG 416 sicherzustellen: AMG 416 soll nicht subkutan oder mit anderen intravenös zu gebenden Medikationen gleichzeitig angewendet werden. Die Administration soll ausschließlich intravenös erfolgen. • Änderung des Parathormons Assays und Testung in Serum anstatt Plasma, um konsistent mit früheren AMG 416 Studien zu bleiben. <p>(2 Patienten wurden zwischen Amendment 1 und 2 eingeschlossen)</p> <p>Amendment 2 des Studienprotokolls vom 30.08.2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien, um den Einschluss in die Studie zu erleichtern. • Anpassung der Angaben der Verhütungsanweisungen für Männer. • Die Formulierung zur Analyse des primären Endpunkts gemäß Kommentaren der Zulassungsbehörde bezüglich der Analyse des primären Endpunkts wurde präziser gefasst: <ul style="list-style-type: none"> ○ Text wurde geändert von: <ul style="list-style-type: none"> „Eine Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode mit Adjustierung gemäß den beiden bei Randomisierung eingesetzten Stratifizierungs-Faktoren, wird verwendet, um die AMG 416 und Cinacalcet-behandelten Patienten, die eine mehr als 30 prozentige Reduktion gegenüber der Baseline des vor der Dialyse gemessenen Serum-PTH während der Wirksamkeitsbewertungsphase erreichen, zu vergleichen. Für die primäre Analyse werden Patienten, für die keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorliegen, behandelt, als würden sie den primären Endpunkt nicht erreichen (Non-Responder Imputation)“, zu: „Eine Mantel-Haenszel (M-H) Methode mit Adjustierung gemäß den beiden bei Randomisierung eingesetzten Stratifizierungs-Faktoren, wird verwendet, um das zweiseitige 95 %-KI für den Unterschied zwischen den AMG 416 und Cinacalcet-behandelten Patienten, die eine mehr als 30 prozentige Reduktion gegenüber der Baseline des vor der jeweiligen Dialyse gemessenen Serum-PTH während der Wirksamkeitsbewertungsphase erreichen, zu berechnen. Für die primäre Analyse wurde eine Imputation mit der nicht-Unterlegenheits (non-inferiority) Null-Methode bei Patienten angewandt, für die keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlagen.“. • Anpassung der Stratifizierung hinsichtlich der Regionen (Nordamerikanische Länder und nicht-nordamerikanische Länder). • Aktualisierung der Sprache für die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Änderung des Einschlusskriteriums von zwei aufeinanderfolgenden Messungen der PTH-Konzentrationen > 600 pg/ml auf eine Messung der |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>PTH-Konzentrationen > 500 pg/ml. Diese Änderung wurde eingeführt, um den Einschluss in die Studie zu erleichtern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien um Änderungen (bis zu 50 %) der Maximaldosis der im Protokoll spezifizierten Begleitmedikationen zu erlauben (Vitamin D, Calcium-Supplemente und Phosphatbinder). <p>(681 Patienten wurden zwischen Amendment 2 und 3 eingeschlossen)</p> <p>Amendment 3 des Studienprotokolls vom 17.10.2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PTH-Spiegels um mehr als 30 % gegenüber der Baseline. • Repriorisierung der sequenziellen statistischen Untersuchung der sekundären Endpunkte, basierend auf den Ergebnissen der kurz vor dem Amendment 3 abgeschlossenen placebokontrollierten AMG 416 (Etelcalcetid) Phase III Studien 20120229 und 20120230. <p>(Einschluss von Patienten in die Studie war bis zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen)</p> <p>Amendment des statistischen Analyseplans am 20.10.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim explorativem Endpunkt „Erreichen eines durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels < 300 pg/ml innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase“ wurde das Vergleichsniveau von „kleiner als (<)“ auf „kleiner als oder gleich (≤)“ angepasst, um den Endpunkten der pivotalen Phase III Studien 20120229 und 20120230 zu entsprechen. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat eine Einverständniserklärung erteilt. • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. • Patientinnen mussten bereitwillig eine hocheffektive Verhütungsmethode während der Studie und bis 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation anwenden (Ausnahmen: Patientin befand sich in der Postmenopause oder war chirurgisch sterilisiert). • 3-mal wöchentliche Erhaltungs-Hämodialysetherapie für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor dem Screening mit einer geeigneten Hämodialysetherapie gemessen anhand eines $Kt / V \geq 1,2$ oder einem Harnsäure-Reduktions-Verhältnis (urea reduction ratio, URR) ≥ 65 % innerhalb von 4 Wochen vor den Screening Labortests. • Dialysat-Calcium-Konzentration $\geq 2,5$ mEq/l, die für mindestens 4 Wochen vor den Screening-Laboruntersuchungen stabil sein musste und notwendige Einhaltung von $\geq 2,5$ mEq/l für die Dauer der Studie. • Das Vorliegen eines sHPT mit > 500 pg/ml-Serum-PTH, festgestellt durch ein Zentrallaborscreening innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung. <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten, die aktives Vitamin D erhielten, durfte die maximale Änderung der Vitamin D Dosis innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening 50 % nicht überschreiten und musste während der Randomisierung stabil bleiben und es musste zu erwarten sein, dass sie während der gesamten Studiendauer stabil sein wird, mit Ausnahme von Anpassungen, die gemäß Studienprotokoll erlaubt waren. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Eine albuminkorrigierte Calcium-Konzentration (cCa) von $\geq 8,3$ mg/dl vor der Dialyse innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung in die Studie. • Bei Patienten, die Calcium-Supplemente erhielten, durfte die maximale Änderung der Calcium-Supplement-Dosis innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening 50 % nicht überschreiten und musste während der Randomisierung stabil sein. • Bei Patienten, die Phosphatbinder erhielten, durfte die maximale Änderung der Phosphatbinder-Dosis innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening 50 % nicht überschreiten, während der Randomisierung stabil bleiben und es musste zu erwarten sein, dass sie während der gesamten Studiendauer stabil sein wird. Ausgenommen davon waren vorgesehene Anpassungen gemäß des Studienprotokolls. Es wurde empfohlen, dass die Phosphatbinder-Dosis während der gesamten Studie stabil sein sollte. Eine Anpassung der Phosphatbinder-Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes entsprechend der Routineuntersuchungen im Rahmen der Dialyse und konnte in folgendem Rahmen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Falls zwei aufeinanderfolgende lokale vor der Dialyse gemessene Serum-Phosphatwerte $> 5,5$ mg/dl betragen und nicht auf eine diätische Anpassung nach Beratung ansprechen, durfte die Phosphatbinder-Dosis erhöht werden. ○ Falls zwei aufeinanderfolgende lokale vor der Dialyse gemessene Serum-Phosphatwerte $< 3,0$ mg/dl betragen, durfte die Phosphatbinder-Dosis verringert werden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die an einer aktiven Test-Behandlung in einer Studie für ein Arzneimittel oder Medizinprodukt vor weniger als 30 Tagen teilgenommen haben. • Das Erhalten einer anderen experimentellen Prozedur während der Teilnahme an der Studie. • Patienten, die AMG 416 (Etelcalcetid, auch bekannt als KAI-4169) in einer anderen klinischen Studie erhalten haben. • Patienten, die während der 3 Monate vor der ersten Laborkontrolle im Rahmen des Screenings Cinacalcet erhalten haben. • Patienten mit einer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Cinacalcet, AMG 416 (Etelcalcetid) oder einen Inhaltsstoff der Studienmedikation. • Patient wurde bereits vorher in diese Studie randomisiert. • Voraussichtliche oder geplante Parathyreoidektomie während der Studie. • PTX innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation. • Voraussichtliche oder geplante Nierentransplantation während der Studie. • Instabiler Gesundheitszustand basierend auf der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und Labortests oder anderweitig instabil gemäß Einschätzung des Prüfarztes. • Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre (Ausnahmen: bei Hautmalignität war nur Melanom ausgeschlossen. Darüber hinaus war ein Zervixkarzinom in situ kein Ausschlussgrund). • Schwangere oder stillende Frauen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit symptomatischer ventrikulärer Arrhythmie oder Torsades de pointes in der Vorgeschichte. • Patienten mit Myokardinfarkten, Koronarangioplastie oder koronaren arteriellen Bypass Grafts in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. • Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen in klinischen Untersuchungen vor Beginn der Studie oder Labortestabweichungen in der Screening-Periode vor Randomisierung gemäß Einschätzung des Prüfarztes, inklusive, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Albumin < 3,0 g/dl ○ Serum-Magnesium < 1,5 mg/dl ○ Serum-Transaminasen (Alanin-Transaminase (ALT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)) > 2,5-fache der oberen Normgrenze zum Screening. • Wenn absehbar war, dass der Patient nicht verfügbar sein wird, um alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten oder Prozeduren zu absolvieren und/oder die Studienprozeduren nach bestem Wissen des Patienten und des Prüfarztes durchzuführen. • Vorgeschichte oder Anzeichen einer anderen klinisch signifikanten Befindlichkeitsstörung, Verfassung oder Erkrankung (mit Ausnahme der oben beschriebenen), die nach Ansicht des Prüfarztes (oder Amgen-Arzt, falls dessen Meinung hinzugezogen wurde) für die Sicherheit des Patienten ein Risiko darstellten, oder die Studienbewertung, –prozeduren oder –abschluss störend beeinflussen würde. Dies beinhaltet Patienten, die in der Vergangenheit Cinacalcet erhalten haben und die nach Einschätzung des Studienarztes nicht für eine weitere Cinacalcet-Therapie geeignet sind. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 164 Studienzentren in folgenden Ländern durchgeführt: Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und USA. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Screening</p> <p>Insgesamt wurden 1.006 Patienten für den Einschluss in die Studie untersucht. 323 erfüllten die Einschlusskriterien der Studie nicht und wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Randomisierung und Zuteilung der Medikation:</p> <p>683 Patienten wurden zentral randomisiert in einem 1:1 Verhältnis einem von zwei Studienarmen verdeckt zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Einnahme von Cinacalcet-Tabletten plus 3-mal wöchentliche i.v.-Placebo-Injektion (343 Patienten). • 3-mal wöchentliche i.v.-AMG 416 (Etelcalcetid)-Injektion plus tägliche Einnahme von Placebo-Tabletten (340 Patienten). <p>Die Einnahme der jeweils zugeteilten Studienmedikation erfolgte über 26 Wochen.</p> <p>Dosistitutionsphase:</p> <p>Die Dosistitration in der 16-wöchigen Dosistitutionsphase wurde zunächst in einem 4 Wochen Abstand, basierend auf den PTH- und cCA-Werten vor Dialyse in der entsprechenden Vorwoche durchgeführt. Die Titration konnte</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|--|-------------|-----------------------------|--|-----------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| | | <p>automatisiert durch das Interactive Voice/Web Response System (IXRS) unter Einhaltung der Verblindung zu Woche 5, 9, 13 und 17 erfolgen. Die Prüfarzte waren verblindet gegenüber den durch das Zentrallabor gemessenen PTH-Konzentrationen, die als Basis für die Titration der Studienmedikation dienten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung passte das IXRS (Erhöhen, Verringern, Unterbrechung) die Studieninterventionen (d.h. sowohl die aktiven, als auch die Placebo Dosierungen) bei einem Patienten an, falls dies notwendig war. Jede Dosisanpassung, die durch den Prüfarzt auf Basis lokal gemessener Laborwerte unabhängig vom IXRS vorgenommen wurde, musste demselben Dosisanpassungsprozess folgen, inklusive der Angabe des jeweiligen Grunds der Dosisanpassung im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF). Sobald ein PTH-Zielwert zwischen ≥ 100 pg/ml und ≤ 300 pg/ml, unter Beibehaltung eines cCA $\geq 8,3$ pg/ml, erreicht wurde, wurde die Studienmedikation konstant beibehalten. Die Anfangsdosis für AMG 416 betrug 5 mg und wurde in 2,5 mg bzw. 5 mg Schritten auf maximal 15 mg 3-mal pro Woche hochtitriert.</p> <p>Die Anfangsdosis für Cinacalcet betrug gem. gültiger Fachinformation 30 mg und wurde unter den gleichen zeitlichen bzw. PTH-Zielwert Vorgaben bis zu maximal 180 mg täglich hochtitriert.</p> <p>Die Titration folgte dem folgendem Muster:</p> <table border="1" data-bbox="632 909 1469 1196"> <thead> <tr> <th data-bbox="632 909 847 987">PTH (pg/ml)</th> <th data-bbox="847 909 1158 987">Dosierung des i.v.-Produkts</th> <th data-bbox="1158 909 1469 987">Dosierung des oral angewendeten Produkts</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="632 987 847 1066">PTH > 450</td> <td data-bbox="847 987 1158 1066">Dosiserhöhung um 5 mg</td> <td data-bbox="1158 987 1469 1066">Dosiserhöhung um 30 mg*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="632 1066 847 1144">300 < PTH \leq 450</td> <td data-bbox="847 1066 1158 1144">Dosiserhöhung um 2,5 mg</td> <td data-bbox="1158 1066 1469 1144">Dosiserhöhung um 30 mg*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="632 1144 847 1196">PTH \leq 300</td> <td data-bbox="847 1144 1158 1196">Dosisbeibehaltung</td> <td data-bbox="1158 1144 1469 1196">Dosisbeibehaltung</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: Im letzten Titrationsschritt wurde beim oral angewendeten Produkt die Dosierung um 60 mg erhöht. Die Dosis wurde von 120 mg auf 180 mg erhöht.</p> <p>Die Dosis wurde nicht erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul data-bbox="632 1391 1453 1704" style="list-style-type: none"> • Patient hat 3 oder mehr i.v.-Gaben innerhalb der vorhergehenden 3 Wochen nicht erhalten. • Innerhalb der vorhergehenden 3 Wochen fand eine Dosisreduktion statt. • Es herrschte ein UE vor, einschließlich symptomatischer Hypokalzämien, welches eine Dosiserhöhung ausschloss. • Vor der Dialyse gemessener Serum-cCa < 8,3 mg/dl in der vorhergehenden Woche. • Vor der Dialyse gemessener Serum-PTH-Spiegel < 300 pg/ml in der vorhergehenden Woche <p>Erhaltungsphase: Die am Ende der Titationsphase erhaltene Dosis wurde dann konstant während der Wirksamkeitsbewertungsphase zwischen Woche 20 und 27 (einschließlich) beibehalten, vorausgesetzt diese wurde toleriert.</p> <p>Dosisreduktion, Unterbrechung und Wiederaufnahme der Studienmedikation</p> | PTH (pg/ml) | Dosierung des i.v.-Produkts | Dosierung des oral angewendeten Produkts | PTH > 450 | Dosiserhöhung um 5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg* | 300 < PTH \leq 450 | Dosiserhöhung um 2,5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg* | PTH \leq 300 | Dosisbeibehaltung | Dosisbeibehaltung |
| PTH (pg/ml) | Dosierung des i.v.-Produkts | Dosierung des oral angewendeten Produkts | | | | | | | | | | | | |
| PTH > 450 | Dosiserhöhung um 5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg* | | | | | | | | | | | | |
| 300 < PTH \leq 450 | Dosiserhöhung um 2,5 mg | Dosiserhöhung um 30 mg* | | | | | | | | | | | | |
| PTH \leq 300 | Dosisbeibehaltung | Dosisbeibehaltung | | | | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Wenn zu jeglichem Zeitpunkt mindestens eines der unten genannten Kriterien erfüllt wurde, wurde die Gabe der Studienmedikation durch den Prüfarzt (unter Zuhilfenahme von IXRS) ausgesetzt. Die Gabe der Studienmedikation durfte nur fortgesetzt werden, wenn alle der unten genannten Kriterien, die zum Aussetzen der Gabe geführt hatten, beigelegt wurden. Die Kriterien lauteten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei aufeinander folgende Bestimmungen des Zentrallabor PTHs bei < 100 pg/ml, • cCa < 7,5 mg/dl, • wenn ein UE nach Ansicht des Prüfarztes zum notwendigen Aussetzen der Studienmedikation geführt hatte. <p>Die Wiederaufnahme der Gabe der Studienmedikation erfolgte in einer niedrigeren Titrationsstufe oder in der Initialdosierung, falls die Unterbrechung länger als 14 Tage andauerte. Wenn die letzte Gabe der niedrigsten Dosierung entsprach, wurde die Dosierung wiederum mit der niedrigsten Dosierung aufgenommen, wenn PTH bei > 300 pg/ml und Serum-cCa vor der Dialyse bei ≥ 8,3 mg/dl lag.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><u>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion um mehr als 30 % des durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase zwischen Woche 20 und 27 (einschließlich) gegenüber der Baseline (nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Cinacalcet). <p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer um mehr als 50 % Reduktion des durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline (Überlegenheit im Vergleich zu Cinacalcet). • Erreichen einer um mehr als 30 % Reduktion des durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline (Überlegenheit im Vergleich zu Cinacalcet). • Durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient in den ersten 8 Wochen an Übelkeit oder an Erbrechen leidet (Überlegenheit im Vergleich zu Cinacalcet). <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des durchschnittlichen Serum-cCa vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline. • Erreichen eines durchschnittlichen Serum-Phosphat-Spiegels vor der Dialyse von ≤ 4,5 mg/dl innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase. • Durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit in den ersten 8 Wochen. • Durchschnittliche Anzahl von Episoden, an denen der Patient in den ersten 8 Wochen an Erbrechen leidet. <p>Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des durchschnittlichen Serum-Phosphat-Spiegels vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline. • Erreichen eines durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels < 300 pg/ml vor der Dialyse innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase. • Änderung des Serum-BSAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase), -CTX (C-terminales Telopeptid) und -FGF-23 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23) von Baseline bis Woche 27. • Durchschnittliche Anzahl von Episoden pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen leidet und durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit in den ersten 16 oder 26 Wochen. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von (zu jedem Zeitpunkt während der Studie): <ul style="list-style-type: none"> ○ cCA < 8,3 mg/dl ○ cCA < 8,0 mg/dl ○ cCA < 7,5 mg/dl ○ Hyperphosphatämie, definiert als Serum-Phosphatspiegel > 5,5 mg/dl ○ Symptomatische Hypokalzämie • Ursache, Frequenz, Schweregrad und Zusammenhang mit therapiebedingten unerwünschten Ereignissen: unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führen, tödliche UE, UE von indikationsspezifischem Interesse. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Es wurde keine Änderung der Studienkriterien, nach Entbindung/Verschließen der Datenbank, vorgenommen.</p> <p>Im Laufe der Studie wurden folgende Änderung vorgenommen (Begründung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersetzen des explorativen Endpunkts „Tartrat-resistente saure Phosphatase-5b (TRAP5b)“ mit dem „C-terminalen Telopeptid (CTX)“ (Ersetzen eines explorativen Laborparameters). • „Erreichen einer > 30 % Abnahme des durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels vor der Dialyse innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase“ wurde neu aufgenommen (Überlegenheit, auf Basis der Ergebnisse der der pivotalen Phase III Studien 20120229 und 20120230). • Repriorisierung der sequenziellen statistischen Untersuchung der sekundären Endpunkte (basierend auf den Ergebnissen der kurz vor dem Amendment 3 abgeschlossenen placebokontrollierten AMG 416 (Etelcalcetid) Phase III Studien 20120229 und 20120230). • Beim explorativem Endpunkt „Erreichen eines durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels < 300 pg/ml vor der Dialyse innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase“ wurde das Vergleichsniveau von „kleiner als (<)“ auf „kleiner als oder gleich (≤)“ angepasst (entspricht den Endpunkten der pivotalen Phase III Studien 20120229 und 20120230). |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die geplante Fallzahl lag bei 600 Patienten (300 Patienten pro Behandlungsarm). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Es wurde eine nicht-Unterlegenheits-Schwelle auf Basis der Daten der EVOLVE Studie (Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) bestimmt. Bei der EVOLVE Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit einer ähnlichen Patientenpopulation wie bei der vorliegenden Studie. Die Raten für die 30 %-PTH-Reduktion von Baseline waren 60 % für den Cinacalcet- und 25 % für den Placeboarm. Das zweiseitige 95% Konfidenzintervall (KI) für den Behandlungsunterschied (Cinacalcet – Placebo) lag bei (31 %, 39 %), die Hälfte des unteren Grenzwertes war 15,5 %. Da 12 % < 15,5 % ist und dies einem klinisch akzeptablen Verlust in Bezug auf den Effekt der Wirksamkeit entspräche, wurden 12 % als nicht-Unterlegenheits-Schwelle für die vorliegende Studie festgesetzt.</p> <p>Es wurde angenommen, dass 60 % der jeweils in die AMG 416 (Etelcalcetid) und Cinacalcet-Gruppen randomisierten Patienten eine > 30 % Reduktion des durchschnittlichen PTHs vor der Dialyse gegenüber der Baseline erreichen würden. Basierend auf dieser Annahme, würden 300 Patienten pro Behandlungsarm eine Power von 90 % liefern, um nicht-Unterlegenheit mit einer Spanne von 12 % für die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KIs des Behandlungsunterschieds (Cinacalcet – AMG 416) nachzuweisen.</p> <p>Für den Überlegenheits-Test basierend auf dem Erreichen einer > 50 % oder > 30 % Reduktion des PTHs gegenüber der Baseline, würden 300 Patienten pro Behandlungsarm eine Power von > 90 % oder > 80 % liefern, um einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei einem 5 % Signifikanzniveau (zweiseitig) zu ermitteln. Die Ansprechrate für > 50 % PTH-Reduktion gegenüber der Baseline wurde als 60 % (AMG 416) und 45 % (Cinacalcet) angenommen. Die Ansprechrate für > 30 % PTH-Reduktion gegenüber der Baseline wurde als 68 % (AMG 416) und 57 % (Cinacalcet) angenommen. 300 Patienten pro Behandlungsarm würden eine > 90 % Power für die Ermittlung eines Behandlungsunterschieds von 0,47 in der durchschnittlichen Anzahl der Tage pro Woche innerhalb der ersten 8 Wochen liefern, an denen Patienten sich erbrechen mussten oder an denen sie Übelkeit verspürten (Mittelwert von 0,57 für Cinacalcet und 0,1 für AMG 416). Dies basiert auf der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 1,48, bei einem 2-Gruppen-t-Test mit einem 5 % zweiseitigen Signifikanzniveau.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme fand einen Tag vor dem oder am gleichen Tag, an dem die erste Dosis der Studienmedikation gegeben wurde, statt. Sie erfolgte somit innerhalb eines Tages vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Randomisierung erfolgte mittels des Interactive Voice/Web Response System (IXRS). |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Es wurde eine Block-Randomisierung mit einer Block-Anzahl von vier Blöcken angewandt. Die Randomisierung wurde dabei in zwei Blöcke nach PTH-Level vor Dialyse (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml), sowie zwei weitere Blöcke geografischer Region (Nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder) eingeteilt und stratifiziert. Die für eine Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | entweder dem AMG 416 (Etelcalcetid)- oder dem Cinacalcet-Behandlungsarm zugeteilt. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Es wurde eine Block-Randomisierung mit einer Block-Größe von vier angewandt. Die Zuteilung der Patienten erfolgte verdeckt zentral durch das IXRS und war stratifiziert nach PTH-Level vor Dialyse (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml), sowie geografischer Region (Nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder). Die Randomisierungsnummer wurde dem Prüfarzt (oder einer beauftragten Person) direkt vom IXRS ausgegeben. Die Zuteilung/Ausgabe der Studienmedikation bzw. Box-Nummer erfolgte ebenfalls verblindet über das IXRS. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierungsnummer wurde zentral über das IXRS vorgenommen und dem Prüfarzt (oder einer beauftragten Person) direkt vom IXRS ausgegeben. Die Zuteilung/Ausgabe der Studienmedikation bzw. Box-Nummer erfolgte stratifiziert ebenfalls über das IXRS. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es handelte sich um eine doppelblinde Double-Dummy Studie, d.h. weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte hatten Kenntnis über die jeweilige Gruppenzugehörigkeit. Prüfärzte waren verblindet gegenüber den durch das Zentrallabor gemessenen PTH-Konzentrationen, die als Basis für die Titration der Studienmedikation dienten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung passte das IXRS (Erhöhung, Reduktion, Unterbrechung) die Studieninterventionen (d.h. sowohl die aktiven, als auch die Placebo Dosierungen) bei einem Patienten an, falls dies notwendig war. Jede Dosisanpassung, die durch den Prüfarzt auf Basis lokal gemessener Laborwerte unabhängig vom IXRS vorgenommen wurde, musste demselben Dosisanpassungsprozess folgen, inklusive Angabe des Grunds der Dosisanpassung im eCRF. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Es handelte sich um eine doppelblinde Doppel-Dummy Studie. 10 mg der Studienmedikation AMG 416 (Etelcalcetid) wurde in einer 10 ml Glasampulle zur Verfügung gestellt. Der Inhalt jeder Ampulle wurde mit 2 ml sterilem Wasser rekonstituiert (5 mg/ml) und in der notwendigen Konzentration injiziert. Nach Rekonstitution ist AMG 416 (Etelcalcetid) eine sterile, klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 4 und 6. Das AMG 416-Placebo wurde in einem identischen Behältnis zur Verfügung gestellt und auf identische Art gelagert, rekonstituiert und injiziert. Cinacalcet-Tabletten wurden mit einer Wirkstärke von 30 mg, 60 mg und 90 mg (Cinacalcet-HCl) zur Verfügung gestellt. Die Tabletten waren farblich (Opadry II Grün) oder farblos (Opadry clear) ummantelt. Das Cinacalcet-Placebo wurde in demselben Aussehen, Farbe und Größe zur Verfügung gestellt und auf identische Art gelagert und eingenommen. |
| 12 | Statistische Methoden | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten. Die Wirksamkeitsbewertungen basieren auf dem FAS und gemäß der zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p><u>Completer-Analysis-Set (CAS):</u> Das CAS umfasste alle randomisierten Patienten mit mind. einem gemessenen PTH-Wert vor der Dialyse während der Wirksamkeitsbewertungsphase. Es diente für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts.</p> <p><u>Per-Protocol-Analysis-Set (PPAS):</u> Das PPAS umfasste alle randomisierten Patienten, bei denen keine bedeutsamen Abweichungen vom Studienprotokoll vorlagen. Dies entspricht den Patienten, bei denen mindestens ein PTH-Wert während der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlag und die mind. 16 Wochen lang die Studienmedikation einnahmen. Das PPAS wurde für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts herangezogen.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set (SAS):</u> Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Es wurde für Sicherheitsanalysen herangezogen.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set With On-treatment Approach:</u> Entspricht dem SAS abgesehen davon, dass Daten, die bevor oder zur letzten nicht-fehlenden Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, pro Visite zusammengefasst wurden.</p> <p>Wirksamkeitsbewertungen</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Die Ermittlung des Schätzers für den Behandlungsunterschied und das 95 %-KI erfolgte mit der M-H Methode mit Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung auf Basis des Full-Analysis-Sets (FAS). Eine Imputation mit der nicht Unterlegenheits (non-inferiority) Null-Methode wurde bei Patienten angewandt, für die keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlagen. Die Imputation wurde 5-mal durchgeführt, um Variabilitäten trotz fehlender Werte zu berücksichtigen</p> <p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u> Die Analyse der PTH-Reduktion (um > 50 % oder > 30 %) wurde auf Basis des FAS mittels CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für Patienten, bei denen keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlagen, wurde ein nicht-Erreichen des Endpunkts angenommen (d.h. Non-Responder Imputation). Die Analyse der durchschnittlichen Anzahl der Tage pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen oder an Übelkeit leidet, wurde mittels eines generalisierten linearen Mixed-Models mit Poisson-Regression durchgeführt mit Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung und anderer präspezifizierter Kovariaten.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Die prozentuale Änderung des durchschnittlichen Serum-cCas vor der Dialyse der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline wurde mittels wiederholten gemischten Effektmodells analysiert, unter Verwendung der Behandlungsgruppe, Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung, Studienwoche und Studienwoche mit Behandlung als festen Effekten.</p> <p>Das Erreichen eines durchschnittlichen Serum-Phosphat-Spiegels vor der Dialyse $\leq 4,5$ mg/dl innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase wurde mittels CMH-Test analysiert, stratifiziert nach Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung. Für Patienten, bei denen keine Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlagen, wurde die Non-Responder Imputation angewandt.</p> <p>Der durchschnittliche Schweregrad der Übelkeit in den ersten 8 Wochen wurde mittels ANCOVA analysiert, stratifiziert nach Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung.</p> <p>Die Analyse der durchschnittlichen Anzahl von Episoden, bei denen sich der Patient in den ersten 8 Wochen erbrechen musste, wurde mittels generalisiertem linearem Mixed-Model mit Poisson-Regression durchgeführt, stratifiziert nach den Stratifizierungs-Faktoren bei Randomisierung und anderen präspezifizierten Kovariaten.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Für die prozentuale Änderung des durchschnittlichen Serum-Phosphat-Spiegels vor der Dialyse der Wirksamkeitsbewertungsphase gegenüber der Baseline und die Änderung des Serum-BSAPs, -CTX und -FGF-23 von Baseline bis Woche 27 wurden zusammenfassende Statistiken berechnet einschließlich der Mittelwerte und der 95 %-KI für beide Studienarme.</p> <p>Das Erreichen eines durchschnittlichen Serum-PTH-Spiegels vor der Dialyse < 300 pg/ml innerhalb der Wirksamkeitsbewertungsphase wurde mittels CMH-Test analysiert. Für Patienten, bei denen keine PTH-Daten aus der Wirksamkeitsbewertungsphase vorlagen, wurde die Non-Responder Imputation angewandt.</p> <p>Die durchschnittliche Anzahl von Episoden pro Woche, an denen der Patient an Erbrechen leidet und der durchschnittliche Schweregrad der Übelkeit in den ersten 16 oder 26 Wochen wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Für die Inzidenz von (zu jedem Zeitpunkt während der Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cCA $< 8,3$ mg/dl • cCA $< 8,0$ mg/dl • cCA $< 7,5$ mg/dl • Hyperphosphatämie, definiert als Serum-Phosphatspiegel $> 5,5$ mg/dl • Symptomatische Hypokalzämie <p>wurde der Anteil der Patienten (mit 95 %-KI) pro Behandlungsarm angegeben, die das Kriterium zu jedem post-Baseline Zeitpunkt in der Studie erfüllten. Es wurde keine formelle statistische Analyse durchgeführt.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden mittels MedDRA Version 17.1 codiert. UE wurden für den jeweiligen Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Nur UE nach Therapiebeginn (ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) wurden herangezogen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Es wurde die Inzidenz aller UE, schwerwiegender UE (SUE), UE, die zum Behandlungsabbruch führten, tödliche UE und UE von indikationsspezifischem Interesse berichtet. Zusätzlich wurden die UE und SUE nach System-Organklasse, MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term), Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer, maximal/lebensbedrohlich) angegeben. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Geplante Baseline Kovariaten und Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • PTH-Konzentration bei Screening: < 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml • Region: Nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder • Ethnische Gruppe: Schwarze, Weiße/Andere • Dialysebehandlung seit: > 0 bis ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre • Behandlung mit aktivem Vitamin D bei Screening: ja, nein • Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern oder Calcium-Supplementen bei Screening: ja, nein • Frühere Behandlung mit Cinacalcet: ja, nein • Dialysat-Calcium: < 3,0 mEq/l, ≥ 3,0 mEq/l • Geschlecht: Mann, Frau • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Cinacalcet: 343 AMG 416 (Etelcalcetid): 340 b) Cinacalcet: 341 AMG 416 (Etelcalcetid): 338 c) (FAS) Cinacalcet: 343 AMG 416 (Etelcalcetid): 340 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Bezogen auf die Einnahme der Studienmedikation (FAS) Cinacalcet Randomisiert: 343 Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: 282 Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: 61 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • UE: 16 • Lost-to-follow-up: 0 • Tod: 4 • Entscheidung des Sponsors: 2 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Auf Wunsch des Patienten (inklusive Widerruf der Einwilligung): 34 • Nierentransplantation: 5 <p>AMG 416 (Etelcalcetid) Randomisiert: 340 Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: 271 Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: 69 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 19 • Lost-to-follow-up: 2 • Tod: 5 • Entscheidung des Sponsors: 0 • Auf Wunsch des Patienten (inklusive Widerruf der Einwilligung): 28 • Nierentransplantation: 15 <p>Bezogen auf Studienabbruch (FAS)</p> <p>Cinacalcet Randomisiert: 343 Studie abgeschlossen: 294 Studie abgebrochen: 49 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up: 9 • Tod: 6 • Entscheidung des Sponsors: 2 • Widerruf der Einwilligung: 32 <p>AMG 416 (Etelcalcetid) Randomisiert: 340 Studie abgeschlossen: 287 Studie abgebrochen: 53 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 19 • Lost-to-follow-up: 12 • Tod: 10 • Entscheidung des Sponsors: 0 • Widerruf der Einwilligung: 31 |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Datum des Studienbeginns: 13.08.2013 Datum des Studienabschlusses: 08.01.2015 Die Screeningphase der Studie betrug 8 Wochen. Gefolgt von einer Behandlungsphase von 26 Wochen, ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis zum Erhalt der letzten Studienmedikation in Woche 26. Die 26-wöchige Behandlungsphase war unterteilt in eine 16-wöchige Dosistitratonsphase und eine 10-wöchige Erhaltungsphase. Im |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Anschluss an die 26-wöchige Behandlungsphase erfolgte eine 30-tägige Sicherheits-Nachbeobachtungsphase. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

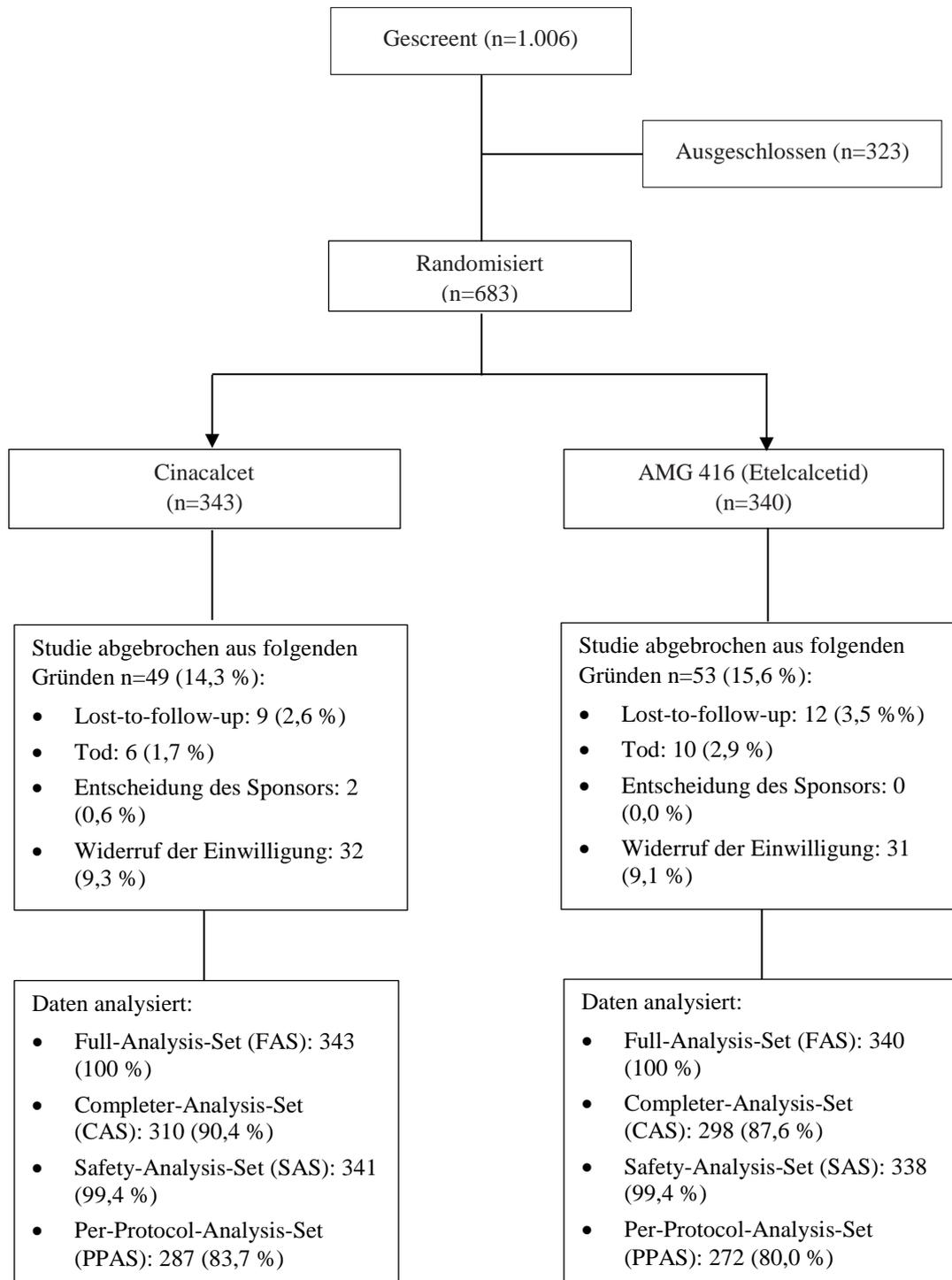


Abbildung 3: Flow-Chart Studie 20120360: Studienabbruch (FAS)

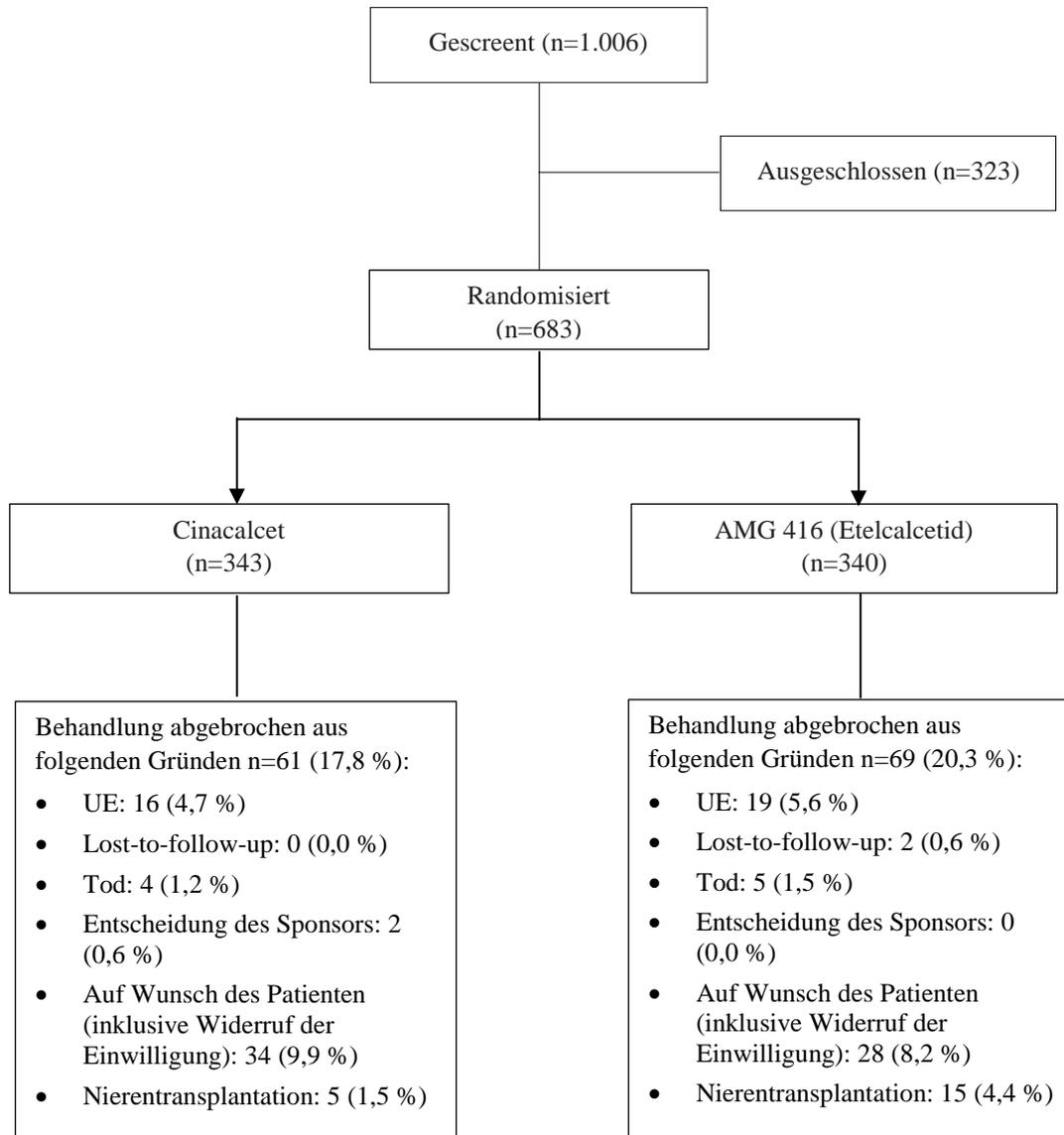


Abbildung 4: Flow-Chart Studie 20120360: Therapieabbruch (FAS)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120360

Studie: 20120360

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Studienbericht (Amgen GmbH 2015a) | A |
| Studienprotokoll (Amgen GmbH 2014d) | B |
| Statistischer Analyseplan (Amgen GmbH 2014a) | C |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die 20120360 Studie ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele, Doppel-Dummy-, Dosistitrations-Studie der Phase III, mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, sowie einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Studienarme AMG 416 (Etelcalcetid) oder Cinacalcet.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Zuweisung der Studienmedikation oder den Ergebnissen des Zentrallabors. Die primäre Zielvariable wurde unabhängig erhoben.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die 20120360 Studie ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, parallele, Phase III, Doppel-Dummy-, Dosistitrations-Studie, mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen sowie einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Studienarme AMG 416 (Etelcalcetid) oder Cinacalcet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert gemäß der PTH-Spiegel zu Studienbeginn (< 900 pg/ml, ≥ 900 pg/ml) und geografischer Region (nordamerikanische Länder, nicht-nordamerikanische Länder).

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die Auswertungen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkte: PTH-Reduktion um mehr als 50% bzw. 30 %****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers, hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation oder zu den Untersuchungsergebnissen des Zentrallabors.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüffärzte zu erwarten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der primären Zielvariablen vom Zentrallabor nicht an die Prüffärzte berichtet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkte:

- „Schweregrad der Übelkeit“
- „Episoden mit Erbrechen“
- „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation oder zu den Untersuchungsergebnissen des Zentrallabors.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set berücksichtigt. Hierbei wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden. Das ITT-Prinzip wurde bei diesem Endpunkt nicht eingehalten. Der Anteil der ausgewerteten Fragebögen am Full-Analysis-Set lag zur Woche 26 < 70 %.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Für die Auswertung wurde das FAS herangezogen. Der Anteil der gültigen Bögen hinsichtlich des FAS lag aufgrund abnehmender Rücklaufquoten der Bögen bei weniger als 70 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund des nicht eingehaltenen ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

KDQOL-36™-Fragebogen Endpunkte:

- **Verlauf der mentalen Komponente**
- **Verlauf der physischen Komponente**
- **Verlauf der Komponente „Krankheitslast der chronischen Nierenerkrankung“**
- **Verlauf der Komponente „Symptome und Probleme der chronischen Nierenerkrankung“**
- **Verlauf der Komponente „Auswirkungen der chronischen Nierenerkrankung“**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation oder zu den Untersuchungsergebnissen des Zentrallabors.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set berücksichtigt. Hierbei wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden. Das ITT Prinzip wurde bei diesem Endpunkt nicht eingehalten. Der Anteil der ausgewerteten Fragebögen am Full-Analysis-Set lag zur Woche 26 < 70 %.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Für die Auswertung wurde das FAS herangezogen. Der Anteil der gültigen Bögen hinsichtlich des FAS lag aufgrund abnehmender Rücklaufquoten der Bögen bei weniger als 70 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund des nicht eingehaltenen ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verlauf des FLIE-Gesamtscores**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation oder zu den Untersuchungsergebnissen des Zentrallabors.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set berücksichtigt. Hierbei wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden. Das ITT Prinzip wurde bei diesem Endpunkt nicht eingehalten. Der Anteil der ausgewerteten Fragebögen am Full-Analysis-Set lag zur Woche 26 < 70 %.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Für die Auswertung wurde das FAS herangezogen. Der Anteil der gültigen Bögen hinsichtlich des FAS lag aufgrund abnehmender Rücklaufquoten der Bögen bei weniger als 70 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten. Weitere Anhaltspunkte, die auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials hindeuten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund des nicht eingehaltenen ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation oder zu den Untersuchungsergebnissen des Zentrallabors.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfarzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Sonstige Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial wurden nicht identifiziert.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
