

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVD	Aktives Vitamin D (<i>active vitamin D</i>)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
CKDopps	<i>Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study</i>
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (<i>fibroblast growth factor-23</i>)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
(e)GFR	(geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
inkl.	Inklusive
ITT	<i>Intention to treat</i>
l	Liter
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm

Abkürzung	Bedeutung
nmol	Nanomol
NVD	Natives Vitamin D (<i>nutritional vitamin D</i>)
PT	<i>Preferred term</i>
(i)PTH	Intaktes Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
SOC	<i>System organ class</i>
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
WIdO	Wissenschaftlichen Institutes der AOK
z. B.	Zum Beispiel
€	Euro
µg	Mikrogramm
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Anschrift:	Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH wird vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH Baierbrunner Straße 29 81379 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
Anschrift:	100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Calcifediol (in Form von Calcifediolmonohydrat)
Handelsname:	Rayaldee®
ATC-Code:	H05BX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer:	28550
Pharmazentralnummer (PZN):	16200965 16894092
ICD-10-GM-Code:	N25.8
Alpha-ID:	I16639
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Rayaldee® ist indiziert zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel	18.08.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	sHPT	Paricalcitol
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-200) zu retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) wurde vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Paricalcitol.

Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von retardiertem Calcifediol (Ryaldee®) erfolgt im vorliegenden Dossier auf den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen der Studien CTAP101-CL-3001 und CTAP101-CL-3002, die als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Bei diesen pivotalen Schwesterstudien, die im Folgenden mit CL-3001 und CL-3002 abgekürzt werden, handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CTAP101 (Bezeichnung der Studienmedikation; entspricht dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Ryaldee®)) bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel untersuchen.

Der Begriff CTAP101 wird verwendet, wenn Erläuterungen in Bezug auf die Studien, die Studienmedikation und die Studienergebnisse erfolgen und der Begriff retardiertes Calcifediol (Ryaldee®), wenn Erläuterung in Bezug auf das zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Reduktion des PTH-Spiegels

Bei ca. 33 % der in den Studien CL-3001 und CL-3002 mit CTAP101 behandelten Patienten (ITT-Population), hingegen bei nur 7 % der Placebo-behandelten Patienten, konnte eine PTH-Reduktion von mindestens 30 % erzielt werden. Dieser Schwellenwert ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardmaß in klinischen Zulassungsstudien, dem bereits in ähnlichen Indikationen eine hohe Relevanz beigemessen wurde (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevanz der Endpunkte“). Durchschnittlich 62 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und lediglich 24 % Patienten im Placebo-Behandlungsarm erreichten eine signifikante Reduktion des PTH-Spiegels im Plasma von mindestens 10 %. Durch das Erreichen dieses Schwellenwertes kann davon ausgegangen werden, dass der Krankheitsprogress, in Form des konstanten Anstiegs des PTH-Spiegels, aufgehalten wird.

Relevante Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels

Insgesamt erreichten mehr als 81 % der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm und nur 5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm einen 25(OH)D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml bis zum Studienende. Dabei betrug der mittlere 25(OH)D-Spiegel der Patienten im CTAP101-Behandlungsarm 66,9 ng/ml und lag somit in einem Bereich, der für die PTH-Reduktion bei CKD-Patienten benötigt wird. Hingegen wiesen die Patienten im Placebo-Behandlungsarm lediglich einen mittleren 25(OH)D-Spiegel von 21,78 ng/ml auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.1.3.2.2.1), wobei die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn im Mittel einem 25(OH)D-Spiegel von ca. 20 ng/ml hatten. Mit diesen Ergebnissen kann gezeigt werden, dass die Behandlung mit CTAP101 den 25(OH)D-Spiegel auf ein Niveau anhebt, wie es bei CKD-Patienten mit sHPT für eine effektive Reduktion des PTH-Spiegels erforderlich und damit von hoher therapeutischer Relevanz ist.

Keine negative Auswirkung auf sicherheits-relevante sHPT-assoziierte Parameter

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo in den Studien CL-3001 und CL-3002 für die Serumspiegel des Kalziums und Phosphats waren statistisch signifikant, jedoch sind diese Veränderungen als marginal und klinisch nicht relevant anzusehen. Dies wird durch das geringfügige Auftreten von Hyperkalzämien, Hyperkalzurien oder Hyperphosphatämien untermauert und ist im Sinne einer Vermeidung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter Sicherheitsaspekt einzustufen. Für FGF-23 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Somit führt die Behandlung mit CTAP101 zu vernachlässigbaren Auswirkungen auf die Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel, wobei diese in ihrem physiologischen Bereich gehalten werden.

Keine zusätzliche Beeinträchtigung der renalen Funktion

Bei der Untersuchung der eGFR und der Albuminausscheidung wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen CTAP101 und Placebo beobachtet. Damit konnte gezeigt werden, dass die spezifische sHPT-Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) die krankheitsbedingt, bereits eingeschränkte renale Funktion der sHPT-Patienten, gemessen anhand der eGFR und der Albuminausscheidung im Urin, nicht zusätzlich beeinträchtigt, was für die Patienten ebenfalls von therapeutischer Relevanz ist.

Günstiges Nebenwirkungsprofil

In der Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE) und für die Detaildarstellungen der UE nach SOC und PT zeichnet sich das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) mit einem günstigen und sicheren Nebenwirkungsprofil aus. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden CKD der sHPT-Patienten als positiv zu bewerten und für diese meist ältere und multi-morbide Patientenpopulation klinisch bedeutsam und von patientenrelevantem Nutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	sHPT	Kein Zusatznutzen ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von retardiertem Calcifediol, gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet, begründet ist.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die frühzeitige und effektive Behandlung des sHPT ist von entscheidender Bedeutung, um den pathologisch erhöhten PTH-Spiegel, das Leitsymptom des sHPT, zu reduzieren sowie den 25(OH)D-Spiegel deutlich zu erhöhen. Gleichzeitig müssen die sHPT-assoziierten Parameter Kalzium, Phosphat und FGF-23 in ihrem physiologischen Gleichgewicht gehalten bzw. dürfen diese nicht negativ beeinflusst werden. Unbehandelt ist das Fortschreiten der sHPT-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Gefäßverkalkung, Knochen-erkrankungen und einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse assoziiert.

In Folge der sich entwickelnden Therapieresistenz kann eine partielle oder vollständige Entfernung der Nebenschilddrüsen (PTX) nötig sein, die es allerdings als Therapieoption zu vermeiden gilt, da sie mit einer erheblichen Morbidität, häufig auftretenden Rezidiven und einer erhöhten Hospitalisierungsrate sowie einer erhöhten perioperativen Mortalität, in Verbindung mit einer auftretenden Sepsis und einem akuten Koronarsyndrom, assoziiert ist. Des Weiteren ist das Dialyse-Risiko bei CKD-Patienten mit sHPT im Vergleich zu CKD-Patienten ohne sHPT um ein Vielfaches erhöht. Zudem ist ein erhöhter PTH-Spiegel vor einer Nierentransplantation mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen assoziiert und stellt zudem ein Risikofaktor für eine Nephrokalzinose nach der Transplantation dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisherigen therapeutischen Optionen für die Behandlung des sHPT besitzen größtenteils keine spezifische Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet und weisen keine ausreichende Wirksamkeit bezüglich der Reduktion des PTH-Spiegels und der Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels und/oder sind mit Nebenwirkungen wie dem Auftreten von Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämien assoziiert. Somit besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf an einer effektiven und zugleich sicheren sHPT-Therapie.

In den USA ist retardiertes Calcifediol (Ryaldee®) seit einigen Jahren für die Behandlung des sHPT bei Patienten mit CKD zugelassen und hat einen anerkannten Stellenwert in der Versorgung dieser Patientenpopulation. Für Deutschland gilt die Wirksamkeit und Sicherheit des retardierten Calcifediols (Ryaldee®) durch seine Zulassung am 18. August 2020 durch das BfArM als belegt. Grundlage der Zulassungen bildeten unter anderem die Daten der randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Schwesterstudien CL-3001 und CL-3002, die auch im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt werden und deren Ergebnisse, aufgrund des identischen Studiendesigns, meta-analytisch zusammengefasst werden. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen. In diesen Studien wurden alle primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erreicht und damit die mit der innovativen Retardformulierung und dem speziellen Wirkprofil von Ryaldee® einhergehenden Fähigkeiten, den PTH- und 25(OH)D-Spiegel und damit langfristig den sHPT zu kontrollieren, ohne dabei negative Auswirkungen auf den Kalzium-, Phosphat- oder FGF-23-Spiegel im Serum zu haben, bestätigt.

Gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 SGB V und entsprechend den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA, lässt sich formal auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien CL-3001 und CL-3002, kein Zusatznutzen ableiten. Folglich wird für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Ryaldee®) kein Zusatznutzen beansprucht.

Dennoch ist die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* überzeugt, dass das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Ryaldee®) einen patientenrelevanten medizinischen Nutzen erfüllt und eine wichtige therapeutische Versorgungslücke schließt. Die Ergebnisse der pivotalen Studien CL-3001 und CL-3002 zeigen, dass retardiertes Calcifediol (Ryaldee®), im Gegensatz zu den anderen auf dem Markt verfügbaren Therapien, eine langfristige physiologische Kontrolle des sHPT unter Berücksichtigung aller sHPT-relevanten Laborparameter (PTH, 25(OH)D, Kalzium, Phosphat und FGF-23) bewirkt.

Somit wird die Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol (Ryaldee®), die Reduktion des PTH-Spiegels bei gleichzeitiger Erhöhung des Vitamin D-Spiegels, durch ein gutes und sicheres Nebenwirkungsprofil, die Vermeidung von Entgleisungen der Kalzium-, Phosphat- und FGF-23-Spiegel, unterstützt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und im Hinblick auf die Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 mit Vitamin D-Mangel stellt retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) eine geeignete Therapie dar.

Die aufgeführten Vorteile sprechen den Patienten durch die Behandlung einen ausgeprägten Nutzen zu, auch wenn dieser nicht an den nutzenbewertungsrelevanten Kriterien des G-BA abgeleitet werden kann.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) beschreibt die pathologische Überproduktion von Parathormon (PTH) in den Nebenschilddrüsen, die bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) bereits in frühen Stadien der CKD auftreten kann. Unbehandelt ist das Fortschreiten der sHPT-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Veränderungen (z. B. endotheliale Dysfunktion, Steifigkeit der Arterien, linksventrikuläre Hypertrophie und Arteriosklerose), Gefäßverkalkung und Knochenerkrankungen assoziiert und vermindern folglich die Lebensqualität der Patienten spürbar. Nebst dem erhöhten Mortalitätsrisiko bei CKD-Patienten mit sHPT im Vergleich zu CKD-Patienten ohne sHPT, zeigt sich auch eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines sHPT und einem erhöhten Risiko dialysepflichtig zu werden.

Eine kürzlich durchgeführte Analyse basierend auf CKDopps-Daten zeigt, dass hohe PTH-Spiegel im Prä-Dialysestadium hohe PTH-Spiegel im ersten Jahr nach der Dialyseinitiierung prognostizieren, d. h. das hohe PTH-Spiegel im Prä-Dialysestadium ein maßgeblicher Risikofaktor für hohe PTH-Werte in der Dialyse sind, und dies trotz der intensiveren Behandlung unter Dialyse. Somit hat das frühzeitige Management, bereits im Prä-Dialysestadium, einen Einfluss darauf, wie sich der PTH-Spiegel während der Dialyse entwickelt und hat folglich Auswirkungen auf das Therapievolumen und die -kosten während der Dialyse. Eine frühzeitige Behandlung der CKD-Patienten mit sHPT ist somit zwingend erforderlich, um die Hyperplasie des Nebenschilddrüsenorgans und die sich daraus entwickelnde Therapieresistenz mit ihren schwerwiegenden klinischen Folgen zu verhindern.

Eine Reduktion des PTH-Spiegels ist von großer Relevanz für die Behandlung der CKD-Patienten, denn die Verbesserung dieses Laborwertes ist mit einer langfristigen positiven Beeinflussung der (kardiovaskulären) Morbidität assoziiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die Behandlung des sHPT bei Patienten in CKD-Stadium 3 oder 4 ist derzeit lediglich Paricalcitol in oraler Darreichungsform zugelassen. Durch dieses synthetisch hergestellte, biologisch aktive Analogon des 1,25(OH)₂D₃ kann meist eine ausreichende Reduktion des PTH-Spiegels erzielt werden, jedoch wird der Vitamin D-Mangel nicht angemessen korrigiert und zudem eine erhöhte intestinale Kalzium- und Phosphatabsorption stimuliert, die zu einem Anstieg der Kalzium- und Phosphat-Spiegel bzw. zu Hyperkalzämien und/oder Hyperphosphatämien führt. Zudem kann der FGF-23-Spiegel negativ beeinflusst werden.

Zur Behandlung CKD-assoziiierter Zustände werden darüber hinaus verschiedene Formen von Vitamin D und Analoga eingesetzt, z. B. NVD, AVD und aktive (1- α -hydroxylierte) Vitamin D-Analoga, die sich hinsichtlich ihrer unzureichenden Wirksamkeit und/oder Sicherheit von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) unterscheiden und somit den therapeutischen Bedarf nicht angemessen adressieren. Daneben sind die Kalzिमimetika Cinacalcet und Etelcalcetid als neuartige Therapieoption zur Behandlung des sHPT verfügbar, die jedoch allein bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Hämodialyse zugelassen sind und die Einnahme bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten nachweislich mit einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie verbunden ist.

Aufgrund der innovativen Retardformulierung und des speziellen Wirkprofils führt retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) zu einer relevanten Reduktion des PTH-Spiegels sowie einer effektiven Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels, ohne negative Auswirkungen auf die Kalzium- und Phosphat-Spiegel und mit einem folglich geringen Risiko für Hyperkalzämien oder Hyperphosphatämien. Spezifisch entwickelt und zugelassen für die Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel, adressiert retardiertes Calcifediol den therapeutischen Bedarf dieser Patientenpopulation und ermöglicht eine verlässliche physiologische Kontrolle des sHPT unter Berücksichtigung aller sHPT-relevanten Parameter (PTH, 25(OH)D, Kalzium, Phosphat, FGF-23).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	sHPT	165.484 (146.671 bis 184.296)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	sHPT	Zielpopulation	Kein Zusatznutzen ^b	165.484 (146.671 bis 184.296)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von retardiertem Calcifediol, gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet, begründet ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	sHPT	<u>30 µg</u> 2.551,81 € <u>60 µg</u> 5.035,92 € <u>gemäß DDD</u> 2.551,81 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß amtlicher Fassung des ATC-Index des WIdO und der WHO beträgt die DDD für retardiertes Calcifediol 30 µg und entspricht somit der Initialdosis gemäß Fachinformation. Seit Produkteinführung im Jahre 2016 in den USA und die daraus resultierende kumulative Exposition von mehr als 18.000 Patientenjahren zeigt, dass 30 µg die am häufigsten verwendete und präferierte Dosierung ist. Dazu zeigen Versorgungsdaten einer in den USA durchgeführten, retrospektiven Studie, dass ca. 98 % der Patienten während ihrer zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeit im Zuge ihrer Teilnahme an einer klinischen Studie eine tägliche Dosis von 30 µg retardiertes Calcifediol einnahmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	sHPT	Paricalcitol	Zielpopulation	1 x täglich 1 µg bis 3 µg 1.467,69 € bis 4.316,91 € <u>gemäß DDD</u> 2.850,85 € 3 x wöchentlich 2 µg bis 6 µg 1.220,16 € bis 3.654,49 € <u>gemäß DDD</u> 2.850,85 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die vom WIdO empfohlene DDD für Paricalcitol beträgt 2 µg.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation des retardierten Calcifediols:

- Orale Einnahme; Kapseln unzerkaut schlucken; Anfangsdosis 30 µg (eine Kapsel), einmal täglich vor dem Schlafengehen und mindestens 2 h nach der letzten Mahlzeit
- Vor Einleitung der Behandlung sollte:
 - Kalzium-Spiegel < 2,45 mmol/l und Phosphat-Spiegel < 1,78 mmol/l.
- Nach ungefähr 3 Monaten Dosiserhöhung auf 60 µg (zwei Kapseln), wenn:
 - iPTH weiterhin oberhalb des gewünschten und für den jeweiligen Patienten individualisierten therapeutischen Bereichs liegt
 - Kalzium-Spiegel < 2,45 mmol/l und
 - Phosphat-Spiegel < 1,78 mmol/l und
 - 25(OH)D-Spiegel < 162 nmol/l.
- Für eine Erhaltungsdosis sind erforderlich:
 - 25(OH) D-Spiegel zwischen 75 - 250 nmol/l und
 - iPTH innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs und
 - Kalzium-Spiegel im Normalbereich und
 - Phosphat-Spiegel < 1,78 mmol/l.
- Einnahme sollte ausgesetzt werden, wenn:
 - iPTH anhaltend abnormal niedrig oder
 - Kalzium-Spiegel anhaltend über dem Normalbereich liegt oder
 - 25(OH)D-Spiegel anhaltend > 250 nmol/l.
- Konzentrationen von Kalzium, Phosphat, 25(OH) D- und PTH sollten spätestens 3 Monate nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung und im weiteren Verlauf mindestens alle 6 bis 12 Monate kontrolliert werden.
- Nicht über 25 °C lagern; Dauer der Haltbarkeit 18 Monate; nach Öffnen bis zu 60 Tage lagerfähig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Überdosierung kann zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie und übermäßigen Unterdrückung von PTH führen.
 - Anzeichen und Symptome von Hyperkalzämie müssen überwacht und ein Arzt darüber informiert werden.
 - Symptome einer Überdosierung von Vitamin D sind u. a. Verstopfung, verminderter Appetit, Dehydrierung, Abgeschlagenheit, Reizbarkeit, Muskelschwäche und Erbrechen.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gelten für die folgenden Situationen:
 - Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie: Patienten sollten über die Symptome von erhöhtem Kalzium-Spiegel im Serum aufgeklärt werden. Patienten mit anamnestischen Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie vor der Einleitung der Therapie mit retardiertem Calcifediol sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie kontrolliert werden.
 - Toxizität von Digitalis: Patienten, die gleichzeitig retardiertes Calcifediol und Digitalispräparate erhalten, sollten auf erhöhte Kalzium-Spiegel sowie auf Anzeichen und Symptome einer Digitalistoxizität überwacht werden. Die Kontrollen sollten häufiger durchgeführt werden, wenn die Therapie mit retardiertem Calcifediol eingeleitet oder die Dosis angepasst wird.
 - Adynamische Osteopathie: Die Konzentrationen des iPTH sollten kontrolliert und die Dosis des retardierten Calcifediols ggf. angepasst werden.
 - Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Sicherheit und Wirksamkeit des retardierten Calcifediol wurde bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht.
 - Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Es liegen keine Daten zu folgenden Patientengruppen bzw. Gegebenheiten vor:
 - Kinder und Jugendliche
 - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
 - Arzneimittelmisbrauch und -abhängigkeit
 - Laboruntersuchungen
 - Auffällige Laborbefunde.

- Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind für die folgenden Arzneimittel bzw. Wirkstoffe zu beachten:
 - CYP3A1-Hemmer: Dosis des retardierten Calcifediols muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit einem starken CYP3A4-Hemmer beginnt oder absetzt.
 - Thiazide: Gleichzeitige Verabreichung von Thiaziden und retardiertem Calcifediol kann eine Hyperkalzämie verursachen. Möglicherweise muss der Kalzium-Spiegel der Patienten häufiger kontrolliert werden.
 - Digitalis: Hyperkalzämie kann während der Behandlung mit retardiertem Calcifediol auftreten, wodurch das Risiko einer Digitalistoxizität erhöht wird (Risiko von Arrhythmien). Patienten, die Herzglykoside erhalten, müssen überwacht werden.
 - Cholestyramin: Dosis des retardierten Calcifediols muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Cholestyramin beginnt oder absetzt.
 - Sonstige Wirkstoffe (z. B. Phenobarbital oder andere Antikonvulsiva): Dosis vom retardiertem Calcifediol muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Phenobarbital oder anderen Antikonvulsiva beginnt oder absetzt.