

IQWiG-Berichte – Nr. 557

**Etelcalcetid
(sekundärer
Hyperparathyreoidismus) –
Addendum zum Auftrag A17-25**

Addendum

Auftrag: A17-53
Version: 1.0
Stand: 27.10.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Etelcalcetid (sekundärer Hyperparathyreoidismus) – Addendum zum Auftrag A17-25

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.10.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-53

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Etelcalcetid, Hyperparathyreoidismus – sekundärer, Nutzenbewertung, NCT01896232

Keywords: Etelcalcetide, Hyperparathyroidism – Secondary, Benefit Assessment, NCT01896232

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie 20120360	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	4
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	4
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	6
2.2.3 Ergebnisse.....	7
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte	11
2.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
3 Literatur	14
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet.....	3
Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	4
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	6
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet.....	7
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet.....	8
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	9
Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	12
Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	15
Tabelle 10: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet.....	16
Tabelle 11: Häufige UE, welche zum Studienabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FLIE	Functional Living Index – Emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life Instrument
MID	Minimal important Difference
NVSA	Nausea and Vomiting Symptom Assessment
PTH	Parathormon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.10.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-25 (Etelcalcetid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seinem Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie 20120360 zur Bewertung des Zusatznutzens von Etelcalcetid vorgelegt [2]. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A17-25 zum einen aufgrund der möglichen Begünstigung von Etelcalcetid hinsichtlich des primären Ziels der Studie (der Senkung des Parathormon[PTH]-Spiegels) und zum anderen aufgrund der zu kurzen Studiendauer von 26 Wochen nicht herangezogen. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-25 [1].

Nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung dieser Studie unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie 20120360

In den folgenden Abschnitten wird gemäß Auftrag des G-BA die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie 20120360 bewertet.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
20120360	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Studiendesign

Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie 20120360 sind der Dossierbewertung A17-25 zu entnehmen [1].

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie 20120360.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Etelcalcetid	Cinacalcet
Charakteristika		
Kategorie		
Studie 20120360	N ^a = 340	N ^a = 343
Alter [Jahre], MW (SD)	54,0 (13,8)	55,3 (14,4)
Geschlecht [w / m], %	43,5 / 56,5	44,0 / 56,0
Ethnie, n (%)		
asiatisch	9 (2,6)	7 (2,0)
schwarz	54 (15,9)	52 (15,2)
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	6 (1,8)	3 (0,9)
weiß	261 (76,8)	277 (80,8)
andere	10 (2,9)	4 (1,2)
Zeit seit erster Dialyse [Jahre], MW (SD)	5,77 (5,30)	5,27 (4,87)
Parathormon-Spiegel [pg/ml], MW (SD)	1092 (623)	1139 (707)
albuminkorrigierter Kalziumspiegel [mg/dl] – MW (SD)	9,67 (0,71)	9,58 (0,67)
Phosphatspiegel [mg/dl] – MW (SD)	5,81 (1,69)	5,82 (1,58)
Anzahl der Patienten mit einer der folgenden Begleittherapien, n (%)		
natives Vitamin D	73 (21,5)	69 (20,1)
aktives Vitamin D	200 (58,8)	206 (60,1)
Kalziumsupplemente	160 (47,1)	161 (46,9)
Phosphatbinder	172 (50,6)	165 (48,1)
kalziumhaltige Phosphatbinder oder Kalziumsupplemente	172 (50,6)	168 (49,0)
häufigste Begleiterkrankungen, n (%)		
arterielle Hypertonie	310 (91,2)	321 (93,6)
Dyslipidämie	150 (44,1)	147 (42,9)
Typ 2 Diabetes mellitus	98 (28,8)	87 (25,4)
koronare Herzkrankheit	65 (19,1)	81 (23,6)
Retinopathie	65 (19,1)	69 (20,1)
periphere Durchblutungsstörungen	55 (16,2)	56 (16,3)
Parathyreoidektomie [ja / nein], %	5,3 / 94,7	4,7 / 95,3
Nierentransplantation [ja / nein], %	17,1 / 82,9	14,0 / 86,0
Therapieabbruch, n (%) ^b	69 (20,3)	61 (17,8)
Studienabbruch, n (%)	53 (15,6)	49 (14,3)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: schließt 10 (Etelcalcetid) vs. 6 (Cinacalcet) Todesfälle mit ein		
MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den Studienarmen insgesamt ausgewogen. Die in die Studie 20120360 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt, hatten einen mittleren PTH-Spiegel von > 1000 pg/ml und hatten sich etwa 5 Jahre zuvor der 1. Dialyse unterzogen. Fast alle Patientinnen und Patienten nahmen bereits vor Studienbeginn Begleitmedikationen, wie Vitamin D, Kalziumsupplemente oder Phosphatbinder.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Wie in der Dossierbewertung A17-25 ausführlich beschrieben [1], konnte in der Studie 20120360 Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet während der Titrationsphase aggressiver titriert werden. Eine Begünstigung von Etelcalcetid hinsichtlich des primären Ziels der Studie (der Senkung des PTH-Spiegels) im Vergleich zu Cinacalcet ist somit wahrscheinlich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ist somit mit großer Unsicherheit behaftet und die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 3 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

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
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 20120360 als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens Nausea and Vomiting Symptom Assessment (NVSA)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL)36
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
- gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Modul 4 seines Dossiers weitere Endpunkte herangezogen hat [2]. Die Gründe, warum diese Endpunkte in der vorliegenden Bewertung teilweise nicht herangezogen wurden, werden nachfolgend beschrieben.

PTH-Reduktion

Aus Sicht des pU stellt eine PTH-Reduktion einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität dar. Sie spiegelt das Ansprechen auf die Therapie wider und wirke Langzeitfolgen des sekundären Hyperparathyreoidismus, wie Knochenschmerzen und -brüchen sowie kardiovaskulären Komplikationen, entgegen. Darüber hinaus gehe ein erhöhter PTH-Spiegel mit einer verschlechterten Lebensqualität und erhöhten Mortalitätsraten einher. Aus den Ausführungen des pU geht die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts nicht hervor, sondern sie beziehen sich ausschließlich auf die Beeinflussung von Folgekomplikationen oder anderer patientenrelevanter Endpunkte. Die PTH-Reduktion stellt somit allenfalls einen Surrogatendpunkt dar. Der pU legt keine geeigneten Untersuchungen vor, die eine PTH-Reduktion als valides Surrogat für Langzeitfolgen des sekundären Hyperparathyreoidismus darstellen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Studie 20120360 darüber hinaus direkt erhoben worden. Die PTH-Reduktion wird in der vorliegenden Bewertung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

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

Der pU stellt im Modul 4 die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) dar. Aus den Studienunterlagen der Studie 20120360 geht hervor, dass lediglich Laborparameter gemäß CTCAE-Klassifikation eingeteilt werden sollten. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse stellen somit lediglich einen Teil der schweren UE dar und sind somit für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität über den Functional Living Index – Emesis (FLIE)-Fragebogen

Der Fragebogen FLIE besteht aus 18 Items, von denen jeweils 9 vergleichbare Items den Domänen „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zugeordnet werden. Die Items sollen den Einfluss

dieser Symptome auf körperliche Aktivitäten, soziale und emotionale Funktionen sowie die Fähigkeit, Mahlzeiten zu genießen, adressieren. Jedes Item besteht aus einer VAS mit einer Spanne von 1 bis 7. Der pU ordnet die Ergebnisse des FLIE-Fragebogens der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Da die vorliegenden Studien zur Validierung des Fragebogens [3,4] Zweifel an der Eignung des Instruments erkennen lassen, die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, wird dieser Endpunkt nicht herangezogen.

Tabelle 4 zeigt für welche patientenrelevanten Endpunkte in der Studie 20120360 Ergebnisse zur Verfügung standen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Endpunkte				
	Gesamtmortalität ^a	Übelkeit und Erbrechen (NVSA)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL36)	SUE	Abbruch wegen UE
20120360	ja	ja	nein ^b	ja	ja
a: erhoben über UE, die zum Tod führten b: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.2) KDQOL: Kidney Disease and Quality of Life Short Form; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Studienebene	Endpunkte				
		Gesamtmortalität ^a	Übelkeit und Erbrechen (NVSA)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL36)	SUE	Abbruch wegen UE
20120360	N	N	H ^b	– ^c	N	N
<p>a: erhoben über UE, die zum Tod führten b: unklarer Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten und hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit lückenhaften Daten c: keine verwertbaren Daten, da Anteil der in der Auswertung nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 %</p> <p>KDQOL: Kidney Disease and Quality of Life Short Form; N: niedrig; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (erhoben über UE, die zum Tod führten) ebenso wie die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE und Abbruch wegen UE) wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen wird als hoch eingestuft, da unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden, zudem ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit lückenhaften Daten hoch.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst über den KDQOL36 sind ungeachtet einer Bewertung der Validität des Fragebogens nicht verwertbar. Der Fragebogen wurde im Verlauf der Studie 20120360 zu 4 Zeitpunkten erfasst: zu Baseline, zu Woche 4, 8 und 26. Da in den vom pU vorgelegten Ergebnissen zu Woche 26 mehr als 30 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden, sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Ergebnisse der Studie 20120360. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie Zeitpunkt Endpunktkategorie Endpunkt	Etelcalcetid		Cinacalcet		Etelcalcetid vs. Cinacalcet RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
20120360					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	338	9 (2,7)	341	6 (1,8)	1,51 [0,54; 4,21]; 0,533 ^b
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	338	314 (92,9)	341	307 (90,0)	–
SUE	338	85 (25,1)	341	93 (27,3)	0,92 [0,72; 1,19]; 0,543 ^b
Abbruch wegen UE	338	19 (5,6)	341	16 (4,7)	1,20 [0,63; 2,29]; 0,683 ^b
<p>a: Erhoben über UE, die zum Tod führten. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass 2 weitere Todesfälle (jeweils 1 Todesfall pro Arm) nach der Beobachtungsphase (30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation) aufgetreten sind.</p> <p>b: eigene Berechnung des p-Werts, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode[4])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	Etelcalcetid		Cinacalcet		Etelcalcetid vs. Cinacalcet Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b		
	N ^a	Rate Studien- beginn MW (SE)	Rate Studien- ende MW (SE)	N ^a		Rate Studien- beginn MW (SE)	Rate Studien- ende MW (SE)
20120360							
Morbidity – Übelkeit und Erbrechen (NVSA)							
Gesamtstudienzeitraum (Woche 1–26)							
Tage mit Übelkeit und Erbrechen ^c	k. A.	0,8 (0,1)	1,1 (0,1)	k. A.	0,8 (0,1)	1,1 (0,1)	1,0 [0,76; 1,32]; 0,98
Episoden mit Erbrechen ^c	k. A.	0,6 (0,2)	0,7 (0,2)	k. A.	0,7 (0,3)	1,0 (0,3)	1,0 [0,71; 1,38]; 0,93
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SE)	Werte Studien- ende MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SE)	Werte Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Schweregrad der Übelkeit ^f	k. A.	0,27 (0,04)	0,38 (0,05)	k. A.	0,28 (0,06)	0,44 (0,06)	-0,05 [-0,20; 0,10]; 0,49
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten ^g							
a: Keine Angabe durch den pU. Vermutlich basierend auf 300 bzw. 299 (Etelcalcetid) vs. 301 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten, für die Werte zu Baseline vorhanden waren.							
b: generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) mit Poissonregression, mit Baselinewert, Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region), Studienwochen, Behandlung*Studienwochen als Kovariablen.							
c: Rate: Anzahl pro Woche pro Patientin oder Patient							
d: Keine Angabe durch den pU. Vermutlich basierend auf 339 (Etelcalcetid) vs. 340 (Cinacalcet) Patientinnen und Patienten mit Werten für die ersten 26 Wochen.							
e: Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren (Baseline-iPTH und Region)							
f: höhere Werte bedeuten einen höheren Schweregrad							
g: Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten > 30 %							
iPTH: Intakt Parathormon; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Auf Basis der vorliegenden Daten können aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 2.1) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Effekt abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (erhoben über UE, die zum Tod führten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet.

Morbidität

Übelkeit und Erbrechen

Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen wurden in der Studie 20120360 mittels des Fragebogens NVSA erfasst. Der NVSA besteht aus 2 Fragen, die eine Einschätzung des Schweregrades der Übelkeit innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 1 bis 10 und die Anzahl von Episoden an Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden abfragen. Der pU berichtet daraus Ergebnisse zu 3 Operationalisierungen (durchschnittliche Anzahl der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen, durchschnittliche Anzahl von Episoden mit Erbrechen und durchschnittlicher Schweregrad der Übelkeit). Der Fragebogen sollte in der Studie 20120360 von den Patientinnen und Patienten täglich über den gesamten Studienzeitraum ausgefüllt werden.

Der pU legt Responderanalysen auf Basis von Minimal important Differences (MIDs) vor, die im Rahmen einer Validierungsstudie ermittelt worden seien [5]. Da sich die vom pU gewählten MIDs den Ergebnissen der Validierungsstudie nicht entnehmen lassen, werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht berücksichtigt. Stattdessen werden vom pU ebenfalls im Dossier gelieferte stetige Auswertungen über den gesamten Studienverlauf herangezogen.

Es zeigt sich für keine der 3 Operationalisierungen (Tage mit Übelkeit und Erbrechen, Episoden mit Erbrechen, Schweregrad der Übelkeit) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Etelcalcetid im Vergleich mit Cinacalcet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

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

Weitere spezifische UE

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit in der Studie 20120360 häufig aufgetretenen UE, SUE und Abbruch wegen UE sind in Anhang A dargestellt. Die Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Bewertung erfolgte auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf Basis dieser Methodik wurden keine spezifischen UE identifiziert.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zu den beobachteten Effekten in der Studie 20120360 anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Beurteilung der Effekte auf Endpunktebene

Die in Tabelle 6 und Tabelle 7 präsentierte Datenlage ergibt für Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Effekts auf Endpunktniveau geschätzt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Endpunktkategorie Endpunkt	Etelcalcetid vs. Cinacalcet Ereignisanteil bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität ^c	Anteil: 2,7 % vs. 1,8 % RR: 1,51 [0,54; 4,21] p = 0,533	Effekt nicht belegt
Morbidität		
Übelkeit und Erbrechen (NVSA)		
Tage mit Übelkeit und Erbrechen	MW: 1,1 vs. 1,1 ^d Rate Ratio: 1,0 [0,76; 1,32] p = 0,98	Effekt nicht belegt
Episoden mit Erbrechen	MW: 0,7 vs. 1,0 ^d Rate Ratio: 1,0 [0,71; 1,38] p = 0,93	Effekt nicht belegt
Schweregrad der Übelkeit	MW: 0,38 vs. 0,44 MD: -0,05 [-0,20; 0,10] p = 0,49	Effekt nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KDQOL36	keine verwertbaren Daten	Effekt nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Anteil: 25,1 % vs. 27,3 % RR: 0,92 [0,72; 1,19] p = 0,543	Effekt nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 5,6 % vs. 4,7 % RR: 1,20 [0,63; 2,29] p = 0,683	Effekt nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: erhoben über UE, die zum Tod führten d: Mittelwerte der Raten pro Woche pro Patientin oder Patient KDQOL: Kidney Disease Quality of Life Instrument; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NVSA: Nausea and Vomiting Symptom Assessment; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Gesamtaussage

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Insgesamt ist somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Etelcalcetid im Vergleich zu Cinacalcet belegt.

2.4 Liste der eingeschlossenen Studien

20120360

Amgen. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000192-33.

Amgen. 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: study 20120360; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2015.

Amgen. Head-to-Head Study of Etelcalcetide (AMG 416) and Cinacalcet: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896232>.

Amgen. 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: study 20120360; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317(2): 156-164.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etelcalcetid (sekundärer Hyperparathyreoidismus): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-25 [online]. 30.08.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 535). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-25_Etelcalcetid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Amgen. Etelcalcetid (Parsabiv): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.05.2017 [Zugriff: 07.09.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/291/>.
3. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, C. TM, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Quality of Life Research* 1992; 1(5): 331-340.
4. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. 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. *Support Care Cancer* 2003; 11(8): 522-527.
5. Amgen. Validation of the Nausea/Vomiting Symptom Assessment (NVSA) Patient-Reported Outcome Instrument Among Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis With Secondary Hyperparathyroidism; study 20130374; Final Report [unveröffentlicht]. 2015.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 9: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Etelcalcetid N = 338	Cinacalcet N = 341
20120360		
Gesamtrate UE	314 (92,9)	307 (90,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (6,5)	22 (6,5)
Anaemie	17 (5,0)	15 (4,4)
Herzerkrankungen	26 (7,7)	24 (7,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123 (36,4)	140 (41,1)
Uebelkeit	62 (18,3)	77 (22,6)
Erbrechen	45 (13,3)	47 (13,8)
Diarrhoe	21 (6,2)	35 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (17,8)	47 (13,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	76 (22,5)	82 (24,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	58 (17,2)	65 (19,1)
Untersuchungen	239 (70,7)	212 (62,2)
Kalzium im Blut erniedrigt	233 (68,9)	204 (59,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (18,6)	59 (17,3)
Hypokalzaemie	17 (5,0)	8 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (22,2)	71 (20,8)
Muskelspasmen	22 (6,5)	20 (5,9)
Schmerz in einer Extremitaet	17 (5,0)	14 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (19,2)	70 (20,5)
Kopfschmerz	22 (6,5)	24 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (6,2)	19 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (12,7)	43 (12,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	37 (10,9)	26 (7,6)
Gefaesserkrankungen	57 (16,9)	44 (12,9)
Hypotonie	23 (6,8)	10 (2,9)
Hypertonie	21 (6,2)	23 (6,7)
a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Etelcalcetid N = 338	Cinacalcet N = 341
20120360		
Gesamtrate SUE	85 (25,1)	93 (27,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	4 (1,2)
Herzerkrankungen	10 (3,0)	12 (3,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,4)	10 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,8)	4 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27 (8,0)	22 (6,5)
Gangraen	4 (1,2)	0 (0)
Sepsis	3 (0,9)	4 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (4,1)	18 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (2,1)	8 (2,3)
Hyperkaliaemie	1 (0,3)	5 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,6)	9 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,8)	12 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	8 (2,4)	5 (1,5)
Gefaessserkrankungen	10 (3,0)	8 (2,3)
a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 11: Häufige UE, welche zum Studienabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Etelcalcetid vs. Cinacalcet

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Etelcalcetid N = 338	Cinacalcet N = 341
20120360		
Gesamtrate UE, welche zum Studienabbruch führten	19 (5,6)	16 (4,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,5)	7 (2,1)
a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		