



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Calcifediol

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	6
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten.....	7
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
4.	Verfahrensablauf.....	9
5.	Beschluss	12
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	16
B.	Bewertungsverfahren	19
1.	Bewertungsgrundlagen	19
2.	Bewertungsentscheidung.....	19
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2	Nutzenbewertung	19
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21

2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	26
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1	Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	27
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	48
D.	Anlagen.....	52
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	52
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Rayaldee mit dem Wirkstoff Calcifediol wurde am 1. Februar 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Calcifediol ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Calcifediol in der Indikation sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 28. Januar 2022 beim G-BA eingereicht. Am 1. Februar 2022 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Calcifediol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Calcifediol (Rayaldee) gemäß Fachinformation

Rayaldee ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Calcifediol:

- Paricalcitol

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Calcifediol ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Paricalcitol zugelassen.

zu 2. Prinzipiell kommt die Parathyreoidektomie als nicht-medikamentöse Behandlung im Anwendungsgebiet in Betracht.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der Indikation sekundärer Hyperparathyreoidismus abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

Die Leitlinie KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes) 2017 empfiehlt den Einsatz der Vitamin-D-Analoga Paricalcitol, Alphacalcidol und Calcitriol insbesondere bei Erwachsenen mit schwerem und fortschreitendem sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und chronischer Nierenerkrankung im Stadium 4 bis 5.

Auch wenn für Erwachsene mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und chronischer Nierenerkrankung Stadium 3 keine generelle Therapieempfehlung abgeleitet werden kann, ist davon auszugehen, dass auch diese Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis eine Form der medikamentösen Substitution erhalten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet zusätzlich einen niedrigen Vitamin-D-Serumspiegel aufweisen und eine nicht-medikamentöse Behandlung sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken kann (z.B. Knochenerweichung).

Die Parathyreoidektomie wird erst empfohlen, wenn eine medikamentöse Therapie versagt hat. Daher kommt eine Parathyreoidektomie in der vorliegenden Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Vitamin-D-Analoga wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel Paricalcitol als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Calcifediol wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel ist ein Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol zur Behandlung von Erwachsenen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, stellt aber die Ergebnisse der beiden placebokontrollierten, randomisierten Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 dar.

In die Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus eingeschlossen, die eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 hatten und einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Der Vitamin-D-Mangel war definiert als 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel von ≥ 10 bis < 30 ng/ml. Die Behandlung mit Calcifediol erfolgte über 26 Wochen. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des intakten Parathyreoidhormon-Spiegels um $\geq 30\%$ im Vergleich zum Studienbeginn sowie unerwünschte Ereignisse.

Die Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 sind übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Fazit:

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rayaldee mit dem bekannten Wirkstoff Calcifediol.

Calcifediol ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Paricalcitol bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol zur Behandlung von Erwachsenen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Unter der Annahme, dass

bereits ein niedrigerer Grenzwert des PTH-Spiegels einen behandlungsbedürftigen sHPT auslöst, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß den Hinweissätzen der konsentierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. Phosphatbinder werden nicht zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus eingesetzt. Sie finden in der Kontrolle einer potentiell vorhandenen Hyperphosphatämie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Anwendung. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der entsprechenden Kosten verzichtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Calcifediol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paricalcitol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
	oder			
	kontinuierlich, 3 x in 7 Tagen	156,4	1	156,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Calcifediol	30 µg -	30 µg	1 x 30 µg	365	365 x 30 µg -
	60 µg	60 µg	2 x 30 µg	365	730 x 30 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Paricalcitol	1 µg -	1 µg -	1 x 1 µg -	365	365 x 1 µg -
	3 µg	3 µg	1 x 2 µg + 1 x 1 µg	365	365 x 2 µg + 365 x 1 µg
	oder				
	2 µg -	2 µg -	1 x 2 µg -	156,4	156,4 x 2 µg -
	6 µg	6 µg	3 x 2 µg	156,4	469,2 x 2 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Calcifediol 30 µg	90 REK	649,63 €	1,77 €	35,34 €	612,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Paricalcitol 1 µg ²	28 WKA	119,25 €	1,77 €	5,12 €	112,36 €
Paricalcitol 2 µg ²	28 WKA	230,76 €	1,77 €	10,42 €	218,57 €
Paricalcitol 2 µg ³	30 WKA	247,03 €	1,77 €	11,19 €	234,07 €
Abkürzungen: REK = Retard-Kapseln, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 28. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 7 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Calcifediol beim G-BA eingereicht.

² Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung 1 x täglich, 1 - 3 µg.

³ Günstigstes Fertigarzneimittel für die Dosierung 3 x in 7 Tagen, 2 - 6 µg.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Calcifediol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2022 6. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Calcifediol (Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 17.04.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Calcifediol

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT 30.08.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2020):

Royaldee ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Calcifediol:

- Paricalcitol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-09), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

ca. 146 700 – 184 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Calcifediol	2 484,11 € - 4 968,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Paricalcitol – Behandlungsmodus: 1 x täglich</i>	
Paricalcitol	1 464,69 € - 4 313,91 €
<i>Paricalcitol – Behandlungsmodus: 3 x in 7 Tagen</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Paricalcitol	1 220,28 € - 3 660,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II: Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Calcifediol
(Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 17.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Calcifediol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2020):

Rayaldee ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Calcifediol:

– Paricalcitol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-09), sofern nicht anders indiziert.



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

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

ca. 146 700 bis 184 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Calcifediol	2 484,11 € – 4 968,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paricalcitol – Behandlungsmodus: 1 x täglich	
Paricalcitol	1 464,69 € – 4 313,91 €
Paricalcitol – Behandlungsmodus: 3 x in 7 Tagen	
Paricalcitol	1 220,28 € – 3 660,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Calcifediol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Calcifediol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sekundärer H



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Calcifediol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Calcifediol
- **Handelsname:** Rayaldee
- **Therapeutisches Gebiet:** Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2022
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-01-D-767)

Modul 1

(pdf 396,99 kB)

Modul 2

(pdf 395,47 kB)

Modul 3A

(pdf 1,39 MB)

Modul 4A

(pdf 10,65 MB)

Modul 4A Anhang 4H

(pdf 9,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,18 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Calcifediol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sekundärer H-Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Calcifediol (Rayaldee)

RAYALDEE ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT)-Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Calcifediol:

- Paricalcitol

Stand der Information: Februar 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

[pdf 474,96 kB]

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Calcifediol - 2022-02-01-D-767*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 07.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Calcifediol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sekundärer Nutzen)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	23.05.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH						
Fr. Gräf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Barck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Csomor	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Hardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Rayaldee® IQWiG-Bericht – Nr. 1336 Auftrag: A22-09 Version: 1.0 Stand: 25.04.2022 Veröffentlichung: 02.05.2022
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Rayaldee®, die am 02.05.2022 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>In Deutschland wurde die Zulassung für Rayaldee® zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel am 18. August 2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erteilt.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Rayaldee® bildeten die Daten der randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002, die im Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt und deren Ergebnisse, aufgrund des identischen Studiendesigns, meta-analytisch zusammengefasst wurden.</p> <p>In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Rayaldee® mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde Paricalcitol als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (Vorgangsnummer 2019-B-200, (1)).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Auf Basis der im Dossier dargestellten Placebo-kontrollierten Studien CL-3001 und CL-3002 konnte das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Rayaldee® aus methodischen Gründen keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT Paricalcitol ableiten. Diesem formalen Vorgehen stimmt die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH prinzipiell zu.

Es besteht dennoch ein therapeutischer Mehrwert, denn alleinig Rayaldee® führt zu einer relevanten Reduktion des Parathormon (PTH)-Spiegels bei gleichzeitiger effektiver Erhöhung des 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D¹)-Spiegels, ohne klinisch relevante, negative Auswirkungen auf die Kalzium- und Phosphat-Spiegel. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen wie eine Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämie, die das Risiko kardio-vaskulärer Morbidität und Mortalität bei CKD-Patienten deutlich erhöhen können (2-4), treten hingegen selten unter der Behandlung mit Rayaldee® auf.

Jedoch nimmt die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:

- Patientenrelevanter Nutzen von Rayaldee®
- Grenzwert des PTH-Spiegels für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen sHPT
- Einsatz von Phosphatbindern im Anwendungsgebiet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschreibung der Erkrankung</p> <p>Der sHPT renalen Ursprungs ist eine schwerwiegende und komplexe Stoffwechselstörung, die bei Patienten mit CKD bereits in frühen Stadien als Begleiterkrankung auftreten kann (5, 6). Das Leitsymptom des sHPT ist die chronische Überproduktion des PTH in den Nebenschilddrüsen, die bei Fortschreiten zu einer irreversiblen Störung der Mineralstoff- und Knochenhomöostase und einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, bis hin zur Therapieresistenz und der Notwendigkeit einer (partiellen) Parathyreoidektomie (Entfernung der Nebenschilddrüsen), führen kann. Als systemische, klinische Folgen treten schwerwiegende irreversible Herz-Kreislauf- und Knochenerkrankungen auf, welche in einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten resultieren (7-9) und mit einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität assoziiert sind (8, 10-12).</p> <p>Darüber hinaus beschleunigt die Begleiterkrankung sHPT die Progression der CKD, sodass Betroffene im Vergleich zu CKD-Patienten ohne sHPT ein vielfach erhöhtes Dialyserisiko aufweisen (12-14). Ein hoher prä-dialytischer PTH-Spiegel ist zudem Risikofaktor für ein Transplantatversagen und das Auftreten einer Nephrokalzinose nach Nierentransplantation (15-17). Ein frühzeitiges Management des PTH-Spiegels ist daher zwingend erforderlich, da der PTH-Spiegel für den gesamten Krankheitsverlauf des sHPT und der CKD-Grunderkrankung entscheidend und von höchster prognostischer Relevanz ist (7).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der frühe Erhalt bzw. die Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichts zwischen PTH und weiteren sHPT-assoziierten Parametern wie Vitamin D (25(OH)D⁵ und 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D⁶), Kalzium und Phosphat ist dabei essenziell für den Therapieerfolg.</p> <p>Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet</p> <p>Für die Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 ist derzeit lediglich das 1,25(OH)₂D₂-Analogon Paricalcitol in oraler Darreichungsform zugelassen. Mittels Paricalcitol kann meist eine ausreichende Reduktion des PTH-Spiegels erzielt werden, jedoch wird der Vitamin D Mangel, der bei CKD-Patienten oft vorherrscht und den sHPT zudem fördert, nicht angemessen korrigiert. Zudem geht die Behandlung mit Paricalcitol mit einem erhöhten Hyperkalzämie- und Hyperphosphatämie-Risiko einher.</p> <p>Entsprechend besteht im Anwendungsgebiet von Rayaldee® ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer zugelassenen Therapieoption mit besserem Wirksamkeitsprofil, die zudem ein physiologisches Gleichgewicht der wesentlichen CKD-bezogenen Parameter erreicht.</p> <p>Rayaldee® adressiert diese Versorgungslücke, indem es eine relevante Reduktion des PTH-Spiegels sowie eine effektive Erhöhung des 25(OH)D-</p>	

⁵ Wird der Begriff 25-Hydroxyvitamin D (abgekürzt 25(OH)D) verwendet, ist im Folgenden hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.

⁶ Wird der Begriff 1,25-Dihydroxyvitamin D (abgekürzt 1,25(OH)₂D) verwendet, ist im Folgenden hiermit sowohl 1,25(OH)₂D₂ als auch 1,25(OH)₂D₃ gemeint.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spiegels, ohne negative Auswirkungen auf die Kalzium- und Phosphat-Spiegel, erzielt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Z. 19 ff	<p>Anmerkung Patientenrelevanter Nutzen von Rayaldee®</p> <p>Position des IQWiG <i>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.</i></p> <p><i>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Rayaldee® zum Schluss, dass die vorgelegten Daten der Placebo-kontrollierten Studien CL-3001 und CL-3002 nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Rayaldee® gegenüber der zVT abzuleiten. Dies ist in der fehlenden Umsetzung der zVT Paricalcitol begründet.</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt zu, dass sich formal auf Basis der Studienergebnisse kein Zusatznutzen im Sinne der Evidenzanforderungen des G-BA ableiten lässt. Dieser wurde im Rahmen des Nutzendossiers auch nicht beansprucht. Dennoch ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH überzeugt, dass Rayaldee® einen patienten-relevanten medizinischen Nutzen erfüllt und eine wichtige therapeutische Versorgungslücke adressiert. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Neben Rayaldee® steht zur Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 lediglich Paricalcitol in oraler Darreichungsform zur Verfügung (18).</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol zur Behandlung von Erwachsenen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt fest, dass keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, stellt aber die Ergebnisse der beiden placebokontrollierten, randomisierten Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 dar.</p> <p>In die Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus eingeschlossen, die eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 hatten und einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Der Vitamin-D-Mangel war definiert als 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel von ≥ 10 bis < 30 ng/ml. Die Behandlung mit Calcifediol erfolgte über 26 Wochen. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des intakten Parathyreoidhormon-Spiegels um</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten wie die Kalzिमimetika Cinacalcet (Mimpara®, (19)) und Etelcalcetid (Parsabiv®, (20)), die nur für dialysepflichtige Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 5 zugelassen sind, können bei prädialytischen CKD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypokalzämien bzw. Hyperphosphatämien einhergehen (21, 22), sodass deren Einnahme im Anwendungsgebiet nicht zulässig ist.</p> <p>Paricalcitol, als biologisch aktives Analogon des 1,25(OH)₂D₂, kann den PTH-Spiegel senken, jedoch wird der parallel auftretende Vitamin D-Mangel (25(OH)D) nicht effektiv korrigiert, was häufig eine zusätzliche Einnahme von Colecalciferol erforderlich macht.</p> <p>Da Paricalcitol jedoch zu einem schnellen und physiologisch nicht regulierten 1,25(OH)₂D-Anstieg führt, wird der Vitamin D-Katabolismus induziert und damit die Wirksamkeit der Colecalciferol-Supplementation eingeschränkt (23). Darüber hinaus ist die Paricalcitol-Therapie oftmals mit Nebenwirkungen wie einer Hyperkalzämie, die wiederum mit einem erhöhten Risiko der Gefäß- und Weichteilverkalkung einhergeht, und/oder einer Hyperphosphatämie assoziiert (2, 4, 17, 24).</p>	<p>≥ 30 % im Vergleich zum Studienbeginn sowie unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Die Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 sind übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz zu Paricalcitol führt Rayaldee® zu einer effektiven Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels in einem Maße, welche für eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des PTH-Spiegels erforderlich ist. Zudem wird die Kalzium- und Phosphat-Homöostase nicht negativ beeinflusst, was zu einem geringen Risiko für das Auftreten von Hyperkalzämien oder Hyperphosphatämien führt.</p> <p>Dies belegen die Ergebnisse der Meta-Analyse der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 eindrucksvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physiologische Kontrolle des sHPT durch eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des PTH-Spiegels • Signifikante Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels • Kein negativer, klinisch relevanter Einfluss auf weitere sHPT-relevante Parameter <p>Diese positiven Wirksamkeitsdaten von Rayaldee® werden zudem durch ein gutes und sicheres Nebenwirkungsprofil unterstützt (25).</p> <p>In der Gesamtschau der positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte und im Hinblick auf die Deckung des therapeutischen Bedarfs stellt Rayaldee® eine innovative und geeignete Therapie im Anwendungsgebiet des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel dar.</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Royaldee® ist das einzige Präparat für die Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4, das den PTH-Spiegel senkt und gleichzeitig den 25(OH)D-Spiegel erhöht, ohne dabei die Kalzium- und Phosphat-Spiegel in klinisch bedeutsamen Ausmaß negativ zu beeinflussen. Alle sHPT-assoziierten Parameter, die einer wechselseitigen Regulation unterliegen, werden somit allumfassend in die gewünschte Richtung gelenkt.</p> <p>Daher ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH überzeugt, dass Royaldee® einen patientenrelevanten medizinischen Nutzen erfüllt und eine wichtige therapeutische Versorgungslücke schließt.</p>	
S. 10 Z. 33 ff	<p>Anmerkung Grenzwert des PTH-Spiegels für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen sHPT</p> <p>Position des IQWiG <i>„Zu Schritt 3) Der vom pU angesetzte Grenzwert des PTH-Spiegels von ≥ 150 pg/ml für das Vorliegen eines sHPT basiert insbesondere auf der Befragung von 15 Nephrologen in den deutschen Studienzentren der CKDopps-Studie. Die Angaben in der Studie</i></p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>beziehen sich auf die CKD-Stadien 4 und 5. Es ist unklar, ob sich die Werte auch auf Stadium 3 übertragen lassen. Weitere Publikationen gehen bereits ab einem PTH-Spiegel > 65 pg/ml von einem sHPT für die CKD-Stadien 3 und 4 aus [11,12]. Da entsprechend der KDIGO-Leitlinie [8] der optimale PTH-Bereich nicht bekannt ist, sind die vom pU angesetzten Anteilswerte für Patientinnen und Patienten in den CKD-Stadien 3 und 4 unsicher, tendenziell jedoch unterschätzt.“</i></p> <p>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt der Aussage des IQWiG zu, dass die Berechnung der GKV-Zielpopulation, CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel, mit Unsicherheiten verbunden ist.</p> <p>Aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stellen PTH-Spiegel > 65 pg/ml und < 150 pg/ml keine geeigneten Grenzwerte für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen sHPT dar und sind damit für die Quantifizierung der Zielpopulation nicht geeignet. Begründet wird dies wie folgt:</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Unter der Annahme, dass bereits ein niedrigerer Grenzwert des PTH-Spiegels einen behandlungsbedürftigen sHPT auslöst, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher sein.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der sHPT ist eine komplexe Stoffwechselstörung bei CKD-Patienten, die durch eine krankheitsspezifische und übermäßige Produktion des PTH in den Nebenschilddrüsen gekennzeichnet ist (9). Die Diagnosestellung des sHPT erfolgt über die Messung des PTH-Spiegels. Für die gesunde Allgemeinbevölkerung ist ein PTH-Spiegel von 30 – 70 pg/ml als Normbereich, mit 65 – 70 pg/ml als obere Normgrenze, bekannt. Dieser und auch der Grenzwert für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen sHPT sind jedoch für CKD-Patienten nicht definiert.</p> <p>Die aktuell gültige KDIGO-Leitlinie weist darauf hin, dass der optimale PTH-Spiegel bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mangels aussagekräftiger, randomisierter klinischer Studien unbekannt ist (26).</p> <p>In der klinischen Praxis gilt es als anerkannt, dass bei CKD-Patienten ein moderater Anstieg des PTH-Spiegels über dem Normalbereich als eine gewünschte Adaptation des Körpers an den fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion betrachtet wird, die dazu beiträgt, den Phosphat-Spiegel besser zu kontrollieren (27). Daher erfolgt häufig erst im Verlauf der CKD, wenn ein kontinuierlicher Anstieg des PTH-Spiegel verzeichnet wird, der sich auch durch eine Colecalciferol- und/oder Kalzium-Substitution nicht regulieren lässt, die Diagnose</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des renalen sHPT. Generell steigt also der PTH-Spiegel mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Verlauf der CKD an und damit auch erst die Notwendigkeit zur therapeutischen Intervention. Somit ist ein PTH-Spiegel von 65 pg/ml nicht als praxisgerechter Grenzwert für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen sHPT geeignet.</p> <p>Eine in der Publikation von Liabeuf et al. 2019 beschriebene Befragung von deutschen Nephrologen ergab, dass ca. 40 % der Fachärzte einen PTH-Spiegel von 200 – 300 pg/ml und nur ca. 8 % von 50 – 150 pg/ml als oberen Zielbereich akzeptieren (siehe Abbildung 1b der Liabeuf-Publikation, (28)).</p> <p>Diese Aussagen werden durch die KDIGO-Leitlinie gestützt, die eine Behandlung anhand von Zielbereichen für Patienten im dialysepflichtigen Stadium empfiehlt, die zwischen dem zwei- und neunfachen des oberen Normalbereichs liegen sollen. Bei einem oberen Grenzwert von 65 – 70 pg/ml sollen somit PTH-Spiegel von 130 – 630 pg/ml erreicht werden.</p> <p>Bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten im Stadium 3a - 5 ist der optimale PTH-Spiegel hingegen nicht bekannt (29). Erst bei einem progressiven Anstieg des PTH-Spiegels bzw. einem dauerhaften</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbleib deutlich oberhalb des Normbereichs sollen gemäß der aktuell gültigen KDIGO-Leitlinie sHPT-modifizierbare Parameter wie Kalzium, Phosphat und Vitamin D-Mangel untersucht werden und ggf. eine Behandlung initiiert werden (26). Um die physiologischen Regelmechanismen nicht zu unterdrücken (inkl. PTH-Anstieg als Adaptation), sollte daher nicht zu früh interveniert werden.</p> <p>In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität mehrheitlich ein höherer PTH-Spiegel (mehr als zweifach oberhalb des Normalbereichs, entspricht einem PTH-Spiegel von > 130 – 140 pg/ml), als behandlungsbedürftig angesehen wird und damit einen relevanten Grenzwert zur Quantifizierung der Zielpopulation von Rayaldee® darstellt. Da weder die aktuell gültige Leitlinie noch relevante Fachliteratur einen genauen PTH-Schwellenwert für die Behandlungsbedürftigkeit des sHPT definieren, ist davon auszugehen, dass auch niedrigere Werte mit Unsicherheiten behaftet sind. Daher ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH weiterhin der Ansicht, dass ein PTH-Schwellenwert von 150 pg/ml geeignet ist, um einen behandlungsbedürftigen sHPT abzubilden.</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 Z. 21 ff	<p>Anmerkung</p> <p>Einsatz von Phosphatbindern im Anwendungsgebiet</p> <p>Position des IQWiG</p> <p><i>„Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA gibt an, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 A, Abschnitt 3.3.“</i></p> <p>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH führt die Kosten von Phosphatbinder im Modul 3 A des Dossiers zu Rayaldee® nicht auf, da Phosphatbinder nicht zur Behandlung des sHPT zugelassen sind. Phosphatbinder sind in der Absenz einer Hyperphosphatämie weder indiziert noch empfohlen (26), sondern ihr Wirkungsbereich umfasst die Regulierung der Hyperphosphatämie.</p> <p>Gemäß der Fachinformationen von Rayaldee® sollten Patienten mit einer anamnestischen Hyperphosphatämie zu Therapiebeginn</p>	<p>Gemäß den Hinweissätzen der konsentierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. Phosphatbinder werden nicht zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus eingesetzt. Sie finden in der Kontrolle einer potentiell vorhandenen Hyperphosphatämie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Anwendung. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der entsprechenden Kosten verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>während der Therapie häufiger auf eine mögliche Hyperphosphatämie kontrolliert werden (30). Da die Behandlung einer Hyperphosphatämie jedoch nicht im Anwendungsgebiet von Rayaldee® liegt, finden sich in dessen Fachinformation keine näheren Angaben zu einer möglichen regelhaften Einnahme von Phosphatbindern.</p> <p>Gemäß Fachinformation von Paricalcitol soll bei Patienten, die gleichzeitig mit kalziumhaltigen Phosphatbinder behandelt werden, im Falle eines erhöhten Kalzium-Spiegels oder erhöhten Kalzium-Phosphat-Produktes die Einnahme von kalziumhaltigen Phosphatbindern reduziert bzw. ausgesetzt oder auf kalziumfreie Phosphatbinder umgestellt werden (18). Aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH werden die Angaben in den Fachinformationen für Rayaldee® und Paricalcitol somit als nicht regelhafte Anwendung von Phosphatbindern bei der Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 interpretiert, sondern soll lediglich nach Bedarf, nämlich bei vorhandener CKD-bedingter Hyperphosphatämie, erfolgen (18, 30).</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertritt daher weiterhin die Meinung, dass eine Berücksichtigung von</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Phosphatbindern und deren Kosten für das Anwendungsgebiet von Rayaldee® nicht notwendig ist und verzichtet daher auf eine nachträgliche Kostenberechnung.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-200, Calcifediol zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz"*. 2020.
2. Li XH, Feng L, Yang ZH, Liao YH. *"Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis"*. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20 (10):706-714.
3. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. *"Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial"*. *JAMA*. 2012;307 (7):674-684.
4. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. *"Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial"*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25 (1):175-186.
5. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. *"Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease"*. *Kidney International* 2007;71 (1):31-38.
6. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. *"The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease"*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13 (11):2762-2769.
7. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. *"Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options"*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6 (4):913-921.
8. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. *"Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease"*. *International Urology and Nephrology*. 2012;44 (2):541-547.
9. Nikodimopoulou M, Liakos S. *"Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease"*. *Hippokratia*. 2011;15 (Suppl 1):33-38.
10. Geng S, Kuang Z, Peissig PL, Page D, Maursetter L, Hansen KE. *"Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease"*. *Osteoporosis International*. 2019;30 (10):2019-2025.
11. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. *"Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease"*. *Kidney International*. 2008;73 (11):1296-1302.
12. Schumock GT, Andress D, S EM, Sterz R, Joyce AT, Kalantar-Zadeh K. *"Impact of secondary hyperparathyroidism on disease progression, healthcare resource utilization and costs in pre-dialysis CKD patients"*. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24 (11):3037-3048.

13. Asche C, E Marx S, Kim J, Unni S, Andress D. *"Impact of elevated intact parathyroid hormone on mortality and renal disease progression in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4"*. Current Medical Research and Opinion. 2012;28:1527-1536.
14. Bozic M, Diaz-Tocados JM, Bermudez-Lopez M, Forne C, Martinez C, Fernandez E, et al. *"Independent effects of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia on chronic kidney disease progression and cardiovascular events: an analysis from the NEFRONA cohort"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021.
15. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. *"Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications"*. American Journal of Transplantation. 2005;5 (8):1934-1941.
16. Roodnat JI, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, et al. *"High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation"*. Transplantation. 2006;82 (3):362-367.
17. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, Csomor PA, Spiegel DM, Evenepoel P, et al. *"The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;36 (1):160-169.
18. Glenmark Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation. Paricalcitol. Pasonican 1 µg / 2 µg Weichkapseln (Stand: Dezember 2020)"*. 2020.
19. AMGEN Europe B.V. *"Fachinformation. Cinacalcet. Mimpara® 30 mg/60 mg/ 90 mg Filmtabletten. (Stand: Januar 2020)"*. 2020.
20. AMGEN Europe B.V. *"Fachinformation. Etelcalcetid. Parsabiv® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung. (Stand: September 2021)"*. 2021.
21. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, et al. *"A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis"*. American Journal of Kidney Disease. 2009;53 (2):197-207.
22. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, Garcia-Ledesma P, Hernando A, Martinez I, et al. *"Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis"*. Nephrology (Carlton). 2012;17 (1):26-31.
23. Sprague SM, Strugnell SA, Bishop CW. *"Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease"*. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2017;12 (5):289-301.
24. Cozzolino M, Bernard L, Csomor PA. *"Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis"*. Clinical Kidney Journal. 2021.
25. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Nachberechnungen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studien CL-3001 und CL-3002 sowie für die Meta-Analyse"*. 2021.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *"Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)"*. 2017.

27. Evenepoel P, Bover J, Urena Torres P. *"Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease"*. *Kidney International*. 2016;90 (6):1184-1190.
28. Liabeuf S, McCullough K, Young EW, Pisoni R, Zee J, Reichel H, et al. *"International variation in the management of mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease: Results from CKDopps"*. *Bone*. 2019;129:115058.
29. Ketteler M, Ambühl P. *"Where are we now? Emerging opportunities and challenges in the management of secondary hyperparathyroidism in patients with non-dialysis chronic kidney disease"*. *Journal of Nephrology*. 2021.
30. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Januar 2022)"*. 2022.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Calcifediol (Rayaldee)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2022 eine Nutzenbewertung zu Calcifediol (Rayaldee) von Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Calcifediol ist zugelassen zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Paricalcitol fest.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine direkt vergleichende Studie vorgelegt wurde. Auch vom Hersteller wird kein Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Calcifediol

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 07. Juni 2022

von 11:00 Uhr bis 11:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Fresenius Medical Care Deutschland GmbH:**

Frau Gräf

Frau Barck

Herr Dr. Csomor

Herr Dr. Hardt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung nach § 35a SGB V begrüßen. Ich möchte mich zunächst einmal bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der leider nicht anwesend sein kann.

Unsere mündliche Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Calcifediol zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, sind wir gehalten, ein Wortprotokoll zu führen. Das bedingt, dass ich formell die Anwesenheit feststellen muss. Das tue ich hiermit. Von Fresenius Medical Care Deutschland, vom pharmazeutischen Unternehmer, sind zugeschaltet Frau Gräf, Frau Barck, Herr Dr. Csomor und Herr Dr. Hardt sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Dr. Hardt, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hardt (Fresenius): Schönen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte. Bevor wir inhaltlich einsteigen, möchte ich kurz mein Team vorstellen. Mit mir sind heute hier Frau Isabella Barck und Frau Angela Gräf aus dem Bereich Market Access. Sie haben federführend die Erstellung des Nutzendossiers betreut. Des Weiteren ist Herr Dr. Philipp Csomar hier. Er ist in dieser Anhörung zuständig für alle medizinischen Fragestellungen zu Rayaldee. Mein Name ist Dr. Thomas Hardt. Ich leite den Bereich Market Access bei der Vifor Pharma Deutschland GmbH.

Heute möchten wir mit Ihnen über die Bedeutung von Rayaldee im Anwendungsgebiet des sekundären Hyperparathyreoidismus, kurz sHPT, bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und mit Vitamin-D-Mangel diskutieren. Wir sind davon überzeugt, dass retardiertes Calcifediol, Rayaldee, den Patienten einen deutlichen therapeutischen Mehrwert in der Behandlungssituation bietet. Wir möchten nachfolgend kurz auf das Krankheitsbild, den Versorgungsbedarf und den Stellenwert von Rayaldee eingehen.

Zunächst zum Krankheitsbild und zum bestehenden Versorgungsbedarf. sHPT renalen Ursprungs ist mit schwerwiegenden komplexen Stoffwechselstörungen verbunden, die bei Patienten mit CKD bereits in frühen Stadien als Begleiterkrankung auftreten können. Das Leitsymptom des sHPT ist die Überproduktion des Parathormons, kurz PTH, in den Nebenschilddrüsen, die bei Fortschreiten zu irreversiblen Störungen des Mineralstoff- und Knochenhaushalts mit einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen bis hin zur Therapieresistenz und im schlimmsten Fall der Notwendigkeit einer Entfernung der Nebenschilddrüse führen kann. Es handelt sich tatsächlich um eine ernsthafte Erkrankung. Unbehandelt ist das Fortschreiten der sHPT-Erkrankung mit schwerwiegenden irreversiblen Herz-Kreislauf- und Knochenerkrankungen assoziiert, welche in einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Patienten resultieren. Darüber hinaus beschleunigt die Begleiterkrankung sHPT die Progression der chronischen Nierenerkrankung, sodass betroffene Patienten ein vielfach erhöhtes Risiko aufweisen, dialysepflichtig zu werden. Eine frühzeitige Behandlung und effektives Management des PTH-Spiegels ist zwingend erforderlich, um die genannten schwerwiegenden klinischen Folgen zu verhindern. Die Herausforderung einer Therapie im

Anwendungsgebiet besteht darin, ein physiologisches Gleichgewicht zwischen PTH und weiteren sHPT-assoziierten Parametern wie Vitamin D sowie Calcium und Phosphat herzustellen. Für die Behandlung des sHPT bei Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 steht derzeit lediglich eine einzige zugelassene Therapieoption, nämlich der Wirkstoff Paricalcitol, in Deutschland zur Verfügung. Mit Paricalcitol kann zwar meist eine ausreichende Reduktion des PTH-Spiegels erzielt werden, jedoch wird der Vitamin-D-Mangel nicht angemessen korrigiert, und das Risiko einer Hypercalcämie und einer Hyperphosphatämie wird erhöht. Diese Nebenwirkungen sollten so weit wie möglich vermieden werden, da sie mit einem erhöhten Risiko der Gefäß- und Weichteilverkalkung einhergehen, die eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, CKD, darstellt.

Ganz kurz zum Stellenwert und dem patientenrelevanten Nutzen von Rayaldee. Mit Rayaldee steht nun eine zugelassene wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung, welche die Herausforderung der Therapie adressiert. Im Rahmen von zwei randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien zeigte sich, dass Rayaldee effektiv und nachhaltig den sHPT-Spiegel bei CKD-Patienten kontrolliert, und dies bei gleichzeitiger Ausgewogenheit der wesentlichen sHPT-assoziierten Parameter. Das IQWiG hat auf Basis der placebokontrollierten Studien aus methodischen Gründen keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paricalcitol ableiten können. Diesem formalen Vorgehen stimmen wir zu. Darum haben wir im Rahmen des Nutzendossiers keinen Zusatznutzen für Rayaldee beansprucht. Wir sind allerdings fest davon überzeugt, dass Rayaldee einen deutlichen therapeutischen Mehrwert in der Versorgung liefert und einen relevanten Stellenwert in der Versorgung bekommen kann. Rayaldee ist das einzige Präparat bei sHPT-Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4, das sowohl den PTH-Spiegel senkt als auch den Vitamin-D-Spiegel erhöht, und das, ohne klinisch relevante negative Auswirkungen auf den Calcium- und Phosphatspiegel zu verursachen.

Damit freuen wir uns auf die Diskussion und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Hardt. – Ich gebe weiter an die Teilnehmer. Wer meldet sich zu Wort? – Frau Wenzel-Seifert von der KBV, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Womit wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe behandelt? Bei den Patienten liegt aufgrund des Anwendungsgebietes ein Vitamin-D-Mangel vor. Wie sah die Therapie im Vergleichsarm aus?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Csomor.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Die Zulassungsstudien beruhen auf zwei placebokontrollierten Studien, die durchgeführt wurden. Es war kein aktiver Vergleichsarm dabei.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es lag ein Vitamin-D-Mangel vor, aber es wurde nicht mit Vitamin D behandelt? – Okay.

Meine zweite Frage ist eher akademischer Art. Warum glauben Sie, dass diese Form des Vitamin D, das Sie für die Behandlung einsetzen, für diese Patienten indiziert ist und besser ist als das Calcitriol? Vitamin D wird als eine Art Prohormon in der Haut gebildet bzw. über die Nahrung aufgenommen. Es muss in zwei Schritten hydroxyliert werden. Der erste Schritt erfolgt in der Leber, der zweite in der Niere. Erst dann ist es voll aktiv. Wegen der Nierenschädigung kann der zweite Schritt nicht erfolgen. Ihr Produkt, wenn ich das richtig verstanden habe, ist nicht das Prohormon, es ist auch nicht die zweite Form, das 1,25-Colecalciferol, sondern es ist der Metabolit, der in der Leber gebildet wird. Mir ist nicht ganz klar, warum Patienten mit einer Niereninsuffizienz diese Metaboliten benötigen. Denn das Gros von ihnen – bis auf wenige Ausnahmen – hat eine funktionsfähige Leber und kann diesen Metabolisierungsschritt vornehmen, sofern ausreichend Vitamin D durch Nahrung oder

aufgrund von Bildung in der Haut, UV-Exposition etc. vorhanden ist. Mir ist nicht klar, wo die Ratio hinter dem Einsatz dieses Metaboliten liegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Csomor, Sie haben sich dazu zu Wort gemeldet.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Herzlichen Dank für die Frage. Wie Sie selber schon erläutert haben, ist der Vitamin-D-Metabolismus eine relativ komplexe Angelegenheit und sehr streng reguliert. Bei Rayaldee wird das Substrat gegeben, um nachher aktives Vitamin D zu bilden. Calcifediol wird gegeben. Nun ist der Punkt, dass bei Rayaldee eine sehr langsame Wirkstofffreisetzung – über 12 Stunden – erfolgt. Das führt dazu, dass die physiologischen Regelmechanismen zur Kontrolle von aktivem Vitamin D komplett erhalten bleiben, indem wir nicht ein aktives Analogon geben und somit die physiologische Regulierung umgehen, sondern das Substrat geben. Durch die langsame Freisetzung wird erreicht, dass gerade bei CKD-Patienten enorm hohe Calcifediol-Spiegel gebildet werden können. Die Patienten in den klinischen Studien haben einen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel von über 50 ng/ml erreicht, schlussendlich im Bereich von 50 bis 100. Diese hohe Substratmenge ist bei CKD-Patienten erforderlich, um über die Bildung von aktivem Vitamin D eine PTH-Reduktion zu erreichen. Wie Sie selber schon gesagt haben, wird mit zunehmender Niereninsuffizienz die 1 α -Hydroxylase-Aktivität in der Niere fortlaufend beeinträchtigt. Das FGF23, das heraufreguliert wird, führt zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der 1 α -Hydroxylase in den Nieren. Durch den hohen Wirkstoffspiegel, den wir mit Rayaldee erreichen, wird extrarenale Aktivierung zu aktivem Vitamin D ermöglicht, zum Beispiel in den Nebenschilddrüsen, wo das PTH gesenkt wird. Dadurch, dass wir mit Rayaldee diese physiologische Kontrolle nicht umgehen, was bei 1 α -hydroxylierten Präparaten wie zum Beispiel Paricalcitol passiert, haben wir einen klaren Vorteil im Bereich des Sicherheitsprofils. Das heißt, dass das Calcium und das Phosphat absolut im Normbereich bleiben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Frau Wenzel-Seifert, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das mit der verlangsamten Freisetzung ist ein Argument, das mir einleuchtet. Was mir nicht so ganz einleuchtet: Sie gehen davon aus, dass Ihr zweiter Hydroxylierungsschritt nicht in der Niere stattfindet, sondern extrarenal?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Csomor, bitte schön.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Das ist eine hervorragende Feststellung. Was wir in den klinischen Studien zeigen konnten, ist, dass ein Vitamin-D-Spiegel von über 50 ng/ml erreicht werden muss, um bei CKD-Patienten das PTH in klinischer Relevanz zu senken. Wir sehen zum Beispiel keinen Unterschied zwischen CKD-3- und CKD-4-Patienten, wenn wir auf die Effektivität, das heißt auf die PTH-Senkung, schauen. Das heißt, es ist unabhängig vom CKD-Stadium. Es gibt viele Hinweise, dass auch extrarenales Gewebe wie zum Beispiel die Nebenschilddrüse eine 1 α -Hydroxylase-Aktivität besitzt und somit lokal Hormon gebildet wird. Um das zu ermöglichen, müssen viel höhere Substratkonzentrationen vorhanden sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Was ist der Schwellenwert bzw. der Grenzwert des PTH-Spiegels für die Diagnose des Hyperparathyreoidismus? Das wurde vom IQWiG bei der Herleitung der Patientenzahlen kritisiert. Das wollte ich bei den Klinikern nachfragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kunz, wir haben das große Problem, dass wir heute keine Kliniker dabei haben. Diese Frage können wir nur an den pharmazeutischen Unternehmer richten.

Frau Dr. Kunz: Der pharmazeutische Unternehmer hat seine Position im Dossier schon eingereicht. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Barck, bitte.

Frau Barck (Fresenius): Wie es Frau Kunz gerade gesagt hatte, haben wir zu diesem Punkt schon schriftlich Stellung genommen. Für die gesunde Allgemeinbevölkerung ist ein PTH-Spiegel von 30 pg/ml bis 70 pg/ml als Normbereich bekannt. Die Einschätzung des IQWiG beruhte dabei auf einzelnen Publikationen, die bereits ab einem PTH-Wert von 65 pg/ml von einem erhöhten PTH-Wert ausgehen. Allerdings ist das aus unserer Perspektive nicht eins zu eins auf die erkrankte und hier relevante Zielpopulation übertragbar. Denn die Leitlinien weisen darauf hin, dass der optimale PTH-Spiegel bei nicht dialysepflichtigen Patienten, also bei niereninsuffizienten Patienten, derzeit unbekannt ist. Ebenso werden keine klaren Empfehlungen für einen PTH-Schwellenwert bei der Behandlungsbedürftigkeit getroffen. Da weder aktuell gültige Leitlinien noch die relevante Fachliteratur einen PTH-Schwellenwert für die Behandlungsbedürftigkeit des PTH definieren, sind wir davon ausgegangen, dass auch niedrigere Werte mit Unsicherheiten behaftet sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Barck. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Zu diesem Thema kann ich nichts beitragen. Ich bin noch bei meinem alten Thema und wollte erneut nachfragen. Das mit der extrarenalen Hydroxylierung war mir unbekannt. Es ist in der Tat ein sehr komplexer Metabolismus. Mir war aber auch nicht ganz klar – hier wollte ich nachfragen; es ist schade, dass die Kliniker nicht da sind –: Ist im CKD-Stadium 3 oder 4 schon davon auszugehen, dass die Niere nicht mehr in der Lage ist, das Vitamin D ordnungsgemäß oder so, wie es sollte, zu hydroxylieren? Ist das ein gewisser Prozentsatz? Sie haben nicht die terminale Niereninsuffizienz, nur Stadium 3 oder 4 in Ihrem Anwendungsgebiet sowie den Vitamin-D-Mangel. Darunter fielen auch Patienten, die einen einfachen Vitamin-D-Mangel haben, wie er relativ häufig in der Bevölkerung vorkommt, bei chronisch Kranken besonders häufig. Wie schätzen Sie das ein, wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten im Stadium 3 oder 4, die die aktivierte Form von Vitamin D tatsächlich benötigen, also das 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder Calcitriol?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Csomor dazu.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 beziehen sich auf die Nierenfunktion per se. Wenn wir die verschiedenen Parameter anschauen, die sich über den Zeitraum verändern, bei dem ein Patient durch die verschiedenen Stadien der Nierenerkrankung geht, sehen wir zum Beispiel, dass das Phosphat sehr spät ansteigt. Das ist gegen Ende CKD 4, obwohl die Niere dafür verantwortlich ist, das Phosphat auszuscheiden. Es kommt zu einer Kompensation. Das heißt, der sogenannte FGF23-Faktor wird schon sehr früh heraufreguliert. Das hilft, Phosphat stärker auszuscheiden. Aber jetzt gibt es eine Gegenseite. Gleichzeitig bewirkt das FGF23, dass die 1 α -Hydroxylase in der Niere herunterreguliert wird. Das heißt, die Fähigkeit, Substrat zu hydroxylieren, wird schon früh eingeschränkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Weitere Fragen? – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine zweite Frage richtet sich ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer, ob er das vielleicht erläutern kann. Bei der Kontrolle des PTH-Spiegels, des Calcium- und des Phosphatspiegels schreiben Sie von Unterschieden bei Calcifediol im Vergleich zu Paricalcitol. Können Sie erklären, warum bei Calcifediol der Calciumspiegel nur zweimal im Jahr kontrolliert werden muss, wohingegen bei Paricalcitol von 12 Messungen im Jahr ausgegangen wird?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Csomor, bitte schön.

Herr Dr. Csomor (Fresenius): Wir sprechen von zwei unterschiedlichen Therapiekonzepten. Während Sie bei Paricalcitol ein aktives Analogon verabreichen, umgehen Sie damit die physiologische Regulierung des Vitamin-D-Metabolismus. Die physiologische Regulierung ist enorm wichtig, auch aus Sicherheitsmerkmalen. Denn was nicht passieren darf, ist, dass das Calcium und das Phosphat in die Höhe schießen. Dies umgehen Sie mit der Substitution von

einem aktiven Analogon. Das heißt, man muss Calcium und Phosphat engmaschig überprüfen und entsprechend die Dosierung anpassen. Hingegen findet bei Rayaldee eine physiologische Regulierung des ganzen Vitamin-D-Metabolismus statt. Es ist einer der großen Vorteile, dass man einen sehr hohen Level von Vitamin D erreichen kann, ohne dass man die physiologische Regulierung umgeht. Das führt dazu, dass die Spiegel weniger oft kontrolliert werden müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Csomor. – Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Kunz?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die 22-minütige Diskussion zusammenzufassen, wenn er das möchte. Herr Dr. Hardt, Sie werden das wahrscheinlich tun; denn Sie haben auch das Eingangsstatement gehalten. Bitte schön, Herr Dr. Hardt.

Herr Dr. Hardt (Fresenius): Vielen Dank. – Sie haben es schon gesagt: Die Diskussion war kurz. Ich glaube, sie hat einen Einblick gegeben, wie komplex das Therapiegebiet ist und mit welchen komplexen Regelmechanismen wir zu tun haben. Aus unserer Sicht ist die größte Herausforderung einer Therapie im Anwendungsgebiet, den PTH-Spiegel wirksam und nachhaltig zu reduzieren und die weiteren sHPT-assoziierten Parameter Vitamin D, Calcium, Phosphat im Gleichgewicht zu halten. Das ist das, was wir in den letzten Minuten diskutiert haben. Genau das ist mit Rayaldee möglich.

Ich habe es eingangs schon erwähnt: Wir beanspruchen keinen Zusatznutzen, aber wir wünschen uns schon, dass das besondere Profil von Rayaldee und damit der Stellenwert in der Therapie in der Nutzenbewertung gewürdigt wird. Wir bedanken uns für die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe allen Teilnehmern, die sich an der Debatte beteiligt haben, zu danken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in das weitere Verfahren einfließen wird. Denen, die an der nächsten Anhörung nicht teilnehmen, wünsche ich einen schönen Tag. Tschüss und auf Wiedersehen!

Damit schließe ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-200 Calcifediol

Stand: Februar 2020

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

Calcifediol [sekundärer Hyperparathyreoidismus]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Parathyreoidektomie

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

(Etelcalcetid (Beschluss vom 17.11.2017))

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Calcifediol- Monohydrat Rayaldee®	Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel
Paricalcitol H05BX02 Paricalcitol- ratiopharm®	Paricalcitol-ratiopharm® wird zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus in Verbindung mit chronischer Niereninsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadien 3 und 4 und bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CKD Stadium 5) unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse angewendet. (Stand: Dezember 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Oktober 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-200 (Calcifediol-Monohydrat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	32
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AE/s	Adverse Event/s
ALP	Alkaline Phosphatase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAP	Bone-specific Alkaline Phosphatase
CAC	Coronary Calcification
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
HD	Hemodialysis
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ERT	Evidence Review Team
ESKD	End-Stage Kidney Disease
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iPTH	intact Parathyroid Hormone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
LVMi	Left Ventricular Mass Index
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale

OR	Odds Ratio
PTH	Parathyroid Hormone;
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RT	Renal Transplantation
SAE/s	Serious Adverse Event/s
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SHPT/sHPT	Secondary Hyperparathyroidism
sPTX	Surgical Parathyroidectomy
TAP	Total Alkaline Phosphatase
TRIP	Turn Research into Practice Database
VDRA/s	Vitamin D Receptor Activators
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD), Stadium 3 oder 4 und niedrigem 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegel zu Behandlungsbeginn.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *sekundärer Hyperparathyreoidismus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.09.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 340 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse bzw. IQWiG-Berichte identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Apetrii M et al., 2017 [1].

Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of available evidence to assess the impact of surgical parathyroidectomy (sPTX) on the outcomes of CKD /ESKD patients with SHPT compared with matched patients not undergoing sPTX.

Methodik

Population:

- CKD /ESKD patients with SHPT

Intervention:

- surgical parathyroidectomy: The surgery itself could be (1) total parathyroidectomy without auto transplantation, (2) total parathyroidectomy with auto transplantation, or, (3) subtotal parathyroidectomy.

Komparator:

- standard medical treatment (variable)

Endpunkte:

- all-cause mortality
- short term and long-term and cardio-vascular mortality from the time of the surgical intervention to the end of follow-up
- QoL
- short term adverse events, including documented voice change or episodes of severe hypocalcaemia needing admission
- long-term adverse events, including “apathyroid state” (undetectable PTH levels), fractures
- postoperative PTH levels

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE (inception to October 2016), the Cochrane Library (Issue 10±12, October 2016) and the website clinicaltrials.gov (October 2016) and EMBASE without language restriction. Hand search for relevant articles was done on reference lists from textbooks, articles, and scientific proceedings.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two reviewers (MA and IN) evaluated the quality of the selected studies independently without blinding to authorship or journal according to recommendations from the Cochrane Collaboration.
- For the observational studies, the quality was assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS)[10]. The scale used three categories to evaluate: selection of the study groups, the comparability of the groups and the assessment of outcome. Stars awarded for each quality item serve as a quick visual assessment. Stars are awarded such that the highest quality studies are awarded up to nine stars.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 observational studies comprising 24,048 participants were selected

Charakteristika der Population:

Table 1. Demographic and characteristics of studies included in the meta-analysis.

Reference (first author)	Country	Patients No		Age		Gender (male%)		Newcastle-Ottawa score		
		PTX	CTRL	PTX	CTRL	PTX	CTRL	Selection	Comparability	Exposure
Ivarsson et al. 2015 [23]	Sweden	423	1234	55.2	56	48.2	50.1	***	**	**
Komaba et al. 2015 [17]	Japan	4428	4428	59.1 ± 11.6	59.3±12.3	55.8	55.7	***	**	***
Conzo et al. 2013 [20]	Italy	30	20	51.5±10.89	55±11.2	26.7	40	***	*	*
Sharma et al. 2013 [51]	US	150	1044	42.1	42.2	46.7	46.7	***	**	**
Goldstein et al 2013 [21]	Brazil	123	128	46	50	46.3	44.5	***	*	**
Iwamoto et al 2012 [16]	Japan	88	88	60.6±8.4	60.5±8.4	53.4	53.4	***	**	**
Kestenbaun et al. 2004 [24]	US	4558	4558	47.6	47.6	42.5	42.5	***	**	*
Trombetti et al. 2007 [44]	Switzerland	40	80	42.6	55	45	51	***	**	**
Ho LC et al. 2016 [45]	Taiwan	998	998	54.7	55	42.9	42.5	***	**	***
Moldovan et al. 2015 [22]	Romania	26	26	51.62±9.92	49.65±11.49	53.84	23.07	***	*	**
Li-Wedong et al 2016 [46]	China	53	92	63.1±13.8	53.8±15	56.6	70.6	***	*	*
Costa-Hong et al 2007 [18]	Brazil	50	68	52	59	43±10	45±12	**	**	*
Dussol B et al 2007[47]	France	19	32	N/A	N/A	N/A	N/A	**	**	*
Ma T-L et al 2015[48]	Taiwan	60	161	N/A	N/A	N/A	N/A	**	**	*
Lin H-C 2014[19]	Taiwan	30	23	53.3 ± 13.3	53.4 ± 13.9	43	61	***	**	*

Abbreviations: PTX-parathyroidectomy, CTRL- control

*- Stars awarded for each quality item (Newcastle-Ottawa scale). For each domain, either a "star" or "no star" is assigned, with a "star" indicating that study design element was considered adequate and less likely to introduce bias. For Selection (of the exposed cohort, of the non-exposed cohort, ascertainment of exposure and outcome of interest) a maximum of four stars may be assigned. A maximum of two stars can be given for Comparability and a maximum of 3 stars can be given for Exposure (assessment of outcome, length of follow-up and adequacy of follow-up). A study could receive a maximum of nine stars.

- siehe Anhang

Qualität der Studien:

- siehe Table 1 in Charakteristika der Population

Studienergebnisse:

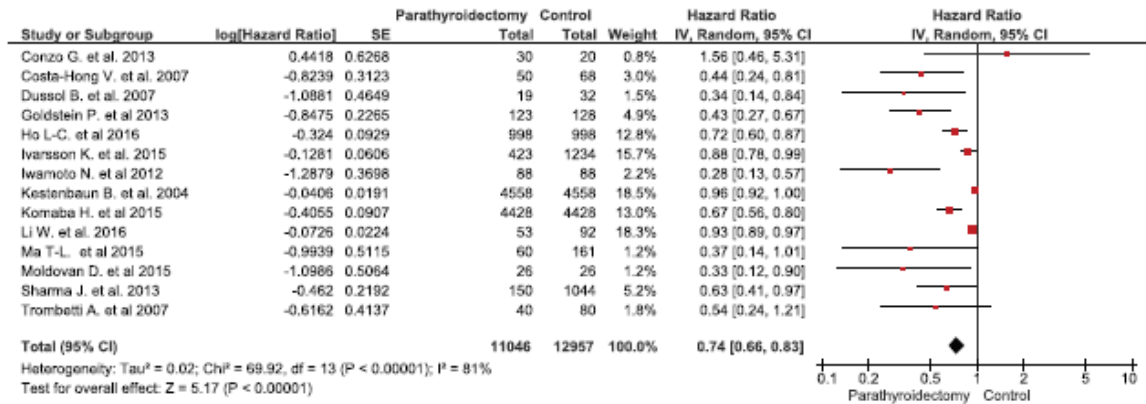


Fig 2. The effect of parathyroidectomy on all-cause mortality.

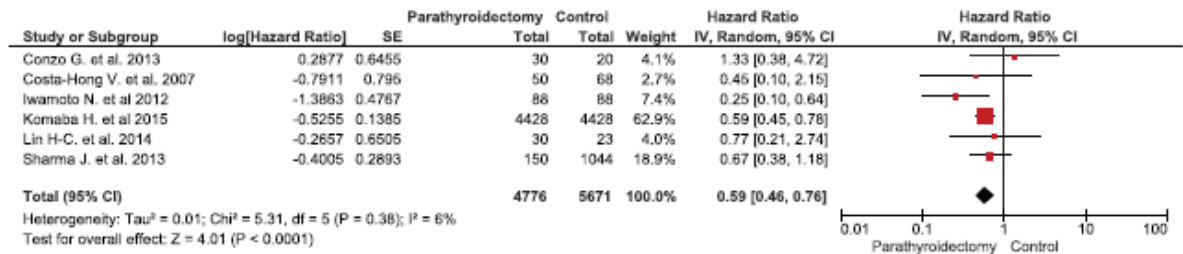


Fig 3. The effect of parathyroidectomy on cardiovascular mortality.

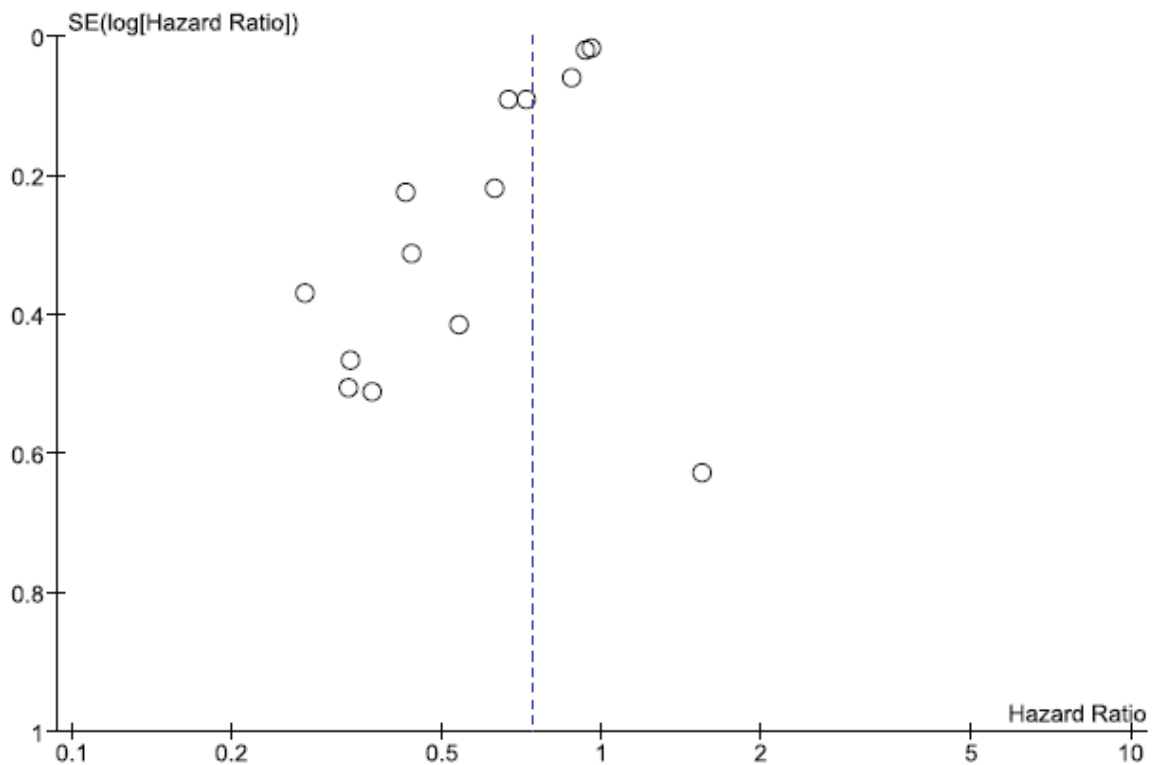


Fig 4. Funnel plot for all-cause mortality.

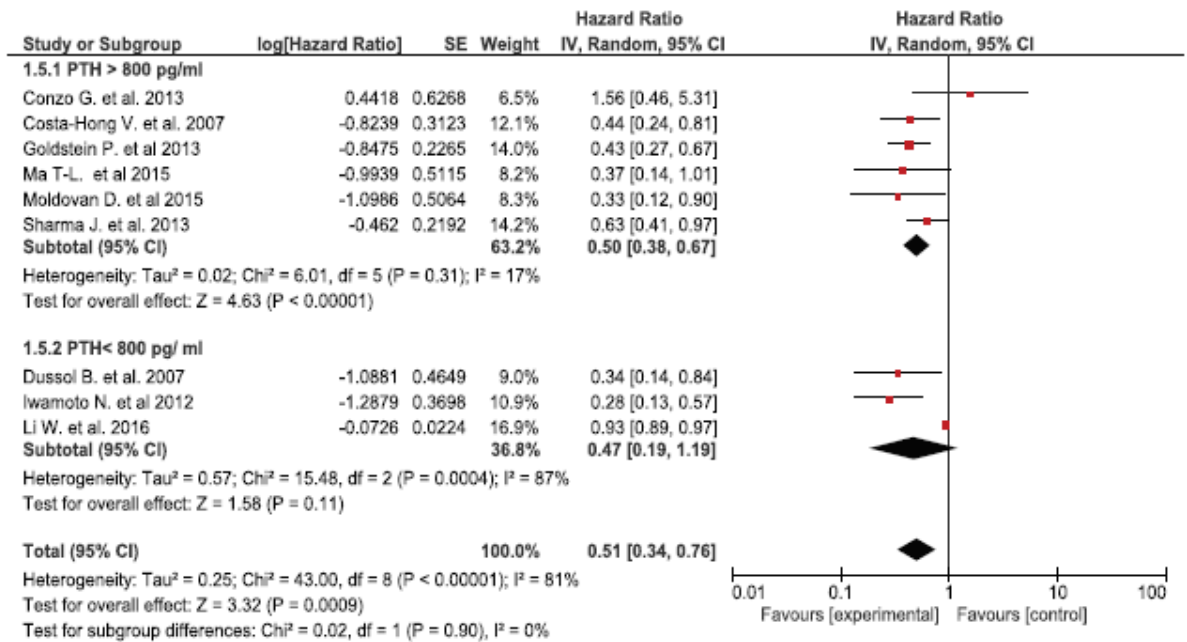


Fig 5. Subgroup analysis for low and high PTH value at baseline.

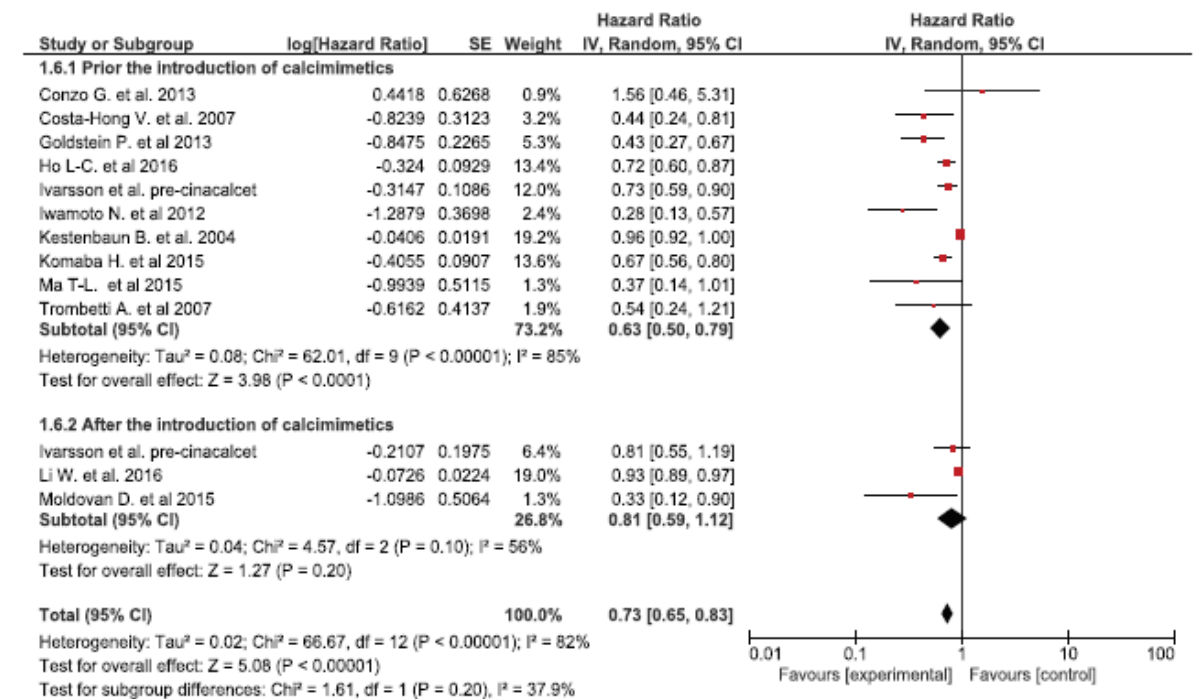


Fig 6. Subgroup analysis according to the moment of calcimimetics introduction.

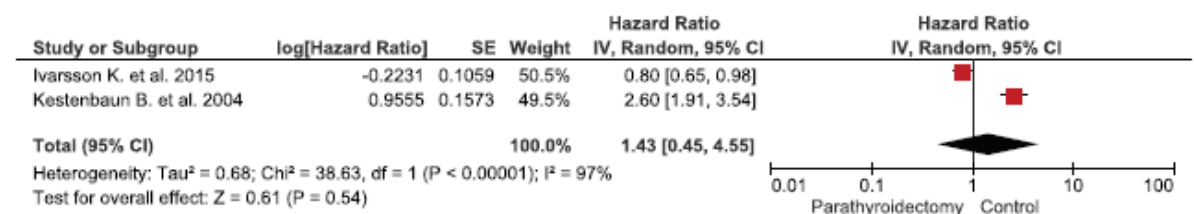


Fig 7. The effect of parathyroidectomy on short-term (30-days) mortality.

Fazit der Autoren

Evidence derived from 15 observational studies including almost 25,000 patients, suggest that sPTX significantly decreased all-cause mortality in ESKD patients with secondary hyperparathyroidism by almost 30 percent (Fig 2). sPTX had also a positive effect on cardiovascular mortality a 40 percent reduction in 6 observational studies that included almost 10,000 patients (Fig 3). This positive impact of sPTX compared to standard CKD-MBD management was irrespectively of PTH concentration subgroup at the time of surgery (Fig 5) and was not different in studies conducted after the start of the calcimimetic period in clinical practice.

However, no randomized controlled comparing parathyroid surgery with medical therapy for the treatment of SHPT was found, the final analysis comprising only observational studies with their inherent risk of bias. Heterogeneity was considerable for all-cause mortality and this variation between sample estimates may occur for a variety of reasons, including many study design characteristics, different adjustments for confounding, publication date and real-life populations differences across studies.

Anmerkung der Autoren

This meta-analysis has several limitations. The most important of these is the observational design of the included studies with variable duration of follow-up, different indication for sPTX in different areas around the globe, and the variable matching criteria for the control group. The latter received “standard” medical therapy, consisting mostly of vitamin D compounds and/or phosphate binders [16±18, 20±22]; regrettably, some studies did not report any data regarding the treatment of the control group [23, 24, 44±48]. No study mentioned any data about calcimimetic treatment in the included patients; this though is most likely to be related to the fact that at the time of enrolment in these studies, cinacalcet was not yet available in many countries. This meta-analysis was also limited by the methodological quality of studies included; while there was some degree of heterogeneity between studies included in this metaanalysis, most of it could be explained by differences in the methodological quality of the trials. It was not possible to assess thermal, alcohol, or ultrasonographic ablation of parathyroid glands, or, the different surgical options (total vs. subtotal; autoimplantation) in this analysis. Renal transplantation was considered criteria of exclusion in all the included individual studies with one exception where sPTX was not associated with improved survival in patients with renal allograft. This analysis lacked a detailed patient-level analysis of the clinical impacts of the surgery itself. There would most likely in real clinical conditions be some offset in overall benefit of the parathyroidectomy intervention as was showed in a recently analysis of the USRDS database where parathyroidectomy was associated with significant morbidity in the 30 days after hospital discharge and in the year after the procedure. However, due to the study design with the lack of a control group, the authors were not able directly to assess the impact on survival of sPTX.

Kommentare zum Review

Das SR weist methodische Mängel auf. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenz wurde dieses Review dennoch in die Evidenzsynopse aufgenommen.

Patienten entsprechen nicht vollständig dem AWG

- da Patienten mit CKD stage 5 inkludiert sind und keine diesbezügliche Subgruppenanalyse gegeben ist.
- da der 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegel weder berichtet, noch berücksichtigt wird.

Cai P et al., 2016 [2].

Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The goal of this systematic review is to evaluate the efficacy and safety of paricalcitol versus active non-selective vitamin D receptor activators (VDRA) for secondary hyperparathyroidism (SHPT) management in chronic kidney disease (CKD) patients.

Methodik

Population:

- CKD patients (including patient initiating or not initiating dialysis and patient with renal transplantation (RT)) with SHPT, aged ≥ 18 years old, and underwent at least a 1-week washout of vitamin D or its analogs prior to randomization were included in this study.

Intervention:

- Paricalcitol + routine treatment

Routine treatment: hemodialysis or peritoneal dialysis for dialysis patients and supportive treatment for all CKD patients. Supportive treatment included methods that treat underlying kidney or medical diseases or improve other disorders linked to kidney failure, such as anemia and hypertension. Other medications for CKD-MBD treatment, such as phosphate binders and calcimimetics, could be used when needed, but the use of such medications should be applied parallel in both the treatment group and the control group. Dietary restriction was not mandatory. Routine treatments in the paricalcitol group and the control group should be comparable.

Komparator:

- active non-selective VDRA + routine treatment

Endpunkte:

Primary outcomes

- All-cause mortality,
- Cardiovascular event.

Secondary outcomes

- Reduction of iPTH level, proportion of patients that achieved the target iPTH reduction. (The target of iPTH reduction was defined according to each trial and should be at least 30 % lower compared with baseline.),

- Cardiovascular calcification, including those of the aorta, coronary artery, and cardiac valves, as determined by spiral computed tomography or ultrasonic cardiogram,
- Bone histomorphology,
- Levels of serum calcium, serum phosphorus, Ca x P product, episode of hypercalcemia, total alkaline phosphatase (TAP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), and serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23),
- Side effects of medications.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed literature search (from inception to September 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of the included studies was independently assessed by the same two authors who were not blind to authorship or journal of publication. The checklist designed by the Cochrane Collaboration was used

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs were identified eligibility and retained for this meta-analysis. The 10 trials involved 734 patients, 368 of who were in the paricalcitol group and 366 were included in active non-selective VDRA group (305 in the calcitriol group and 61 in the alfacalcidol group).

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of patients in trials included for meta-analysis

Author (reference number)	Sprague [21]	Abdul Gafor [20]	Lund [35]	Hansen [34]	Ong [22]	Coyne [23]	Jamaluddin [33]	Riccio [26]	Rosas [31]	Nikodimopoulou [32]
Country of origin	USA	Malaysia	USA	Denmark	Malaysia	USA	Malaysia	Italy	USA	NR
CKD stage	CKD 5D	CKD 5D	CKD 5D	CKD 5D	CKD 5D	CKD 3-4	CKD 5D	CKD 3b-5	CKD 3-4	CKD 5D
Dialysis status	HD	HD	HD	HD	HD: 61, CAPD:5	Non-dialysis	CAPD	According to K/DOQI guidelines	Non-dialysis	HD
Sample size (P/N)	263 (130/133)	25 (13/12)	18 (9/9)	86 (45/41)	66 (36/30)	110 (54/56)	26 (12/14)	60 (30/30)	40 (19/21)	40 (20/20)
Age (year)										
P	56.7 ± 15.5	47.8 ± 16.4	51.1 ± 4.2	63.5 ± 15.3	46.3 ± 13.1	66.6 ± 13.2	48.33 ± 12.05	59.9 ± 15.1	65.6 ± 9.3	61.6 ± 9.8
N	56.6 ± 14.3	48.2 ± 14.1	49.2 ± 3.8	63.6 ± 13.7	45.4 ± 17.9	64.7 ± 12.6	39.07 ± 12.67	54.7 ± 18.3		
Percentage of male (%)										
P	54.0	46.2	88.9	62.2	66.7	NR	58.3	50	59	60
N	60.0	66.7	55.6	65.9	56.7	NR	42.9	83		
Baseline PTH (pg/ml)										
P	648.00 ± 347.75	1299.6 ± 69.35	630.00 ± 70.20	538.00 ± 190.00	495.00 ± 349.50	176 (142, 221)	813.68 ± 442.7	114.8 ± 42.1	NR	614.03 ± 97.08
N	675.00 ± 403.64	1216.95 ± 497.8	882.00 ± 223.00	566.00 ± 208.00	558.50 ± 366.00	209 (158, 287)	939.55 ± 669.75	111.9 ± 41.1	NR	594.77 ± 102.43
Baseline Ca (mmol/l)										
P	2.25 ± 2.28	2.29 ± 0.22	2.175 ± 0.05	IPC: 1.15 ± 0.07	2.17 ± 0.25	2.31 ± 0.88	2.24 ± 0.49	2.35 ± 0.075	NR	NR
N	2.25 ± 2.59	2.3 ± 0.19	2.225 ± 0.75	IPC: 1.16 ± 0.07	2.12 ± 0.20	2.29 ± 1.0	2.25 ± 0.34	2.32 ± 0.10	NR	NR
Baseline P (mmol/l)										
P	1.9 ± 0.44	1.58 ± 0.40	1.58 ± 1.29	1.46 ± 0.28	1.46 ± 0.28	1.18 ± 0.18	1.65 ± 0.65	1.16 ± 0.16	NR	NR
N	1.87 ± 0.48	1.65 ± 0.28	1.71 ± 1.61	1.48 ± 0.27	1.72 ± 0.52	1.21 ± 0.13	2.02 ± 0.71	1.16 ± 0.29	NR	NR
Baseline Ca x P (mmol ² /l ²)										
P	NR	3.63 ± 1.07	NR	3.42 ± 0.27	4.04 ± 0.89	NR	3.83 ± 1.82	NR	NR	NR
N	NR	3.80 ± 0.60	NR	3.73 ± 2.98	3.64 ± 1.13	NR	4.67 ± 1.49	NR	NR	NR
Follow-up period (week)	32	12	2	22	24	24	15	24	NR	16

P paricalcitol, N non-selective VDRA, NR not reported, IPC ionized plasma calcium

Table 2 Characteristics of treatment in trials for meta-analysis

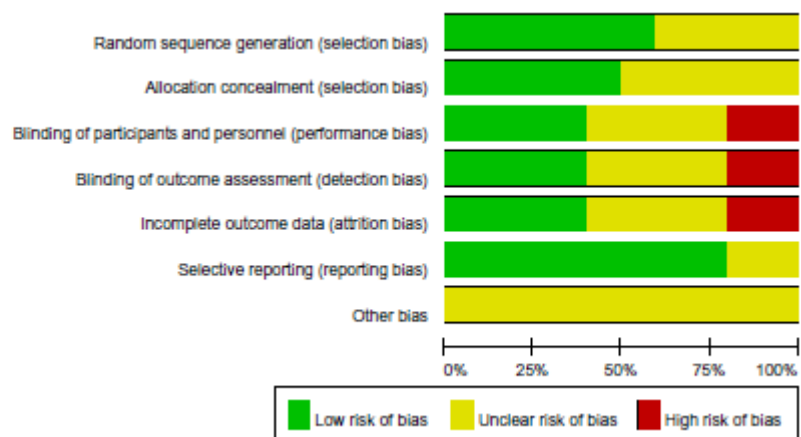
Author (reference number)	Sprague [21]	Abdul Gafor [20]	Lund [35]	Hansen [34]	Ong [22]	Coyne [23]	Jamaluddin [33]	Riccio [26]	Rosas [31]	Nikodimopoulou [32]
Prior vit D treatment										
P	108	5	NR	43	25	NR	NR	8	NR	NR
N	112	8	NR	40	21	NR	NR	7	NR	NR
Target of PTH reduction (%)	≥50	≥50	NR	≥30	≥30	>40	≥50	NR	NR	NR
Dose ratio between P and C	4:1	4:1	3:1	3:1	3:1	4:1	According to iPTH	4:1	NR	According to the K/DOQI guidelines
The initially dose (μg/w)										
P	0.12 μg/kg	0.12 μg/kg	18	9	iPTH/120	1	iPTH/120	1	NR	NR
N	0.03 μg/kg	0.03 μg/kg	6	3	iPTH/40	0.25	0.5	0.25	NR	NR
The mean/median dose (μg/w)										
P	NR	NR	NR	NR	20.9	1.3	NR	NR	NR	NR
N	NR	NR	NR	NR	7.1	0.5	NR	NR	NR	NR
The maximal dose (μg/w)										
P	0.72 μg/kg	NR	NR	NR	29.6	NR	45.5 μg/day	NR	NR	NR
N	0.18 μg/kg	NR	NR	NR	9.9	NR	5.25	NR	NR	NR
The minimum dose (μg/w)										
P	NR	NR	NR	4.5	NR	NR	10.5	NR	NR	NR
N	NR	NR	NR	1.5	NR	NR	3.5	NR	NR	NR
Route of administration	IV	IV	Oral	IV	Oral	Oral	Oral	Oral	NR	IV
Control therapy	Calcitriol	Calcitriol	Calcitriol	Alfacalcidol	Calcitriol	Calcitriol	Calcitriol	Calcitriol	Calcitriol	Alfacalcidol

P paricalcitol, N non-selective VDRA, NR not reported, IV intravenous

Qualität der Studien:

Fig. 2 Risk of bias graph of included studies

I



The quality of included trials was limited (Fig. 2). Only two RCTs included more than 100 participants. Although all ten trials performed random allocation, six studies described the randomization procedure, among which four reported allocation concealment. Considerable parts of the trials were open-label studies and among them two trials had reported adverse events which may be influenced by blinding. Two trials documented double blinding but without the description that who were blinded. One study reported patients were blind to the drugs they were receiving. Two trials did not report the state of blinding, but all of their outcome

assessments were objective. Five trials reported dropout rates, which ranged from 0 to 24.14 %, in which one trial reported non-dropouts and two trials reported dropout rates of less than 10 %. In addition, among the six trials, the incomplete outcome data of two trials were relatively balanced in numbers across groups and the reasons for missing data. Other two trials were believed to have attrition bias for dropout rates was larger or the numbers and reasons for missing data were not balanced. Among the ten trials, the intention-to-treat principle was followed in three trials.

Studienergebnisse:

- Primary outcome
 - All-cause mortality

None of the included studies mentioned all-cause mortality except for one trial that reported two deaths during the study. The deaths were caused by peritoneal dialysis-related peritonitis and septicemia. Both the two patients were in the paricalcitol group, but the deaths were not related to the study treatment. Metaanalysis did not find any significant difference in it (1 trial, 64 patients, OR 4.40, 95 % CI 0.20 to 95.46, P = 0.34).
 - Cardiovascular event

None of the included trials reported cardiovascular outcome.
- Secondary outcome
 - Reduction of PTH

Five trials reported PTH reductions with mean and standard deviations. The random-effects model showed no statistically significant difference between paricalcitol and active non-selective VDRA groups in PTH reduction (6 trials, 348 patients, MD -7.78, 95 % CI -28.59 to 13.03, P = 0.46) (Fig. 3).
 - Proportion of patients who achieved target reduction of PTH

The included trials set various percentages of PTH reduction as the target of their treatment, including $\geq 30\%$, $>40\%$, and $\geq 50\%$. The fixedeffects model showed paricalcitol was similar to active non-selective VDRA groups in the proportion of achieving target reduction of PTH (6 trials, 567 patients, OR 1.27, 95 % CI 0.87 to 1.85, P = 0.22) (Fig. 4).
 - Cardiovascular calcification

Only one trial reported coronary calcification (CAC). The trial reported no difference in the median CAC progression measured by spiral computed tomography. The data of progression can be extracted, and the meta-analysis showed there was no significant difference between groups [31] (1 trial, 40 patients, OR 4.25, 95 % CI 0.76 to 23.81, P = 0.10). None of the other trials reported calcification of the cardiovascular system.
 - Bone histomorphology

None of the included trials did bone biopsy.

Serum calcium level

Figure 5 shows that serum calcium levels were similar between the paricalcitol group and the control group (6 trials, 250 patients, MD 0.02, 95 % CI -0.01 to 0.05, P = 0.20) (Fig. 5).
 - Episode of hypercalcemia

The fixed-effects model showed no statistically significant difference in hypercalcemia episode (3 trials, 199 patients, OR 1.33, 95 % CI 0.53 to 3.35, P = 0.54) (Fig. 6). The criteria of hypercalcemia were similar in these trials (as serum calcium ≥ 2.74 mmol/l, ≥ 2.62 mmol/l [23], > 2.8 mmol/l [33], respectively).

- Serum phosphorus level

The fixed-effects model showed no statistical difference between paricalcitol and active non-selective VDRAs in serum phosphorus levels (6 trials, 250 patients, MD -0.06 , 95 % CI -0.14 to 0.02 , P = 0.16) (Fig. 7).

- Ca × P product

The fixed-effects model showed no statistically significant difference between paricalcitol and active non-selective VDRAs groups in Ca × P product levels (5 trials, 213 patients, MD -0.11 , 95 % CI -0.28 to 0.05 , P = 0.18) (Fig. 8).

- ALP

Four trials reported ALP [20, 23, 34, 35]. Two of them provided the data in median and interquartile range [20, 21]. Figure 9 shows no statistically significant difference in TAP levels between paricalcitol and active non-selective VDRAs (2 trials, 143 patients, MD 1.57 , 95 % CI -14.52 to 17.66 , P = 0.85). No trial measured BAP.

- FGF-23

Only Hansen [34] observed the change of serum FGF-23 between paricalcitol and alfacalcidol, and there was no significant difference between them (1 trial, 57 patients, MD -0.12 , 95 % CI -0.40 to 0.16).

- Adverse events

Three of the included trials reported incidence rates], and two of them reported the type of adverse events. Another trial reported a similar incidence rate between two groups without further detail. Table 3 listed the summary of total AEs, serious adverse events (SAEs), and AEs of different systems. Between the two groups, no statistically significant differences were observed in the incidence of total AEs and serious AEs. Only the incidence of gastrointestinal AEs was different, with a higher rate in the paricalcitol group (OR 3.37, 95 % CI 1.09–10.40, P = 0.03).

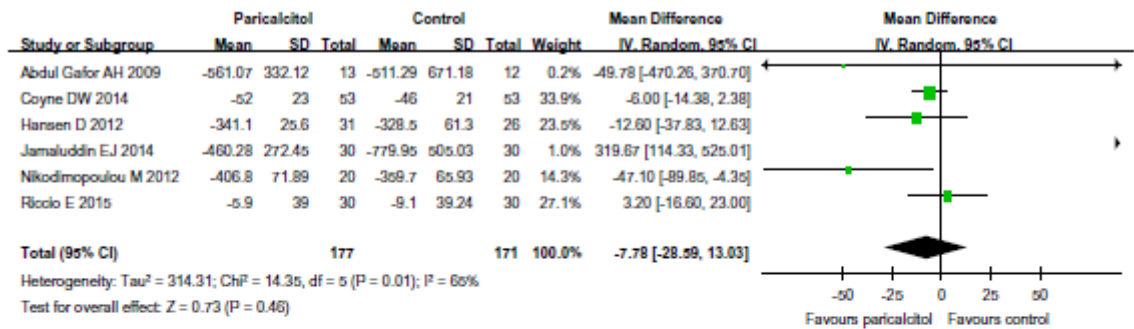


Fig. 3 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on reduction of PTH in management of SHPT in CKD patients

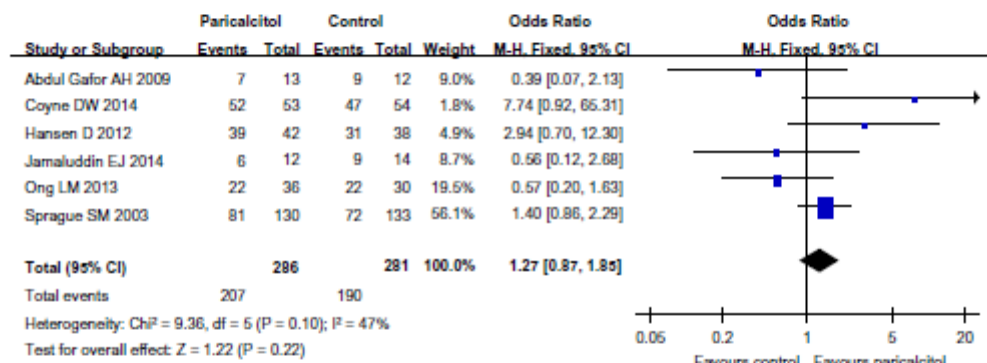


Fig. 4 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on proportion of patients achieved target reduction of PTH in management of SHPT in CKD patients

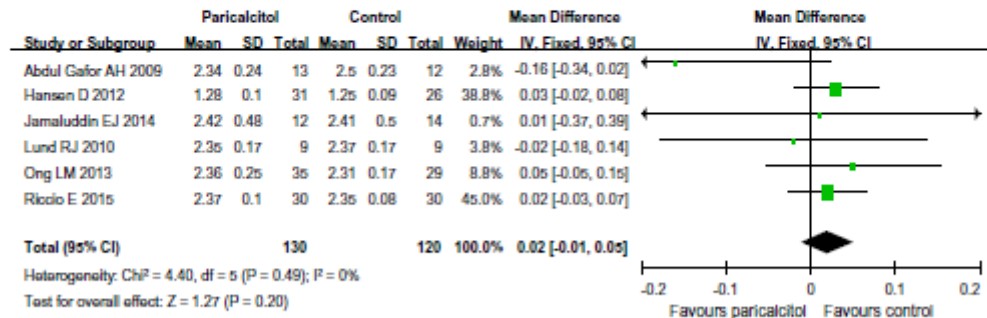


Fig. 5 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on the level of serum calcium in management of SHPT in CKD patients

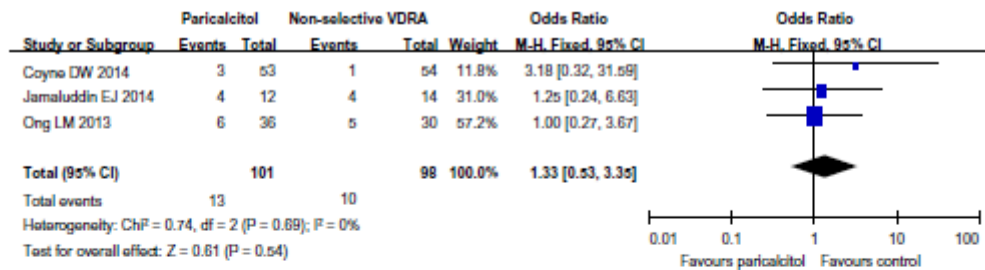


Fig. 6 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on the episode of hypercalcemia in management of SHPT in CKD patients

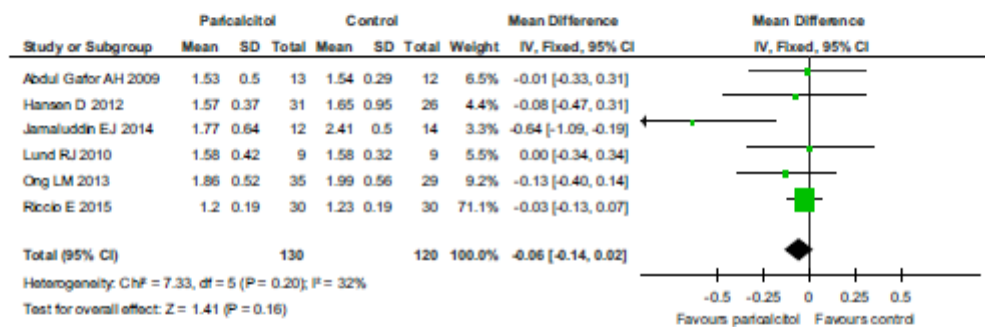


Fig. 7 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on the level of serum phosphorus in management of SHPT in CKD patients

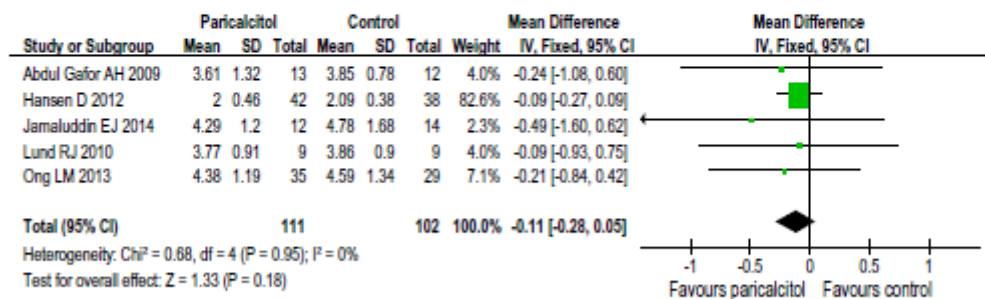


Fig. 8 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on calcium x phosphorus products in management of SHPT in CKD patients

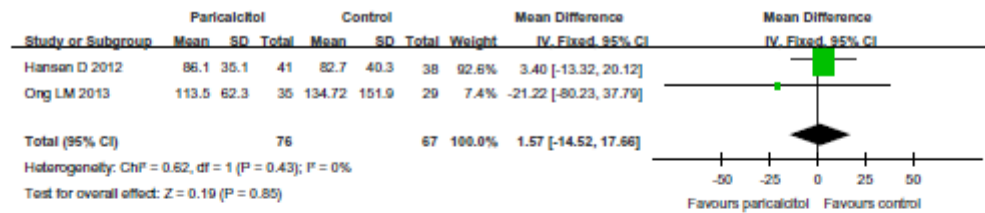


Fig. 9 Forest plot of the comparison between paricalcitol and non-selective VDRA on the level of log TAP in management of SHPT in CKD patients

Table 3 Summary of adverse effects reported

Adverse event	Studies	Paricalcitol (n/N)	Non-selective VDRA (n/N)	RR	95 % CI	P value	I ² (%)
Total AEs	Coyne DW	37/53	35/54				
	Jamaluddin EJ	0/12	0/14				
	Lund RJ	13/27	13/28				
	Ong LM	35/36	25/30				
	Total	85/128	73/126	1.43	0.78–2.61	0.24	16
Serious AEs	Coyne DW	11/53	14/54				
	Ong LM	14/36	10/30				
	Subtotal	25/89	24/84	0.95	0.48–1.85	0.87	0
Cardiac	Coyne DW	9/53	7/54				
	Ong LM	4/36	4/30				
	Subtotal	13/89	11/84	1.15	0.48–2.72	0.75	0
Respiratory	Coyne DW	7/53	7/54				
	Ong LM	2/36	1/30				
	Subtotal	9/89	8/84	1.12	0.41–3.10	0.82	0
Gastrointestinal	Coyne DW	10/53	4/54				
	Ong LM	3/36	0/30				
	Subtotal	13/89	4/84	3.37	1.09–10.40	0.03	0
Dermatologic	Coyne DW	7/53	7/54				
	Ong LM	3/36	1/30				
	Subtotal	10/89	8/84	1.25	0.46–3.38	0.66	0
Genitourinary	Coyne DW	10/53	4/54	2.91	0.85–9.94	0.09	–
Neurologic	Coyne DW	11/53	6/54	2.10	0.71–6.15	0.18	–
Psychiatric	Coyne DW	2/53	2/54	1.02	0.14–7.52	0.98	–
Endocrine	Coyne DW	4/53	10/54	0.36	0.11–1.23	0.10	–
Musculoskeletal	Coyne DW	15/53	12/54	1.38	0.57–3.32	0.47	–
Infection	Ong LM	11/36	5/30	2.20	0.67–7.26	0.20	–

AE adverse effect, n number of patients experienced AEs, N sample size

Anmerkung/Fazit der Autoren

However, several limitations in our review should be considered. First, the sample size was very limited, including only 734 patients. Second, the short follow-up period made observation of cardiovascular event or all-cause mortality almost impossible. Third, different targets of PTH reduction impeded the meta-analysis. Finally, baseline level of PTH among studies varied greatly. In conclusion, our meta-analysis could not show the superiority of this selective VDRA in the management of SHPT in CKD patients compared to active non-selective VDRA. No sufficient evidence is available to prove that paricalcitol can lead to a lower risk of hypercalcemia or hyperphosphatemia. Future clinical trials with larger sample sizes and longer durations must be conducted to demonstrate the “selective effect” of paricalcitol and to compare the effects of

paricalcitol with active non-selective VDRA in terms of risks of death, cardiovascular events, vascular calcification, bone disorder, and parathyroidectomy as well.

Kommentare zum Review

Das SR umfasst nur zwei Studien, die sich in den relevanten Stadien (3 und 4) des AWG befinden. Zusätzlich sind die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel zu Behandlungsbeginn weder berichtet, noch berücksichtigt. Auf Grund der insgesamt geringen Evidenz wurde das SR dennoch extrahiert.

3.4 Leitlinien

KDIGO, 2017 [3].

Kidney Disease – Improving Global Outcomes

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Siehe auch: *Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO)*, 2009 [4]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)* represents a selective update of the prior guideline published in 2009. This update, along with the 2009 publication, is intended to assist the practitioner caring for adults and children with CKD, those on chronic dialysis therapy, or individuals with a kidney transplant. Specifically, the topic areas for which updated recommendations are issued include diagnosis of bone abnormalities in CKD-MBD; treatment of CKD-MBD by targeting phosphate lowering and calcium maintenance, treatment of abnormalities in parathyroid hormone in CKD-MBD; treatment of bone abnormalities by antiresorptives and other osteoporosis therapies; and evaluation and treatment of kidney transplant bone disease. Development of this guideline update followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials, and appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) approach. Limitations of the evidence are discussed, with areas of future research also presented.

This Clinical Practice Guideline Update is based upon systematic literature searches last conducted in September 2015 supplemented with additional evidence through February 2017. It is designed to assist decision making. It is not intended to define a standard of care, and should not be interpreted as prescribing an exclusive course of management. Variations in practice will inevitably and appropriately occur when clinicians consider the needs of individual patients, available resources, and limitations unique to an institution or type of practice. Health care professionals using these recommendations should decide how to apply them to their own clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der KDIGO Guideline von 2009

- Kein repräsentatives Gremium (bspw. fehlen Patientenvertreter);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren teilweise dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist eingeschränkt dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität ist nicht dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- The ERT searched MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) for the date range of December 2006 through September 2015. The December 2006 date provided the recommended 1-year overlap with the end of the previous search. The search yield was also supplemented by articles provided by the Work Group members through February 2017.
- transparente Ergebnisdarstellung
- Empfehlungen sind eingeschränkt mit Literaturstellen verknüpft

LoE

- Evidence matrices and evidence profiles

The ERT created evidence matrices for each of the key outcomes for each research question. For each key outcome, the matrix lists the individual studies, their sample size, follow-up duration, and the individual study quality. The ERT also drafted evidence profiles to display the total number and overall quality of the studies addressing each key outcome for each research question.

- Grading the quality of evidence for each outcome

The 'quality of a body of evidence' refers to the extent to which our confidence in an estimate of effect is sufficient to support a particular recommendation. Following GRADE, the quality of a body of evidence pertaining to a particular outcome of interest is initially categorized on the basis of study design. For questions of interventions, the initial quality grade is "high" if the body of evidence consists of RCTs, "low" if it consists of observational studies, or "very low" if it consists of studies of other study designs. For questions of interventions, the Work Group graded only RCTs. The grade for the quality of evidence for each intervention–outcome pair was then decreased if there were serious limitations to the methodological quality of the aggregate of studies; if there were important inconsistencies in the results across studies; if there was uncertainty about the directness of evidence including a limited applicability of findings to the population of interest; if the data were imprecise or sparse; or if there was thought to be a high likelihood of bias. The final grade for the quality of evidence for an intervention–outcome pair could be 1 of the following 4 grades: "high," "moderate," "low," or "very low" (Table 4).

- Grading the overall quality of evidence

The quality of the overall body of evidence was then determined on the basis of the quality grades for all outcomes of interest, taking into account explicit judgments about the relative importance of each outcome. The resulting 4 final categories for the quality of overall evidence were A, B, C, and D (Table 5). This grade for overall evidence is indicated behind the strength of recommendations. The summary of the overall quality of evidence across all outcomes proved to be very complex. Thus, as an interim step, the evidence profiles recorded the quality of evidence for each of 3 outcome categories: patient-centered outcomes, other bone and vascular surrogate outcomes, and laboratory outcomes. The overall quality of evidence was determined by the Work Group and is based on an overall assessment of the evidence. It reflects that, for most interventions and tests, there is no high-quality evidence for net benefit in terms of patient-centered outcomes.

Table 5 | Final grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Table 6 | Balance of benefits and harms

When there was evidence to determine the balance of medical benefits and harm of an intervention to a patient, conclusions were categorized as follows:

Net benefits	The intervention clearly does more good than harm.
Trade-offs	There are important trade-offs between the benefits and harm.
Uncertain trade-offs	It is not clear whether the intervention does more good than harm.
No net benefits	The intervention clearly does not do more good than harm.

GoR

- A structured approach - modeled after Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) and facilitated by the use of evidence profiles and evidence matrices - was used to determine a grade that described the quality of the overall evidence and a grade for the strength of a recommendation. For each topic, the discussion on grading of the quality of evidence was led by the ERT, and the discussion regarding the strength of the recommendations was led by the Work Group Chairs.

- Grading the recommendations

The “strength of a recommendation” indicates the extent to which one can be confident that adherence to the recommendation will do more good than harm. The strength of a recommendation is graded as Level 1 or Level 2.¹⁷³ Table 7 shows the nomenclature for grading the strength of a recommendation and the implications of each level for patients, clinicians, and policy makers. Recommendations can be for or against doing something. Table 8 shows that the strength of a recommendation is determined not just by the quality of evidence, but also by other, often complex judgments regarding the size of the net medical benefit, values and preferences, and costs.

- Ungraded statements

The Work Group felt that having a category that allows it to issue general advice would be useful. For this purpose, the Work Group chose the category of a recommendation that was not graded. Typically, this type of ungraded statement met the following criteria: it provides guidance on the basis of common sense; it provides reminders of the obvious; and it is not sufficiently specific to allow an application of evidence to the issue, and therefore it is not based on a systematic review. Common examples include recommendations regarding the frequency of testing, referral to specialists, and routine medical care. The ERT and Work Group strove to minimize the use of ungraded recommendations.

Table 4 | GRADE system for grading quality of evidence for an outcome

Step 1: starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: reduce grade	Step 3: raise grade	Final grade for quality of evidence for an outcome ^a
High for randomized controlled trials	Study quality -1 level if serious limitations	Strength of association +1 level is strong, ^b no plausible confounders, consistent and direct evidence	High
Moderate for quasi-randomized trial	-2 levels in very serious limitations		Moderate
Low for observational study	Consistency -1 level if important inconsistency	+2 levels if very strong, ^c no major threats to validity and direct evidence	Low
Very low for any other evidence	Directness -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty Other -1 level if sparse or imprecise data -1 level if high probability of reporting bias	Other +1 level if evidence of a dose-response gradient +1 level if all residual confounders would have reduced the observed effect	Very low

GRADE, grading of recommendations assessment, development, and evaluation; RR, relative risk.

^aThe highest possible grade is "high" and the lowest possible grade is "very low."

^bStrong evidence of association is defined as "significant RR of > 2 (< 0.5)" based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders.

^cVery strong evidence of association is defined as "significant RR of > 5 (< 0.2)" based on direct evidence with no major threats to validity.

Modified with permission from Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;70:2058-2065.¹⁷¹

Table 7 | Implications of the strength of a recommendation

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1: "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2: "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Table 8 | Determinants of strength of recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.
Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more variability in values and preferences, or the more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen und es handelt sich um einen LL-Update, weswegen die weiterhin relevanten Kapitel der Original-LL aus dem Jahr 2009 ebenso extrahiert wurden. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird diese LL-Update jedoch ergänzend dargestellt. Weiterhin wird das AWG nur limitiert, nicht ausreichend spezifisch behandelt.

Empfehlungen

4.2.1: In patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

Rationale

The pathogenesis of SHPT is complex and driven by several factors, including vitamin D deficiency, hypocalcemia, and hyperphosphatemia. Elevated FGF23 concentrations exacerbate SHPT through further reductions in 1,25 (OH)₂ vitamin D (calcitriol) levels. Calcitriol deficiency results in decreased intestinal absorption of calcium and may lead to hypocalcemia, a major stimulus for PTH secretion. This leads to parathyroid cell proliferation, contributing to SHPT. The incidence and severity of SHPT increases as kidney function declines and can lead to significant abnormalities in bone mineralization and turnover. The 2009 KDIGO CKD-MBD Guideline recommended addressing modifiable risk factors for all patients with a PTH level above the upper limit of normal for the assay used. Unfortunately, there is still an absence of RCTs that define an optimal PTH level for patients with CKD G3a to G5, or clinical endpoints of hospitalization, fracture, or mortality. The Work Group felt that modest increases in PTH may represent an appropriate adaptive response to declining kidney function, due to its phosphaturic

effects and increasing bone resistance to PTH,¹¹⁸ and have revised this statement to include “persistently” above the upper normal PTH level as well as “progressively rising” PTH levels, rather than simply “above the upper normal limit” as in the 2009 KDIGO Guideline. Thus, treatment should not be based on a single elevated value. Although the optimal PTH is not known, the Work Group felt that rising PTH levels in CKD G3a-G5 warrant examination of modifiable factors, such as vitamin D insufficiency or deficiency, hypocalcemia, and hyperphosphatemia. In the interval since the 2009 KDIGO Guideline, 1 eligible RCT examined the impact of cholecalciferol supplementation (Supplementary Table S31) and 3 examined the impact of phosphate binders on PTH levels in the nondialysis CKD population. Oksa et al.¹¹⁹ reported an RCT of a high (20,000 international units [IU]/wk) versus low (5,000 IU/wk) dose of cholecalciferol supplementation in 87 adults with CKD G2 to G4 (Supplementary Tables S31–S36). Serum 25(OH) vitamin D levels increased significantly in both groups and were significantly greater in the high-dose arm at the completion of the 12-month intervention. PTH levels decreased significantly in both groups; however, the PTH levels did not differ significantly between groups at the completion of the study. In this context, Recommendation 3.1.3 on native vitamin D supplementation remains valid from the previous 2009 guideline publication. Three recent RCTs in the nondialysis CKD population evaluated phosphate binders and their effects on surrogate endpoints, such as vascular calcification, arterial compliance, left ventricular mass, and BMD, as well as calcium, phosphate, and PTH levels. Two RCTs compared sevelamer with placebo (Supplementary Tables S31–S36), the first in 109 nondiabetic CKD G3a to G3b patients¹²⁰ and the second in 117 CKD patients with a mean eGFR of 36 ± 17 ml/min/1.73 m².¹²¹ The studies were conducted over 36 weeks and 24 months, respectively, and neither study demonstrated significant differences in PTH levels between sevelamer and placebo groups. Another RCT involving 148 CKD patients (eGFR: 20–45 ml/min/1.73 m²) compared placebo with 3 different phosphate binders (calcium-based, lanthanum, and sevelamer) over a 9-month period and reported that PTH levels remained stable in those on active therapy (combined phosphate-binder groups) but increased by 21% in the placebo group ($P = 0.002$)⁵⁹ (Supplementary Table S33). In the updated recommendation, an additional modifiable risk factor, “high phosphate intake,” was added because of the increasing recognition that excess phosphate intake does not always result in hyperphosphatemia, especially in early CKD, and that high phosphate intake may promote SHPT. While dietary phosphate, whether from food or additives, is modifiable, better methods for assessment of dietary phosphate intake are required.

4.2.2: In adult patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, we suggest that calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4–G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (Not Graded).

Rationale

Prevention and treatment of SHPT is important because imbalances in mineral metabolism are associated with CKD-MBD and higher PTH levels are associated with increased morbidity and mortality in CKD patients. Calcitriol and other vitamin D analogs have been the mainstay of treatment of SHPT in individuals with CKD for many decades. The 2009 KDIGO CKD-MBD Guideline summarized multiple studies demonstrating that administration of calcitriol or vitamin D analogs (such as paricalcitol, doxercalciferol, and alfacalcidol) resulted in suppression of PTH levels. However, there was a notable lack of trials demonstrating improvements in patient-centered outcomes. Multiple well-conducted RCTs cited in the 2009 guideline reported benefits of calcitriol or vitamin D analogs in treating SHPT in patients with CKD G3a to G5; 2 primarily involved biochemical endpoints, and 2 evaluated bone histomorphometry. Despite the

lack of hard clinical endpoints, these data led to the original recommendation to treat elevated PTH with calcitriol or vitamin D analogs early in CKD to prevent parathyroid hyperplasia and its skeletal consequences (2C). Although benefits were predominantly related to suppression of SHPT, adverse effects of hypercalcemia were noted to be of concern in the 2009 KDIGO CKD-MBD Guideline. The effects of vitamin D therapy on biochemical endpoints in CKD have been previously documented, especially with regard to reduced PTH levels. Numerous previous studies have reported significant reductions of PTH levels with calcitriol or vitamin D analogs in CKD G3a to G3b and G4 when compared with placebo and recent RCTs have also demonstrated that vitamin D treatment effectively lowers PTH levels in CKD G3a to G5. Additional RCTs of calcitriol or vitamin D analog therapy have been published since the 2009 KDIGO CKD-MBD Guideline (Supplementary Tables S37–S42). Two, in particular, demonstrated a significantly increased risk of hypercalcemia in patients treated with paricalcitol, compared with placebo, in the absence of beneficial effects on surrogate cardiac endpoints, as detailed below. These results, combined with the opinion that moderate PTH elevations may represent an appropriate adaptive response, led the Work Group to conclude that the risk-benefit ratio of treating moderate PTH elevations was no longer favorable and that the use of calcitriol or vitamin D analogs should be reserved for only severe and progressive SHPT. The 2 recent RCTs were designed to detect potential benefits of calcitriol or vitamin D analogs on cardiac structure and function, as measured by magnetic resonance imaging (MRI), in adults with CKD (Supplementary Tables S37–S42). The rationale for these studies is that calcitriol and vitamin D analogs act through the vitamin D receptor (VDR) to exert their benefits to inhibit PTH secretion, and the VDR is also present in many tissues and organs including vascular smooth muscle, endothelial cells, and the heart. The key evidence for changes in Recommendation 4.2.2 predominantly came from these trials. The first study was a double-blind RCT by Thadhani et al. (the PRIMO study), where participants with CKD G3a to G4, mild to moderate LVH, and PTH levels between 50 and 300 pg/ml (5.3–32 pmol/l) were assigned to placebo (n = 112) or paricalcitol (n = 115) to test the primary hypothesis that paricalcitol will reduce left ventricular mass index (LVMI) over a 48-week interval. Paricalcitol was administered at a dose of 2 mg/d, with protocol-specified dose reduction to 1 mg/d, if the serum calcium was > 11 mg/dl (2.75 mmol/l). Baseline PTH levels were approximately 1.5 times the upper limit of normal. The ITT analysis revealed that paricalcitol did not reduce LVMI, nor did it modify diastolic function. Of subjects on paricalcitol, the mean serum calcium increased by 0.32 mg/dl (0.08 mmol/l) (95% CI: 0.19–0.45 mg/dl; 0.05–0.11 mmol/l) versus a decrease by 0.25 mg/dl (0.06 mmol/l) (95% CI: -0.37 to -0.12 mg/dl; -0.09 to -0.03 mmol/l) in the placebo group. Hypercalcemia was defined as 2 consecutive measurements of serum calcium > 10.5 mg/dl (> 2.63 mmol/l), and the number of patients requiring dose reductions from 2 mg/d to 1 mg/d and episodes of hypercalcemia were more common in the paricalcitol group (22.6%) compared with the placebo (0.9%) group. In the second key study, a double-blind RCT by Wang et al. (the OPERA study), subjects with CKD G3a to G5, LVH, and PTH \geq 55 pg/ml (5.83 pmol/l) were randomly assigned to receive paricalcitol (n = 30) or placebo (n = 30).¹²⁷ The primary endpoint was change in LVMI over 52 weeks. Baseline PTH levels were approximately twice the upper limit of normal. Change in LVMI did not differ significantly between groups, nor did secondary outcomes such as measures of systolic and diastolic function. The median (interquartile range) changes in serum calcium were 0.08 mmol/l (0.32 mg/dl) (95% CI: 0.02–0.16 mmol/l; 0.08–0.64 mg/dl) and 0.01 mmol/l (0.04 mg/dl) (95% CI: -0.06 to 0.05 mmol/l; -0.24 to 0.2 mg/dl) in the paricalcitol and placebo arms, respectively. Hypercalcemia, defined as any serum calcium > 2.55 mmol/l (> 10.2 mg/dl), occurred in 43.3% and 3.3% of participants in the paricalcitol and placebo arms, respectively. Of note, 70% of those who were hypercalcemic received concomitant calcium-based phosphate

binders. Generally the hypercalcemia was mild and could be corrected by stopping the binder without changing the paricalcitol dose. Recent meta-analyses were largely confirmatory and supported the hypercalcemia risk association with calcitriol and vitamin D analogs. The evidence review identified 2 RCTs comparing paricalcitol with calcitriol (Supplementary Tables S37–S42); neither demonstrated differences in the incidence of hypercalcemia. Coyne et al. compared calcitriol (0.25 mg/d) with paricalcitol (1 mg/d) in 110 patients with CKD G3a to G3b and G4 and PTH > 120 pg/ml (12.7 pmol/l). The change in PTH was comparable in the 2 arms (a decline of 52% vs. 46%) over the 6-month trial, and the incidence of hypercalcemia was very low in both groups (only 3 with paricalcitol and 1 with calcitriol). Further details regarding changes in biochemical parameters are provided in Supplementary Tables S37–S42.

An alternative to calcitriol and its analogs is “nutritional” vitamin D supplementation (cholecalciferol and ergocalciferol), which can also suppress PTH (especially in CKD G3a–G3b) and decrease hypercalcemia because the normal homeostatic loops that suppress the CYP27B remain intact. However, no studies of sufficient duration were identified in this evidence review, and thus this therapy remains unproven. Several studies have assessed the effect of PTH-lowering comparing nutritional vitamin D supplements and calcitriol or vitamin D analogs. However, these studies were not identified in this evidence review because of their short duration. The use of extended-release calcifediol, a novel vitamin D prohormone, to correct low serum 25(OH) vitamin D levels and lower PTH has also been recently studied. This agent reduces the catabolism of both 25(OH) vitamin D and 1,25(OH)₂ vitamin D and increases levels of both. An RCT of 429 patients with CKD G3a to G3b and G4 published after our guideline systematic review reported at least a 10% reduction of intact PTH levels in 72% of participants after 12 months, with no significant impact on calcium, phosphate, or FGF23 levels.¹³⁵ No patient-level outcomes were reported, and thus this study did not impact the current recommendation. All of the above studies were conducted in adults. A recent Cochrane review examined vitamin D therapy for bone disease in children with CKD G2 to G5 on dialysis.¹³⁶ Bone disease, as assessed by changes in PTH levels, was improved by all vitamin D preparations regardless of route or frequency of administration. The prospective cohort study demonstrated that high PTH levels were independently associated with reduced cortical BMD Z-scores at baseline ($P = 0.002$) and 1-year follow-up ($P < 0.001$).¹⁹ High PTH levels are associated with CAC in children on dialysis.^{67,68} The Cochrane review has not shown any significant difference in hypercalcemia risk with vitamin D preparations compared with placebo, but 1 study showed a significantly greater risk of hypercalcemia with i. v. calcitriol administration. No difference in growth rates was detected between different vitamin D analogs or use of oral or i.v. vitamin D treatments. As noted in Recommendation 4.1.3, the Work Group recommended that serum calcium should be maintained within age-appropriate reference range in children, and given the association of high PTH levels with reduced bone mineralization and increased vascular calcification, children are likely to require calcitriol or other active vitamin D analog therapy. In summary, the PRIMO and OPERA studies failed to demonstrate improvements in clinically relevant outcomes but demonstrated increased risk of hypercalcemia. Accordingly, the guideline no longer recommends routine use of calcitriol or its analogs in CKD G3a to G5. This was not a uniform consensus among the Work Group. It should be noted that the participants in the PRIMO and OPERA trials only had moderately increased PTH levels, thus therapy with calcitriol and vitamin D analogs may be considered in those with progressive and severe SHPT. There are still no RCTs demonstrating beneficial effects of calcitriol or vitamin D analogs on patient-level outcomes, such as cardiac events or mortality, and the optimal level of PTH in CKD G3a to G5 is not known. Furthermore, therapy with these agents may have additional harmful effects related to increases in serum phosphate and FGF23 levels. If initiated for severe and

progressive SHPT, calcitriol or vitamin D analogs should be started with low doses, independent of the initial PTH concentration, and then titrated based on the PTH response. Hypercalcemia should be avoided.

4.2.4: In patients with CKD G5D requiring PTH-lowering therapy, we suggest calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics with calcitriol or vitamin D analogs (2B).

Rationale

New data published since the 2013 KDIGO Madrid Controversies Conference prompted the Work Group to reappraise the use of PTH-lowering therapies in patients with CKD G5D. As shown in Supplementary Table S43, the ERT identified 2 new trials evaluating treatment with cinacalcet versus placebo and 1 new trial evaluating calcitriol versus a vitamin D analog. One open-label clinical trial was conducted evaluating the effect of cinacalcet on bone histomorphometry. There are still no new trials of calcitriol or vitamin D analogs that demonstrated clear benefits in patient-level outcomes. The Work Group discussed the EVOLVE trial at length. EVOLVE evaluated the effect of cinacalcet versus placebo on patient-level outcomes in 3883 HD patients using a composite endpoint of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, congestive heart failure, and peripheral vascular events. Secondary endpoints included individual components of the primary endpoint, clinical fracture, stroke, parathyroidectomy, and cardiovascular events and cardiovascular death. The results of EVOLVE have proven controversial. The unadjusted primary composite endpoint showed a nonsignificant reduction (HR: 0.93; $P = 0.112$) with cinacalcet use. However, analyses adjusted for imbalances in baseline characteristics demonstrated a nominally significant reduction in the primary composite endpoint (HR: 0.88; $P = 0.008$), as did sensitivity analyses accounting for patient nonadherence to randomized study medication (HR: 0.77; 95% CI: 0.70–0.92) or when patients were censored at the time of kidney transplant parathyroidectomy, or the use of commercial cinacalcet (HR: 0.84; $P < 0.001$). Further challenging the interpretation of the nonsignificant reduction in risk seen with the unadjusted primary endpoint was a significant treatment-age interaction ($P = 0.03$), leading to speculation that cinacalcet may be effective predominantly in older dialysis patients. Approximately one-third of the EVOLVE participants were under the age of 55, and prespecified analyses that evaluated subjects above or below age 65 demonstrated a significant reduction in risk associated with use of cinacalcet for both the primary endpoint (HR: 0.74; $P < 0.001$) and all-cause mortality (HR: 0.73; $P < 0.001$) for those aged above 65. The Work Group also considered additional prespecified and post hoc analyses from EVOLVE. These included a demonstrated significant reduction in the risk of severe unremitting SHPT (defined by the persistence of markedly elevated PTH concentrations [2 consecutive PTH values over 1000 pg/ml (106 pmol/l)] together with hypercalcemia [serum calcium > 10.5 mg/dl (2.63 mmol/l)] or parathyroidectomy). Cinacalcet appeared to consistently reduce the risk of this endpoint regardless of baseline PTH (HR: 0.31, $P < 0.001$ for those with baseline PTH 300–600 pg/ml [32–64 pmol/l]; HR: 0.49, $P < 0.001$ for those with baseline PTH 600–900 pg/ml [64–95 pmol/l]; HR: 0.41, $P < 0.001$ for those with PTH > 900 pg/ml [95 pmol/l]). Cinacalcet had no effect on the risk of clinical fractures in unadjusted analyses (HR: 0.93; $P = 0.111$) and showed a nominally significant reduction in risk of fracture when adjusted for age (HR: 0.88; $P = 0.007$). Thus, EVOLVE did not meet its primary endpoint that cinacalcet reduces the risk of death or clinically important vascular events in CKD G5D patients. However, the results of secondary analyses suggest that cinacalcet may be beneficial in this population or a subset. There was a lack of uniform consensus among the Work Group members in their interpretation of these data with

regard to establishing cinacalcet as the recommended first-line therapy for patients with CKD G5D requiring PTH-lowering therapy. While some felt that only the primary analysis should be used to interpret the outcome, others were equally convinced that the secondary analyses strongly suggested a benefit of treatment with cinacalcet on important patient-level outcomes. Despite these differences in interpretation, there was agreement among Work Group members that the higher cost of cinacalcet was also a relevant consideration given its uncertain clinical benefits. There was also agreement that the documented association between good clinical outcomes and the extent of FGF23 reduction with cinacalcet warrants further study. No trials demonstrated the benefits of combination therapy (cinacalcet plus another agent) on clinically relevant outcomes. However, several additional RCTs were identified that studied the effect of combination therapy on putative surrogate outcomes (summarized in Supplementary Tables S43–S48). Two trials evaluated the use of cinacalcet with low-dose active vitamin D versus standard therapy. Urena-Torres et al. demonstrated improved PTH-lowering efficacy in subjects treated with cinacalcet or low-dose active vitamin D, while Raggi et al. found that cinacalcet with low-dose vitamin D attenuated the progression of coronary artery calcium accumulation when assessed using calcium volume scores ($P = 0.009$) although not when using the more common Agatston score ($P = 0.07$). Two open-label trials of cinacalcet were considered important in reaching consensus for Recommendation 4.2.4. The PARADIGM trial compared a cinacalcet-based treatment strategy with an active vitamin D–based strategy in 312 HD patients and demonstrated similar reductions in PTH in both treatment arms. The BONAFIDE trial evaluated bone histomorphometry in 77 paired bone biopsy samples in cinacalcet-treated subjects with proven high-turnover bone disease and demonstrated reductions in bone formation rates and substantial increase in the number of subjects with normal bone histology (from 0 at baseline to 20 after 6–12 months of therapy). Two subjects developed adynamic bone disease, both of whom had PTH values < 150 pg/ml (16 pmol/l), and 1 patient developed osteomalacia coincident with hypophosphatemia. Despite being a prospective interventional trial, the BONAFIDE trial did not fulfill our literature inclusion criteria, because there was no control group and only longitudinal assessments were available, and thus is not listed in the Supplementary Tables. It was recognized by the Work Group that newer, i.v. calcimimetic agents have undergone clinical trial investigation and were published after our guideline systematic review. However, while data on safety and efficacy were generated, no patient-level outcomes were reported. Therefore, these trials did not impact the current recommendation. In summary, the Work Group was divided as to whether the EVOLVE data are sufficient to recommend cinacalcet as first-line therapy for all patients with SHPT and CKD G5D requiring PTH lowering. One viewpoint is that the primary endpoint of the EVOLVE study was negative. The alternative viewpoint is that secondary analyses found effects on patientlevel endpoints, while there are no positive data on mortality or patient-centered endpoints from trials with calcitriol or other vitamin D analogs. Given the lack of uniform consensus among the Work Group and the higher acquisition cost of cinacalcet, it was decided to modify the 2009 recommendation to list all acceptable treatment options in alphabetical order. The individual choice should continue to be guided by considerations about concomitant therapies and the present calcium and phosphate levels. In addition, the choice of dialysate calcium concentrations will impact on serum PTH levels. Finally, it should be pointed out that parathyroidectomy remains a valid treatment option especially in cases when PTH-lowering therapies fail, as advocated in Recommendation 4.2.5 from the 2009 KDIGO CKD-MBD guideline. To date studies of cinacalcet in children are limited to case reports, case series, a single-center experience (with 28 patients with CKD G4–G5), and an open-label study of a single dose in 12 children on dialysis. In recognition of the unique calcium demands of the growing skeleton, PTHlowering therapies should be used with caution in children to avoid

hypocalcemia. Future studies are needed in children before pediatric-specific recommendations can be issued.

4.2.5 In patients with CKD stages 3–5D with severe hyperparathyroidism (HPT) who fail to respond to medical/pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy (2B) (aus KDIGO, 2009).

There are no studies evaluating parathyroidectomy of either moderate or high quality that show a beneficial or harmful effect of this treatment on mortality, CVD, hospitalization, fractures, or quality of life; on bone and cardiovascular outcome; or on biochemical outcomes. However, parathyroidectomy performed by an expert surgeon generally results in a marked, sustained reduction in levels of serum PTH, calcium, and phosphorus. Subtotal parathyroidectomy or total parathyroidectomy with autotransplantation effectively reduces elevated levels of iPTH, calcium, phosphorus, and ALP. An improvement in these biochemical parameters is reported to be maintained at 1, 2, and up to 5 years postoperatively, despite a relatively high incidence of recurrent HPT or persisting hypoparathyroidism in some studies. There is no evidence that total parathyroidectomy with immediate ectopic parathyroid tissue reimplantation is superior or inferior to subtotal parathyroidectomy. Total parathyroidectomy without immediate parathyroid tissue reimplantation may be contraindicated in patients with CKD stage 5D on a waiting list for kidney transplantation. Most patients who undergo parathyroidectomy exhibit an improvement in biochemical parameters, but comparisons between medical and surgical therapy for outcomes of morbidity and mortality are difficult to assess. In the absence of RCTs, the available observational studies that compare surgically and medically managed patients are open to important patient selection biases that limit the validity of their findings. Individuals considered for parathyroidectomy differ from those who enrolled in cinacalcet studies. The study with the largest sample size is that of Kestenbaum et al., showing lower long-term mortality in patients who underwent parathyroidectomy compared with a matched cohort. However, this is a retrospective, observational study. Short-term, postoperative mortality was high at 3.1% and the better long-term outcome after parathyroidectomy may be due to selection bias, as in the study by Trombetti et al. In that study, patients undergoing parathyroidectomy were younger and had fewer comorbidities. However, when the authors proceeded toward a case–control analysis, this difference was no longer significant. Owing to a lack of RCTs of medical vs surgical therapy of HPT, these management strategies are difficult to compare. For patients unsuitable for surgery or awaiting elective surgery, a case can be made for the availability of medical therapies, including cinacalcet. For patients able to undergo surgery, parathyroidectomy is generally considered when HPT is severe and refractory to medical management, usually after a therapeutic trial of calcitriol, a vitamin D analog, or cinacalcet as suggested above. Parathyroidectomy could also be considered when medical management to reduce levels of iPTH results in unacceptable rises in levels of serum calcium and/or phosphorus (as occurs frequently using calcitriol or vitamin D analogs), or when medical management is not tolerated because of AEs. Determining what constitutes ‘refractory HPT’ may be difficult. Clearly, the higher the PTH, the less likely the gland is to involute in response to medical therapy. When severe HPT is present, with levels of PTH > 800 pg/ml (85 pmol/l) using a second-generation PTH assay, 22% of patients are reported to achieve levels of iPTH < 300 pg/ml (32 pmol/l) with cinacalcet therapy. On the other hand, 81% with mild HPT (iPTH 300–500 pg/ml (32–53 pmol/l)) and 60% with moderate HPT (iPTH 500–800 pg/ml (53–85 pmol/l)) are reported to achieve reductions in serum iPTH to < 300 pg/ml (32 pmol/l).

Abbildungen aus KDIGO, 2009
Table 31 | Evidence matrix of calcitriol or vitamin D analogs vs placebo in CKD stages 3-5

Outcome	Methodological quality									Adverse event reporting		
	A			B			C			Author	N (on agent)	F/U
	Author	N (on agent)	F/U	Author	N (on agent)	F/U	Author	N (on agent)	F/U	Author	N (on agent)	F/U
Mortality	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Coyne (2006) ³⁷⁷ Hamdy (1995) ⁹⁷ Coburn (2004) ³⁷⁶ Coburn (2004) ³⁷⁵	220 (107) 176 (89) 55 (27) 55 (27)	6 months 24 months 6 months 6 months
Clinical CVD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hospitalization	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CKD clinical outcomes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
QoL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fractures	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PTx	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bone density	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bone histology	—	—	—	—	—	—	Hamdy (1995) ⁹⁷ Nordal (1988) ¹⁰²	134 (72) 30 (15)	24 months 8 months	—	—	—
Vascular/valvular calcification	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GFR loss	—	—	—	—	—	—	Coyne (2006) ³⁷⁷ Hamdy (1995) ⁹⁷ Coburn (2004) ³⁷⁶	220 (107) 176 (89) 55 (27)	6 months 24 months 6 months	—	—	—
Lab: Ca, P, PTH	Coyne (2006) ³⁷⁷ Coburn (2004) ³⁷⁶	220 (107) 55 (27)	6 months 6 months	Hamdy (1995) ⁹⁷ Kooienga (2009) ³⁷⁴	176 (89) 322 (214)	24 months 24 months	—	—	—	—	—	—
Lab: ALP, b-ALP	Coyne (2006) ³⁷⁷	220 (107)	6 months	Hamdy (1995) ⁹⁷ Coburn (2004) ³⁷⁶	176 (89) 55 (27)	24 months 6 months	Kooienga (2009) ³⁷⁴	322 (214)	24 months	—	—	—
Lab: Bicarbonate	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Adverse events	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Coyne (2006) ³⁷⁷ Hamdy (1995) ⁹⁷ Coburn (2004) ³⁷⁵ Nordal (1988) ¹⁰²	220 (107) 176 (89) 55 (27) 30 (15)	6 months 24 months 6 months 8 months

ALP, alkaline phosphatase; b-ALP, bone-specific alkaline phosphatase; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; F/U, follow-up; GFR, glomerular filtration rate; N, number of subjects; PTH, parathyroid hormone; PTx, parathyroidectomy; QoL, quality of life.

Table 32 | Evidence profile of treatment of CKD-MBD with calcitriol or vitamin D analogs vs placebo in CKD stages 3-5

Outcome	No. of studies and study design	Total N (N on study drug)	Methodological quality of studies	Consistency across studies	Directness of the evidence: generalizability/ applicability	Other considerations ^a	Summary of findings		
							Quality of evidence for outcome	Qualitative and quantitative description of effect	Importance of outcome
Mortality	—	—	—	—	—	—	Very low	Unable to assess	Critical
Clinical CVD and CeVD ^b	—	—	—	—	—	—	Very low	Unable to assess	Critical
All cause hospitalization	—	—	—	—	—	—	—	—	High
CKD clinical outcomes	—	—	—	—	—	—	Very low	Unable to assess	High
Quality of life	—	—	—	—	—	—	—	—	High
Fractures	—	—	—	—	—	—	—	—	High
PTx	—	—	—	—	—	—	—	—	High
Bone density	—	—	—	—	—	—	—	—	Moderate
Bone histology	2 RCTs	164 (87)	Very serious limitations (–2)	No important inconsistencies	Some uncertainty about directness (–1) ^f	—	Low	Osteitis fibrosa (high turnover) but also more cases of adynamic bone (low turnover). Mineralization improves with calcitriol. Volume is not different from placebo	Moderate
Vascular/valvular calcification	—	—	—	—	—	—	—	—	Moderate
GFR Loss	3 RCTs	451 (223)	Very serious limitations (–2) ^d	No important inconsistencies	Direct	—	Low	No difference	Moderate
Laboratory measurements									
Calcium	—	—	No limitations ^a	No important inconsistencies ^e	Direct	—	High	Trend to or statistically significantly higher calcium with active vitamin D sterols	—
Phosphorus	4 RCTs	773 (437)	No limitations ^a	No important inconsistencies ^e	Direct	—	High	Trend to elevated phosphorus with active vitamin D sterols	—
PTH	—	—	No limitations ^a	No important inconsistencies ^e	Direct ^g	—	High	Active vitamin D sterols lower PTH	Moderate
Ca × P	2 RCTs	275 (134)	No limitations ^a	No important inconsistencies ^e	Direct	—	High	Trend to higher Ca × P with active vitamin D sterols	—
ALP, b-ALP	3 RCTs	451 (223)	Serious limitations (–1)	No important inconsistencies	Direct	—	Moderate	Statistically significantly lower ALP or b-ALP with active vitamin D sterol	—
Bicarbonate	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Adverse Events	4 RCTs	481 (238)	—	—	—	—	—	One study of alfacalcidol vs placebo shows trend toward greater proportion of patients with episodes of hypercalcemia. No consistent reporting of GI and cardiac AEs	Depends on outcome

Balance of potential benefits and harm:
 No evidence regarding benefit for clinical outcomes
 Vitamin D sterols lower PTH. Trends toward higher serum phosphorus, calcium, and Ca × P and lower ALP and b-ALP
 Uncertainty regarding harm

Quality of overall evidence:
 High for biochemical outcomes
 Low for other surrogate outcomes
 Absent for patient-centered outcomes

Table 32 | Continued

AE, adverse event; ALP, alkaline phosphatase; b-ALP, bone-specific alkaline phosphatase; Ca × P, calcium-phosphorus product; CeVD, cerebrovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CVD, cardiovascular disease; GFR, glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; N, number of subjects; PTH, parathyroid hormone; PTx, parathyroidectomy; RCT, randomized controlled trial.
^aOther considerations include imprecise or sparse data (–1), high probability of reporting bias (–1). For observational studies, other considerations include strong association (+1 or +2), dose-response gradient (+1), all plausible confounders would have reduced the effect (+1).
^bClinical cardiovascular and cerebrovascular disease.
^cThe use of aluminum-containing phosphate binders at baseline limits generalizability.
^dThree grade C.
^eTwo grade A, one grade B.
^fDirection of effect is consistent across studies.
^gTwo grade A.
^hHowever, limited certainty about the directness of PTH due to bias in PTH assays, and biological variability of PTH values and effect of different PTH fragments.
ⁱOne grade A, two grade B.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2019) am 04.09.2019

#	Suchfrage
1	[mh ^hyperparathyroidism]
2	[mh ^"hyperparathyroidism, secondary"]
3	[mh "chronic kidney disease-mineral and bone disorder"]
4	((hyperparathyroid* NEAR secondary) OR SHPT):ti,ab,kw
5	((("chronic kidney disease" OR CKD) AND ("mineral and bone disorder" OR MBD)) OR CKD-MBD OR CKD-MBD OR "chronic kidney disease mineral and bone disorder"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[mh "parathyroid diseases"]
8	(hyperparathyroid* OR parathyroid* OR PTH):ti,ab,kw
9	#7 OR #8
10	[mh "bone diseases"]
11	((bone* AND (atroph* OR formation OR deform* OR destruct* OR necrosis OR resorption OR metabol* OR turnover OR demineral* OR decalcif* OR density OR disease*)) OR (osteodystrop* OR rickets OR osteomalacia* OR osteoporos*)):ti,ab,kw
12	#10 OR #11
13	[mh "kidney diseases"]
14	[mh "renal dialysis"]
15	(renal OR kidney OR nephrolog* OR CKD OR ESRD OR ((kidney* OR renal) AND (dialysis OR failure)) OR hemodialysis OR haemodialysis OR "peritoneal dialysis"):ti,ab,kw
16	#13 OR #14 OR #15
17	#9 AND (#12 OR #16)
18	#6 OR #17
19	#18 with Cochrane Library publication date from Sep 2014 to Sep 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.09.2019

#	Suchfrage
1	hyperparathyroidism[mh:noexp]
2	hyperparathyroidism, secondary[mh:noexp]
3	chronic kidney disease-mineral and bone disorder[mh]
4	(hyperparathyroid*[tiab] AND secondary[tiab]) OR SHPT[tiab]
5	((("chronic kidney disease"[tiab] OR CKD[tiab]) AND ("mineral and bone disorder"[tiab] OR MBD[tiab])) OR CKD-MBD[tiab] OR CKD-MBD[tiab] OR "chronic kidney disease mineral and bone disorder"[tiab])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5



7	parathyroid diseases[mh]
8	(hyperparathyroid*[tiab] OR parathyroid*[tiab] OR PTH[tiab])
9	#7 OR #8
10	bone diseases[mh]
11	(bone*[tiab] AND (atroph*[tiab] OR formation[tiab] OR deform*[tiab] OR destruct*[tiab] OR necrosis[tiab] OR resorption[tiab] OR metabol*[tiab] OR turnover[tiab] OR demineral*[tiab] OR decalcif*[tiab] OR density[tiab] OR disease*[tiab])) OR (osteodystrop*[tiab] OR rickets[tiab] OR osteomalacia*[tiab] OR osteoporos*[tiab])
12	#10 OR #11
13	kidney diseases[mh]
14	renal dialysis[mh]
15	(renal[tiab] OR kidney[tiab] OR nephrolog*[tiab] OR CKD[tiab] OR ESRD[tiab] OR ((kidney*[tiab] OR renal[tiab]) AND (dialysis[tiab] OR failure[tiab])) OR hemodialysis[tiab] OR haemodialysis[tiab] OR "peritoneal dialysis"[tiab])
16	#13 OR #14 OR #15
17	#9 AND (#12 OR #16)
18	#6 OR #17
19	(#18) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
20	((#19) AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
21	(#20) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.09.2019

#	Suchfrage
1	parathyroid diseases[mh:noexp]
2	hyperparathyroidism[mh:noexp]
3	hyperparathyroidism, secondary[mh:noexp]
4	chronic kidney disease-mineral and bone disorder[mh]
5	parathyroid*[tiab] OR hyperparathyroid*[tiab] OR SHPT[tiab]
6	((("chronic kidney disease"[tiab] OR CKD[tiab]) AND ("mineral and bone disorder"[tiab] OR MBD[tiab])) OR CKD-MBD[tiab] OR CKD-MBD[tiab] OR "chronic kidney disease mineral and bone disorder"[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	((#8) AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, Siritopol D, Voroneanu L, Scripcariu D, et al.** Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(11):e0187025.
2. **Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z.** Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urol Nephrol 2016;48(4):571-584.
3. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Work Group.** KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD. Kidney Int Suppl (2011) 2017;7(1):1-59.
4. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Work Group.** KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD. Kidney Int Suppl 2009(113):S1-130.

Anhang

Table 2. Baseline characteristics of the studies included in the meta-analysis.

Reference (first author)	Design of study	Duration of follow-up (months)	Baseline PTH		Type of surgery	Type of control group	Inclusion criteria	Exclusion criteria
			PTX	CTRL				
Ivarsson et al. 2015	Cohort-multicenter-prospective	61.3	N/A	N/A	Total and subtotal PTX	Between one and five patients randomly matched who had not undergone PTX. The matching criteria were birth year in 10-year categories, sex and cause of ESKD in categories (autosomal dominant polycystic kidney disease, diabetes mellitus, glomerulonephritis, nephrosclerosis, pyelonephritis and other/unknown).	Patients on maintenance dialysis and transplantation with SHPT	Errors in reporting of patient information censoring on the same day as initiation of RRT
Komaba et al. 2015	Cohort-multicenter-prospective	12	96 (28–236)	669 (570–870)	Total and subtotal PTX	Propensity score-matched patients who had not despite severe SHPT	≥ 18 years of age with SHPT and were receiving haemodialysis twice weekly for more than 3 months	No data on demographic characteristics, dialysis prescription, intact PTH levels, or history of PTX
Conzo et al. 2013	One-center retrospective	60	142.08 \pm 64.01	102.94 \pm 32.51	Total PTX and total PTX with auto-transplantation	Patients with indication for PTX but refusing surgery	SHPT, unresponsive to medical treatment (PTH levels > 53–94, 8 pmol/L, serum P level > 2.09 ng/mL, US enlarged parathyroid glands (> 1 cm or >500 mm ³) and persisting clinical symptoms, six months after medical therapy	Renal transplantation,
Sharma et al. 2013	Retrospective and matched-cohort study	33.6	N/A	N/A	Near-total parathyroidectomy	For each NPTX patient, controls were individually matched for age (± 2 years), sex, race, diabetes as cause of end-stage renal disease, dialysis duration (vintage), year they started dialysis (± 1 year), and dialysis modality	Prevalent haemodialysis or peritoneal dialysis with SHPT	Kidney transplant, no SHPT, no records on dialysis modality
Goldstein et al. 2013	Retrospective cohort study	23	1554	1360	Total parathyroidectomy with auto-transplantation	Patients with refractory SHPT not submitted to PTX	PTH greater than 800 pg/mL on calcitriol or in the presence of hyperphosphatemia and/or hypercalcemia which prevented the use of calcitriol	Kidney transplant and predialysis patients No SHPT
Iwamoto et al. 2012	Retrospective cohort study	53	884.5 \pm 388.5	199.0 \pm 120.2	Total PTX without auto-transplantation	Matched patients for sex, age, race, gender, cause of ESKD, dialysis duration, prior transplantation status, and dialysis modality	PTH >500 pg/mL and enlarged parathyroid glands confirmed by imaging, enlarged parathyroid gland with imaging and resistant to reduction of iPTH to below 200 pg/mL for hypercalcemia (corrected Ca > 11.0 mg/dL) with VDRA.	N/A
Kestenbaum et al. 2004	prospective cohort study	53.4	N/A	N/A	Total/subtotal PTX	Individually matched by age, race, gender, cause of ESKD, dialysis duration, prior transplantation status, and dialysis modality	at least 18 years old and had initiated renal replacement therapy with SHPT	Death, lost to follow-up, or underwent PTX during the first 90 days of renal replacement therapy
Trombati et al. 2007	retrospective cohort study	360	N/A	N/A	Subtotal or total PTX with auto-transplantation	Two matched controls for each PTX case	ESKD and severe hyperparathyroidism	Kidney transplant, no records, no SHPT

(Continued)

Table 2. (Continued)

Reference (first author)	Design of study	Duration of follow-up (months)	Baseline PTH		Type of surgery	Type of control group	Inclusion criteria	Exclusion criteria
			PTX	CTRL				
Ho LC et al. 2016	retrospective cohort study	41.52 ±30.12	N/A	N/A	N/A	The parathyroidectomized patients were matched with the controls based on propensity score for parathyroidectomy	Prevalent dialysis with unremitting SHPT	Renal transplantation prior to dialysis or a history of any kind of malignancy before the initiation of long-term dialysis
Maldovan et al. 2015	prospective cohort study	24	2007	1282	Subtotal or total PTX	patients with iPTH over 700 pg/ml, without surgical intervention and treated with specific drugs	severe sHPT, non-responsive to medical treatment with hypercalcaemia and hyperphosphatemia	ESKD patients with SHPT and no parathyroid surgery
Li-Wedong et al 2016	prospective cohort study	12	395.3 ± 332.4	349.8 ± 334.5	N/A	Dialysed patient with SHPT	Age >18 years and less than 70 years old. (Duration of HD is more than 3 months. Patients with SHPT (Based on the 2002 KDOQI)	patients with malignant neoplasms, active tuberculosis, AIDS, receiving kidney transplant surgery within one year, pregnancy or lactation, life expectancy being less than 12 months, acute malnutrition, uncontrolled hypertension, severe anaemia, serious liver diseases or interrupted follow-up because of all kinds of reasons
Costa-Hong et al 2007	prospective cohort study	N/A	1278 ±699	1243± 753	Total PTX with autotransplantation in the forearm	Patients who had the diagnosis of medically resistant SHPT and not submitted to PTX	Resistance to medical treatment that was defined as serum levels of parathyroid hormone (PTH) and phosphate greater than 800 pg/ml and 6.5 mg/100 mL, respectively, after a minimum of 6 months of treatment.	Renal transplantation, previous myocardial revascularization, smokers, individuals using lipid-lowering drugs, patients with diabetes, and those with a history of heart failure, stroke, unstable angina, or myocardial infarction within 12 months preceding the initiation of the study
Dussol B et al 2007	prospective cohort study	96	N/A	N/A	Total+subtotal PTX	Patients undergoing chronic hemodialysis treatment	N/A	N/A
Ma T-L et al 2015	Prospective cohort study	36	N/A	N/A	N/A	Hemodialysed patients with iPTH values greater than 800 pg/dL	N/A	N/A
Lin HC 2014	prospective cohort study	72	1011 ±247	1007 ± 251	total PTX with autograft to the brachioradialis muscle in the forearm without arteriovenous shunt.	ESKD patients who were treated with maintenance hemodialysis and who had intact parathyroid hormone (PTH) levels > 800 pg/ml not receiving PTX	Haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Severe sHPT was diagnosed when a patient's PTH level was higher than 800 pg/ml and was associated with the following symptoms: bone and joint pain, muscle weakness, irritability, itching, bone loss, anaemia resistant to erythropoietin, cardiomyopathy or calciphylaxis.	Switched to peritoneal dialysis Transfer to other hospital Incomplete medical history Received kidney transplant Not eligible for operation Had previous PTX

Abbreviations: PTH-parathormone, RRT-renal replacement therapy, PTX-parathyroidectomy, SHPT- hyperparathyroidism, ESKD- end-stage kidney disease, VDRA-s- vitamin D receptor activators, N/A- not available