

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Strukturformel des Wirkstoffes Calcifediol-Monohydrat ((3 $\beta$ ,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,25-diol-Monohydrat) .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVD	Aktives Vitamin D ( <i>active vitamin D</i> )
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
ER	<i>Extended-release</i>
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate ( <i>(estimated) glomerular filtration rate</i> )
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 ( <i>fibroblast growth factor-23</i> )
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IR	<i>Immediate release</i>
ml	Milliliter
mol	Mol
ng	Nanogramm
(i)PTH	(Intaktes) Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
Stk.	Stück
u. a.	Unter anderem
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
z. B.	Zum Beispiel
µg	Mikrogramm

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxyvitamin D

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Calcifediol (in Form von Calcifediolmonohydrat)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Rayaldee®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>H05BX05</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16200965	2202115.00.00	30 µg	30 Stk.
16894092	2202115.00.00	30 µg	3 x 30 Stk.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Allgemeine Grundlagen des sekundären Hyperparathyreoidismus**

Die chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion führt und ca. 9,1 % der weltweiten Bevölkerung betrifft (1). Anhand definierter Nierenfunktionsparameter, wie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, (e)GFR), wird die CKD in fünf Stadien eingeteilt, wobei das CKD-Stadium 5 durch das Nierenversagen gekennzeichnet ist und in einer Nierenersatztherapie (Dialysepflicht/Nierentransplantation) mündet (2).

Infolge der sinkenden Nierenfunktion können bereits in frühen Stadien der CKD, Begleiterkrankungen wie der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT), eine komplexe Stoffwechselstörung, auftreten. In der Literatur weisen ca. 10 % bzw. 36 % der Patienten in CKD-Stadium 3 bzw. 4 einen sHPT auf (3). Gekennzeichnet ist der sHPT durch eine chronische Hypersekretion des Parathormons (PTH), einem in den Nebenschilddrüsen produzierten Peptidhormon, dessen Hauptfunktion u. a. die Kontrolle der Kalziumkonzentration im Blut ist (2, 4). Nicht oder nur unzureichend behandelt kann der sHPT zu einer irreversiblen Störung der Mineralstoff- und Knochenhomöostase führen, die mit einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, einer verstärkten Progression der CKD sowie mit erheblichen ossären und kardiovaskulären Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiken assoziiert ist ((5-14); Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Die Ursache der chronischen PTH-Hypersekretion liegt in der CKD, die mit einer Störung der Mineral-Homöostase einhergeht (8). Neben PTH selbst sind Vitamin D, Kalzium, Phosphat und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (*fibroblast growth factor-23*, FGF-23) Schlüsselfaktoren in der Entwicklung des sHPT und dessen Folgen. Sie unterliegen einer komplexen wechselseitigen Regulation (2, 15). Die für das Verständnis des sHPT und des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wichtigsten Zusammenhänge sollen im Folgenden kurz erklärt werden:



- Das Vitamin D-Prohormon 25-Hydroxyvitamin D<sup>1</sup> (25(OH)D, Calcifediol) wird in der Leber ausgehend von nativen Vitamin D-Formen wie Cholecalciferol gebildet, die zum Teil durch die Nahrung aufgenommen oder während der Sonnenexposition im menschlichen Körper gebildet werden (16-18). Primär in der Niere, jedoch auch in extrarenalen Geweben, wie der Nebenschilddrüse, wird 25(OH)D unter Katalyse des Enzymes 1- $\alpha$ -Hydroxylase in die biologisch aktive Form von Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D<sup>2</sup> (1,25(OH)<sub>2</sub>D, Calcitriol), umgewandelt (16-19).
- 1,25(OH)<sub>2</sub>D trägt zur Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase bei, indem es die intestinale und renale Kalziumresorption fördert und Kalzium aus den Knochen mobilisiert (8, 20). Insbesondere bewirkt 1,25(OH)<sub>2</sub>D durch seine Interaktion mit dem Vitamin D-Rezeptor in den Nebenschilddrüsen eine Unterdrückung der PTH-Sekretion. Der Abbau von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D zu inaktiven Metaboliten erfolgt durch die 24-Hydroxylase (21, 22).
- Das Peptidhormon PTH wird in den Nebenschilddrüsen produziert. Es fördert den Knochenumbau und damit die Freisetzung von Kalzium. Die Synthese und Sekretion von PTH selbst wird vornehmlich durch den 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel und die extrazelluläre Kalziumkonzentration reguliert (23).

Bei sHPT-Patienten führen CKD-bedingte Störungen im Vitamin D-Haushalt und der Kalzium-Phosphat-Homöostase zu einer anfänglich kompensatorischen PTH-Sekretion, die im Krankheitsverlauf zunehmend autonom ansteigt und in einen maladaptiven Prozess übergeht. Dieser pathologischen Dysregulation liegt häufig eine CKD-bedingte Phosphatretention zu Grunde, die eine kompensatorische Sekretion von FGF-23 stimuliert (24, 25). Ein Anstieg des FGF-23-Spiegels hemmt wiederum die Aktivierung von 25(OH)D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D und resultiert in einer gesteigerten Expression der 24-Hydroxylase, die den Abbau von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D in der Niere katalysiert (26). Neben der bereits durch den Verlust von funktionalem Nierengewebe verminderten Expression der 1- $\alpha$ -Hydroxylase, führt dies zu einer deutlichen Abnahme des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels. Aufgrund dessen verringert sich a) der inhibierende Effekt von 1,25(OH)<sub>2</sub>D auf die PTH-Produktion und -Sekretion in der Nebenschilddrüse, sowie b) die intestinale Kalziumabsorption – zwei Faktoren, die maßgeblich zu einer Verschlechterung des sHPT beitragen und dessen Fortschreiten bedingen. Ein maladaptiver Prozess beginnt, der ohne wirksame Behandlung in einer anhaltenden PTH-Hypersekretion resultiert ((8, 15, 27); Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Ein dauerhaft bzw. pathologisch erhöhter PTH-Spiegel führt zu systemischer Toxizität und einer übermäßigen Kalziumfreisetzung aus den Knochen, was eine Demineralisierung der Knochen und fortschreitende Kalzifizierung von Gefäßen und Weichteilen hervorruft.

---

<sup>1</sup> Wird der Begriff 25-Hydroxyvitamin D (abgekürzt 25(OH)D) verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D<sub>2</sub> als auch 25(OH)D<sub>3</sub> gemeint.

<sup>2</sup> Wird der Begriff 1,25-Dihydroxyvitamin D (abgekürzt 1,25(OH)<sub>2</sub>D) verwendet, ist hiermit sowohl 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gemeint.

Aus diesem Grund erleiden sHPT-Patienten häufig Knochenkomplikationen wie Veränderungen der Knochenstruktur oder diffuse Knochenschmerzen und weisen ein erhöhtes Risiko von Spontanfrakturen auf (11, 12, 28). Darüber hinaus stehen sHPT-Patienten aufgrund voranschreitender Gefäß- und Weichteilverkalkung unter einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. Ereignisse wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkten oder dem plötzlichen Herztod (8, 10, 14, 27, 29). Der kontinuierlich erhöhte PTH-Spiegel führt zudem zu einer Hyperplasie und Autonomisierung der Nebenschilddrüsen und damit zu einer vollständig unkontrollierten PTH-Sekretion. In diesem Fall kann der sHPT medikamentös nicht mehr kontrolliert werden. Dies macht eine Parathyreoidektomie, die vollständige oder partielle chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüsen, als letzte Therapieoption unumgänglich ((8, 12, 24, 30, 31); Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

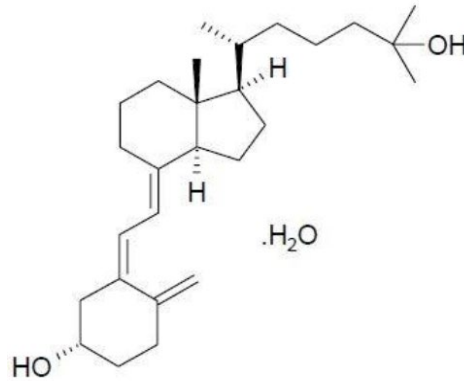
### **Der Wirkmechanismus von retardiertem Calcifediol**

Das zu bewertende Arzneimittel ist in den USA bereits seit 2016 zugelassen und wird in der FDA Zulassung und Fachliteratur üblicherweise als „*extended-release* (ER)-Calcifediol“ bezeichnet.

Gemäß den europäischen Richtlinien und der deutschen Fachinformation lautet die Bezeichnung des Arzneimittels „Rayaldee<sup>®</sup>, 30 µg Weichkapsel retardiert“. Nachfolgend wird jedoch der vereinfachte Begriff „retardiertes Calcifediol“ verwendet. Retardiertes Calcifediol wird angewendet zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD im Stadium 3 oder 4, die zudem einen Vitamin D-Mangel aufweisen. Das Anwendungsgebiet laut Fachinformation lautet: „*Rayaldee<sup>®</sup> 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*“ (32). In Abgrenzung zu dem bereits verfügbaren nicht retardierten, sofort freisetzenden Calcifediolmonohydrat (*immediate release* (IR)), welcher als Vitamin D-Analogen durch den ATC A11CC abgebildet wird, hat die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) für retardiertes Calcifediol im Anwendungsgebiet des sHPT einen eigenen ATC-Code H05BX05 (Nebenschilddrüsenhormone und Analoga) vergeben (33).

Retardiertes Calcifediol wird als Weichkapsel oral eingenommen, die aufgrund einer innovativen Retardformulierung zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung führt. Der Wirkstoff Calcifediol-Monohydrat wird entsprechend über einen Zeitraum von zwölf Stunden kontinuierlich freigesetzt. Calcifediol-Monohydrat ist ein synthetisch hergestelltes, weißes, kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 418,65 g/mol, das in Alkohol oder Fett löslich ist. Chemisch ist Calcifediol-Monohydrat ein (3β,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,25-diol-Monohydrat. Die Retardformulierung der Weichkapsel basiert auf einem überwiegend lipophilen, wachsartigen Füllmaterial, das die Freisetzungsrates von Calcifediol-Monohydrat steuert und somit das optimierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil bestimmt (34). Zudem enthält die Weichkapsel ein lipoides Agens, das die gastrische Retention verlängert. Die empfohlene Initialdosis von retardiertem Calcifediol beträgt eine Kapsel täglich mit einer Wirkstärke von 30 µg (35-37).

Diese Dosierung wird auch von der WHO als *Daily Defined Dose* (DDD) angegeben (33). Die Dosierung kann in Abhängigkeit verschiedener Blutparameter erhöht oder reduziert werden (32).



Quelle: (32)

Abbildung 2-1: Strukturformel des Wirkstoffes Calcifediol-Monohydrat ((3 $\beta$ ,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,25-diol-Monohydrat)

Aufgrund der innovativen Retardformulierung ermöglicht retardiertes Calcifediol eine zuverlässige und schwankungsfreie Erhöhung des 25(OH)D- sowie des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegels und damit eine effektive, dauerhafte Senkung des PTH-Spiegels unter Bewahrung der physiologischen Regelmechanismen. Dies wird im Folgenden näher erläutert: Durch die verzögerte Wirkstofffreisetzung von Calcifediol-Monohydrat kommt es zu einem langsamen und graduellen Anstieg des 25(OH)D-Spiegels. Dies ist entscheidend für die Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol, da bei einem raschen Anstieg, wie z.B. bei der Gabe anderer Vitamin D-Präparate beobachtet, ein kompensatorischer Abbau von 25(OH)D hervorgerufen wird (Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Nach Gabe von retardiertem Calcifediol tritt jedoch kein erhöhter Spiegel des metabolisch inaktivem 24,25-Dihydroxyvitamin D auf (34, 38). Dies impliziert, dass aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung von retardiertem Calcifediol negative Rückkopplungsmechanismen umgangen werden.

Stattdessen kann mit Hilfe von retardiertem Calcifediol der 25(OH)D-Spiegel von Patienten in CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT zuverlässig und dauerhaft über den benötigten Wert von über 50 ng/ml erhöht werden (34, 39, 40) und liegt damit weit über dem Wert, der für die Gesamtbevölkerung als ausreichend betrachtet wird (20 - 30 ng/ml) (34, 39, 41). Dies ist von entscheidender klinischer Relevanz, da gemäß neuester klinischer Erkenntnisse bei CKD-Patienten ein 25(OH)D-Spiegel von weit über 30 ng/ml erzielt werden muss, um einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt in Bezug auf die Senkung des PTH-Spiegels und somit eine therapeutische Kontrolle des sHPT zu erlangen (41).

*In vivo* wird der kontinuierlich freigesetzte Wirkstoff Calcifediol-Monohydrat unter Aufrechterhaltung der homöostatischen Regulation des endogenen Vitamin D-Signalweges in der Niere und extrarenalen Geweben graduell zu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  umgesetzt. Dies zeigt sich einem deutlichen, jedoch physiologisch kontrollierten Anstieg des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels nach Gabe von retardiertem Calcifediol.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  führt schließlich zu der entscheidenden Reduzierung der PTH-Bildung in den Nebenschilddrüsen und somit zu einer wirksamen und anhaltenden Senkung des pathologisch erhöhten PTH-Spiegels, der Krankheitsursache des sHPT. So ermöglicht retardiertes Calcifediol eine langfristige Kontrolle des PTH-Spiegels und eine effiziente Therapie des sHPT.

Der Kalzium-, Phosphat- oder FGF-23-Spiegel wird durch die Behandlung mit retardiertem Calcifediol nicht klinisch relevant verändert, was für die homöostatische Regulation des Vitamin D-Rezeptor-*Signaling* essenziell ist (38) und zudem das Risiko einer Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie, die als schwerwiegende Nebenwirkungen anderer Vitamin D-Präparate auftreten können, deutlich minimiert (Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

In seiner innovativen Retardformulierung und seinem speziellen Wirkprofil unterscheidet sich retardiertes Calcifediol maßgeblich von den bisher verfügbaren Therapieoptionen, darunter Paricalcitol, einem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Analogon, das aktuell als einziges zur Behandlung des sHPT bei Patienten in CKD-Stadium 3 und 4 in Deutschland zugelassene Arzneimittel ist (42). Im Gegensatz zu retardiertem Calcifediol deckt Paricalcitol jedoch den Bedarf an  $25(\text{OH})\text{D}$  nicht angemessen (3, 34). Aktives Vitamin D und seine Analoga (AVD) unterdrücken den PTH-Spiegel, jedoch umgeht ihr Wirkmechanismus die physiologische Regulierung des Vitamin D-Stoffwechsels. Ihre Verabreichung führt auch zu einem schnellen und nicht physiologisch regulierten Anstieg des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , was den Vitamin D-Katabolismus über die 24-Hydroxylase induziert und wiederum zu einem übermäßigen Anstieg von  $24,25(\text{OH})\text{D}_3$  bzw.  $1,24,25(\text{OH})\text{D}_3$  führen kann. AVD stimulieren verstärkt die intestinale Kalzium- und Phosphatabsorption, was mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen wie einer Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämie einhergeht (12, 43-46) und das Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei CKD-Patienten deutlich erhöhen kann (43-45) (Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Folglich führt allein retardiertes Calcifediol zu einem graduellen, physiologisch kontrollierten Anstieg des  $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegels auf Werte von über 50 ng/ml und bewirkt unter Bewahrung der physiologischen Regelmechanismen eine verlässliche, klinisch relevante Reduktion des PTH-Spiegels. Insgesamt zeichnet sich retardiertes Calcifediol durch ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aus, mit welchem es den hohen therapeutischen Bedarf von erwachsenen CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel angemessen adressiert (Modul 3, Abschnitt 3.2.2)

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	nein	18.08.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (47)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen aus Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Rayaldee<sup>®</sup> (32) und dem Zulassungsbescheid des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 18.08.2020 entnommen (47).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zu Rayaldee<sup>®</sup> sowie zu dessen Zulassungsstatus entstammen internen Quellen der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet wurden im Rahmen einer orientierenden, nicht-systematischen Literaturrecherche erhoben sowie den jeweiligen Produkt- und Fachinformationen entnommen (32, 42).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. "Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017". *Lancet*. 2020;395 (10225):709-733.
2. 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.
3. 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.
4. Nikodimopoulou M, Liakos S. "Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease". *Hippokratia*. 2011;15 (Suppl 1):33-38.
5. 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.
6. Borrelli S, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Provenzano M, Garofalo C, et al. "Prognosis and determinants of serum PTH changes over time in 1-5 CKD stage patients followed in tertiary care". *PLoS One*. 2018;13 (8):e0202417.
7. 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.
8. 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.
9. Arase H, Yamada S, Tanaka S, Tokumoto M, Tsuruya K, Nakano T, et al. "Association Between Plasma Intact Parathyroid Hormone Levels and the Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease - The Fukuoka Kidney Disease Registry Study". *Circulation Journal*. 2020;84:1105-1111.
10. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. 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.
12. 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.
13. Lee YJ, Okuda Y, Sy J, Obi Y, Kang DH, Nguyen S, et al. *"Association of Mineral Bone Disorder With Decline in Residual Kidney Function in Incident Hemodialysis Patients"*. Journal of Bone and Mineral Research. 2020;35 (2):317-325.
14. Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ. *"Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease"*. Clinical Kidney Journal. 2021:1-8.
15. Saliba W, El-Haddad B. *"Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment"*. Journal of the American Board of Family Medicine. 2009;22 (5):574-581.
16. Bellasi A, Galassi A, Mangano M, Di Lullo L, Cozzolino M. *"Vitamin D Metabolism and Potential Effects of Vitamin D Receptor Modulation in Chronic Kidney Disease"*. Current Drug Metabolism. 2017;18 (7):680-688.
17. Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N, Slatopolsky E. *"Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure"*. Kidney International. 1988;34 (3):368-375.
18. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. *"25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells"*. Kidney International. 2006;70 (4):654-659.
19. Goldsmith DJ. *"Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms?"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2016;31 (5):698-705.
20. Pike JW, Christakos S. *"Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone"*. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 2017;46 (4):815-843.
21. Bikle DD. *"Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications"*. Chemistry & Biology. 2014;21 (3):319-329.
22. Bikle DD. *"Extraskelatal actions of vitamin D"*. Annals of the New York Academy of Sciences. 2016;1376 (1):29-52.
23. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. *"Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands"*. Endocrine Reviews. 2005;26 (1):78-113.
24. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. *"Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD)"*. Bonekey Reports. 2014;3:498.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Clarke BL. *"FGF23 regulation of phosphorus homeostasis is dependent on PTH"*. *Endocrinology*. 2011;152 (11):4016-4018.
26. Petkovich M, Jones G. *"CYP24A1 and kidney disease"*. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011;20 (4):337-344.
27. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. *"The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism"*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005;288 (2):253-264.
28. Ketteler M. *"Calcimimetikum Etelcalcetid - Calciummanagement bei der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus"*. In: Albers DB, editor. *Der Nephrologe Springer Medizin Verlag GmbH*; 2018.
29. Zitt E. *"Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung"*. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*. 2020;27:63-71.
30. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Danese MD. *"CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis"*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8 (12):2132-2140.
31. 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.
32. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)"*. 2021.
33. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2021 2021* [Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)].
34. 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.
35. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *"Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt-ATC-Index mit DDD-Angaben"*. 2021.
36. Fadda G, Germain MJ, Broumand V, Nguyen A, McGarvey N, Gitlin M, et al. *"Real-World Assessment: Clinical Effectiveness and Safety of extended-release Calcifediol"*. *American Journal of Nephrology*. 2021.
37. OPKO Pharmaceuticals LLC. *"Post-marketing Periodic Adverse Event Drug Experience Report (PBRER) - Rayaldee® (Calcifediol) Extended-release Capsules. 5.3.6 Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)"*. 2021.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

38. Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnell S, Bishop CW. *"Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation"*. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2015;148:283-289.
39. Sprague S, Strugnell S, Akhtar A, Petkovich PM, Bishop C. *"FP444. ATTENUATION OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM PROGRESSION IN STAGE 3-4 CKD REQUIRES A SERUM TOTAL 25-HYDROXYVITAMIN D TARGET ABOVE 50 NG/ML"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34 (Supplement\_1).
40. Cozzolino M, Ketteler M. *"Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)"*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;20 (17):2081-2093.
41. Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, Sprague SM. *"Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low"*. Journal of Nephrology. 2016;29 (1):63-70.
42. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *"Fachinformation. Paricalcitol. Zemplar® 1 µg Weichkapseln. Zemplar® 2 µg Weichkapseln. (Stand: November 2019)"*. 2019.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *"Zulassungsbescheid für ein Fertigarzneimittel zur Anwendung am Menschen - Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert"*. 2020.