

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)
Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen
mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4
und Vitamin D-Mangel*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: GFR-Stadien der chronischen Nierenerkrankung.....	13
Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet sHPT	21
Tabelle 3-3: Wirkstoffe, zur Behandlung weiterer CKD-assoziiierter Zustände bei sHPT	22
Tabelle 3-4: Prävalenz der CKD/CKD-Stadien in der Weltbevölkerung	29
Tabelle 3-5 : Zusammenfassung des Schrittes 1 für die Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in Deutschland.....	30
Tabelle 3-6: Bevölkerung in Deutschland.....	30
Tabelle 3-7: Erwachsene Patienten mit CKD bzw. im CKD -Stadium 3 oder 4 (Schritt 2)....	31
Tabelle 3-8: Anzahl/gewichteter Anteil Patienten mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml im CKD-Stadium 3 oder 4.....	33
Tabelle 3-9: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und sHPT in Deutschland (Schritt 3).....	33
Tabelle 3-10: Anzahl/Anteil Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3 oder 4	35
Tabelle 3-11: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in Deutschland (Schritt 4)	36
Tabelle 3-12: GKV-Versicherte in Deutschland.....	36
Tabelle 3-13: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV in Deutschland (Schritt 5).....	37
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Schritte 1 bis 5 für die Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV in Deutschland	38
Tabelle 3-15: Prognostizierte Änderung der Prävalenz des sHPT in den CKD-Stadium 3 und 4.....	39
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-20: Dosistitration für Paricalcitol (z. B. Pasonican)	58
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung	81
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Veränderungen FGF-23-, 1,25(OH) ₂ D-, PTH- und Phosphat-Spiegels bei Abnahme der eGFR im Verlauf der CKD.....	14
Abbildung 3-2: Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus renaler Ursache und dessen klinische Folgen.....	15
Abbildung 3-3: A) Computertomographische Angiographie einer schweren Kalzifizierung der Koronararterien bei einem 42-jährigem, männlichen Hämodialyse-Patienten mit sHPT. B & C) Skelettale Szintigraphien schwerer tumoröser Kalzifizierung von Weichgeweben bei einem 40-jährigen, männlichen Hämodialyse-Patienten mit sHPT.....	17
Abbildung 3-4: Herleitung der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel).....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVD	Aktives Vitamin D (<i>active vitamin D</i>)
BGB	Bundesgesetzbuch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
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
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
DDD	<i>Defined daily dose</i>
d. h.	Das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
et al.	Et alia
EU	Europäische Union
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (<i>fibroblast growth factor-23</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
h	Stunde
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
I.E.	Internationale Einheiten
IR	<i>Immediate release</i>
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDIGO	<i>Kidney Disease-Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
l	Liter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NVD	Natives Vitamin D (<i>nutritional vitamin D</i>)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pg	Picogramm
pmol	Picomol
(i)PTH	(Intaktes) Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RMS	<i>Reference Member State</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Abkürzung	Bedeutung
Stk.	Stück
STROSA	<i>Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses</i>
therap.	Therapeutisch
u. a.	Unter anderem
UI	Unsicherheitsintervall
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
v. a.	Vor allem
vs.	Versus
WA	Washington
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
WIdO	Wissenschaftlichen Institutes der AOK
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
€	Euro
µg	Mikrogramm
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.2)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß der Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (1):

„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.“

Gemäß der finalen Niederschrift zur Beratungsanforderung 2019-B-200 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) den folgenden Wirkstoff festgelegt (2):

- Paricalcitol

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für die Festlegung der zVT erfolgte eine Beratung gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA (Beratungsanforderung: 2019-B-200).

In der finalen Niederschrift erläutert der G-BA, dass die verfügbare Evidenz, die für die Recherche zur Bestimmung der zVT herangezogen wurde, im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert ist. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wird die *Kidney Disease-Improving Global Outcomes* (KDIGO) Leitlinie aus dem Jahr 2017 ergänzend berücksichtigt.

Ferner erläutert der G-BA, dass die Parathyreoidektomie (PTX) als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, jedoch nur dann empfohlen wird, wenn eine medikamentöse Therapie versagt hat. Somit kommt eine PTX im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zVT infrage.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur Bestimmung der zVT wurde der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA mit der Vorgangsnummer 2019-B-200 entnommen (2).

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des retardierten Calcifediols (Rayaldee®) entstammen der Fachinformation (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.3 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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)". 2021.
2. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die zu dem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion und schließlich zum terminalen Nierenversagen führt (1). Gemäß der KDIGO-Organisation ist die CKD als eine Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion definiert, die über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten anhält (2). Als Folge einer älter werdenden Bevölkerung und der steigenden Prävalenz von Erkrankungen, die das CKD-Risiko erhöhen, kommt der CKD eine wachsende klinische Bedeutung zu (3). Hauptrisikofaktoren der CKD sind Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas (4, 5). Aktuell betrifft die CKD ca. 9,1 % der Weltbevölkerung (6) und ist in Europa eine der zwanzig häufigsten Todesursachen (7).

Die CKD kann u. a. anhand der glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, (e)GFR) in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Die GFR ist definiert als die Menge an Primärharn, die durch glomeruläre Filtration pro Zeit filtriert wird, und ist damit ein direktes Maß für die Nierenfunktion. Während in den CKD-Stadien 1 und 2 die Nierenfunktion nicht oder nur moderat beeinträchtigt ist, sinkt die Nierenfunktion mit fortschreitendem Stadium stetig. In CKD-Stadium 3 und 4 liegt eine moderate bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion vor. CKD-Stadium 5 ist schließlich durch das terminale Nierenversagen gekennzeichnet (Tabelle 3-1) (2, 5, 8).

Die CKD-Stadien 1 und 2 sind häufig symptom- bzw. schmerzfrei und vornehmlich durch die Veränderungen bestimmter Laborparameter, wie einer gesteigerten Proteinausscheidung im Urin, charakterisiert. Ab CKD-Stadium 3 zeigen sich jedoch auch im Blut Veränderungen der Mineralstoff- und Hormonspiegel und die Patienten leiden zunehmend unter Bluthochdruck, Ermüdung und einer allgemeinen körperlichen sowie geistigen Leistungsminderung. Darüber hinaus treten verstärkt Zeichen von Überwässerung und Urämie wie Ödeme auf; auch Atemprobleme, Übelkeit und Erbrechen sind häufige Symptome. In späteren CKD-Stadien kommt es zu Störungen der Blutbildung (u. a. renale Anämie, Gerinnungsstörungen) und einem erhöhten Infektionsrisiko. Das Risiko von CKD-assoziierten Herz-Kreislaufkrankungen steigt zunehmend an (9).

Tabelle 3-1: GFR-Stadien der chronischen Nierenerkrankung

GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²) ^a	G1	normal bis hoch	≥ 90
	G2	leicht erniedrigt	60-89
	G3a	leicht bis moderat erniedrigt	45-59
	G3b	moderat bis stark erniedrigt	30-44
	G4	stark erniedrigt	15-29
	G5	Nierenversagen	< 15
Die glomeruläre Filtrationsrate wird bemessen in ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: modifiziert nach (2)			

Schreitet die CKD bis zum terminalen Nierenversagen fort, kann es aufgrund von Urämie zu schweren Störungen des Nervensystems wie lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen, Krämpfen, Verwirrtheit, Wahrnehmungsstörungen und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma kommen. Bei einem terminalen Nierenversagen benötigen die Patienten zwingend eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation. Insgesamt ist die CKD mit einer ungünstigen Prognose, einer hohen Hospitalisierungsrate und einer verminderten Lebensqualität assoziiert (1).

Mit dem Fortschreiten der CKD manifestieren sich systemische Störungen wie Veränderungen des Mineralstoff- und des Hormonhaushaltes (u. a. Kalzium, Phosphat, Parathormon (PTH), 1,25-Dihydroxyvitamin D¹ (1,25(OH)₂D), 25-Hydroxyvitamin D² (25(OH)D), Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (*fibroblast growth factor-23*, FGF-23) (2, 10, 11).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) beschreibt die krankheitsspezifische Überproduktion des PTH in den Nebenschilddrüsen, die dadurch bedingte Vergrößerung (Hyperplasie) der Nebenschilddrüsen sowie die damit assoziierten klinischen Folgen. Dazu zählen schwerwiegende Herz-Kreislauf und Knochenerkrankungen (4, 9). Im Folgenden kann sich eine Resistenz gegenüber der Therapie mit Vitamin D-Präparaten entwickeln, die eine chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüsen nötig macht.

Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus renalen Ursprungs

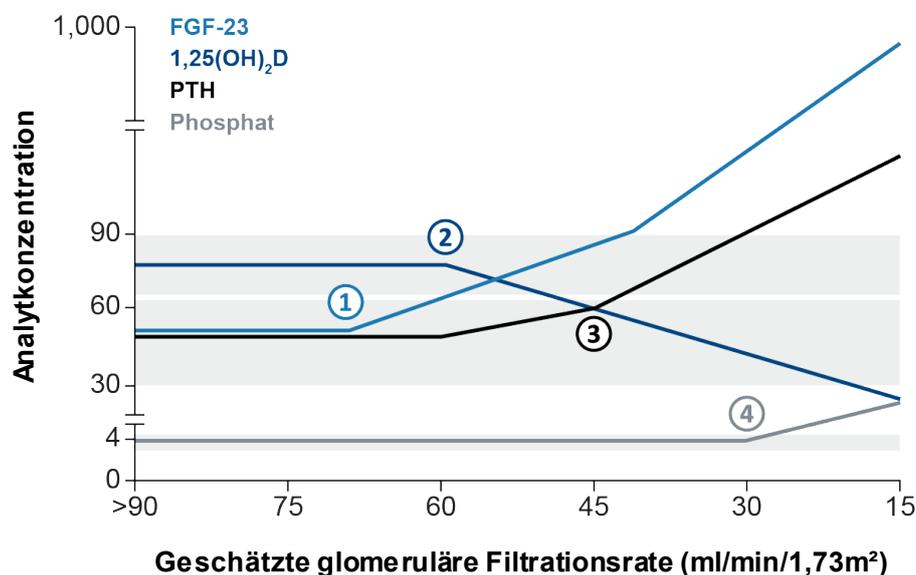
Eine Vielzahl der CKD-Patienten entwickelt bereits in frühen Stadien der CKD die Begleiterkrankung sHPT (4, 9). Der sHPT renalen Ursprungs (ICD-10-Code N25.8) entsteht infolge der Schädigung der tubulären Nierenfunktion (12). Wird im Folgenden der Begriff sHPT gebraucht, ist hiermit stets der sHPT renalen Ursprungs gemeint.

¹ Wird der Begriff 25-Hydroxyvitamin D (abgekürzt 25(OH)D) verwendet, ist hiermit sowohl 25(OH)D₂ als auch 25(OH)D₃ gemeint.

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

Gemäß Angaben der Fachliteratur tritt sHPT bei ca. 10 % bzw. 36 % der CKD-Patienten in Stadium 3 bzw. 4 auf (13). Der sHPT ist eine komplexe Stoffwechselstörung bei CKD-Patienten, die auf endokriner Ebene durch eine exzessive Produktion von PTH in den Nebenschilddrüsen gekennzeichnet ist. PTH kontrolliert im Zusammenspiel mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$ und FGF-23 den Kalzium- und Phosphathaushalt sowie die Knochenhomöostase, wobei alle beteiligten Parameter einer wechselseitigen Regulation unterliegen. PTH fördert hierbei v. a. die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und reguliert die Kalziumabsorption im Darm sowie die Kalziumausscheidung im Urin (8, 14).

Die sHPT-spezifische Überproduktion von PTH wird durch Veränderungen im Mineral- und Hormonstoffwechsel der CKD-Patienten hervorgerufen. Ursächlich sind hierbei insbesondere der Anstieg des Phosphat- und FGF-23-Spiegels im Blut sowie die Abnahme des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$ - und Kalzium-Spiegels. Ein entscheidender Aspekt in der Entstehung des sHPT ist die verminderte Kapazität der erkrankten Niere Phosphat auszuschcheiden. Es kommt zu einer Phosphatretention und dem kompensatorischen Anstieg des FGF-23-Spiegels (15, 16), der die Rückgewinnung weiteren Phosphats durch die Nieren unterdrückt (17). Der Anstieg von FGF-23 führt jedoch ebenso zu einer Abnahme des Serumspiegels von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, der biologisch aktiven Form von Vitamin D (Abbildung 3-1). Hierbei inhibiert FGF-23 die $1-\alpha$ -Hydroxylase, welche die Aktivierung des Prohormons $25(\text{OH})\text{D}$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in der Niere und in extrarenalen Geweben katalysiert, und stimuliert die 24 -Hydroxylase, welche den Abbau beider Formen fördert (18-26).

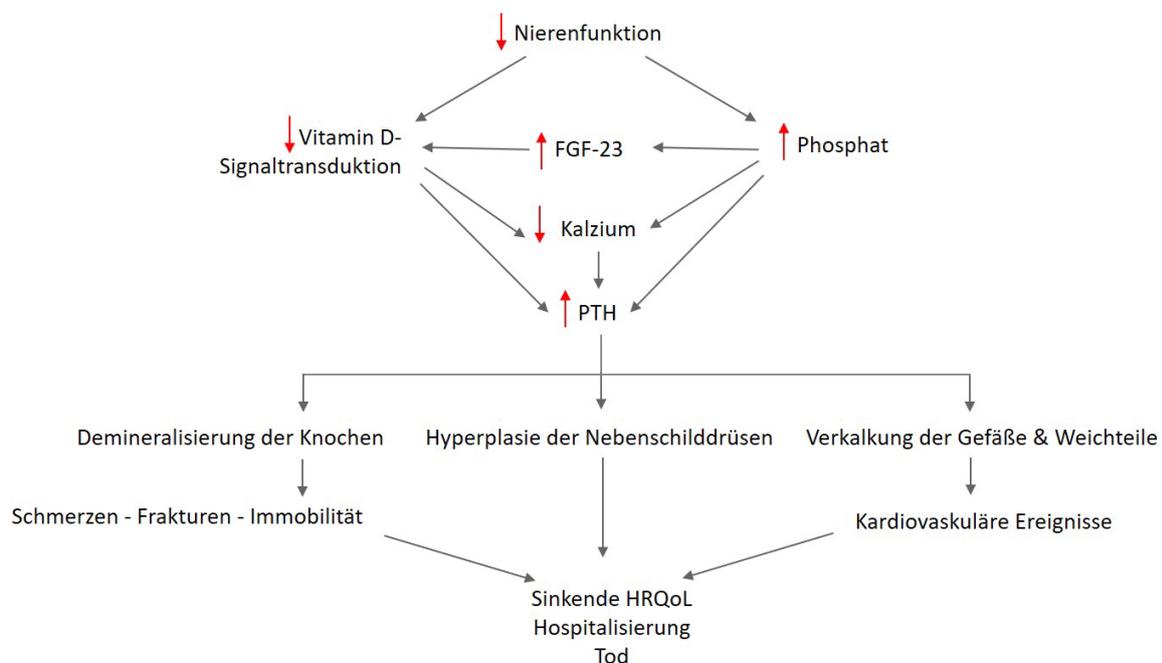


Quelle: modifiziert nach Wolf (27)

Abbildung 3-1: Veränderungen FGF-23-, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -, PTH- und Phosphat-Spiegels bei Abnahme der eGFR im Verlauf der CKD

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusätzlich zur Verminderung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels durch FGF-23 liegt nach Aussagen der Fachliteratur bei ca. 60 % der CKD-Patienten in Stadium 3 oder 4 ohnehin ein Vitamin D-Mangel vor (13). Dies ist zum einen durch Umweltfaktoren (wie Ernährung, Exposition zum Sonnenlicht) begründet, zum anderen durch einen kompromittierten Vitamin D-Metabolismus in der erkrankten Niere und eine folglich reduzierte Bildung von $25(\text{OH})\text{D}$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (26, 28-32). Aufgrund dessen kommt es zu einer deutlichen Abnahme der gesamten Vitamin D-Signaltransduktion. Dies führt aufgrund der folgenden Zusammenhänge direkt und indirekt zu einem kompensatorischen Anstieg der PTH-Produktion (Abbildung 3-1). Ist ausreichend $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Serum vorhanden, bindet dies an die Vitamin D-Rezeptoren der Nebenschilddrüsen und inhibiert so die PTH-Produktion. Eine Abnahme des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels wird jedoch gleichermaßen durch die Vitamin D-Rezeptoren der Nebenschilddrüsen registriert und führt zu einer weiteren Stimulation der PTH-Produktion (20-23). Darüber hinaus führt eine Reduktion $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels zu einer verminderten Kalzium-Absorption im Darm, was zur Ausprägung einer (temporären) Hypokalzämie führt und die PTH-Produktion weiter stimuliert (8, 14).



Quellen: modifiziert nach KDOQI (33) & Saliba et al. (34)

Abbildung 3-2: Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus renaler Ursache und dessen klinische Folgen

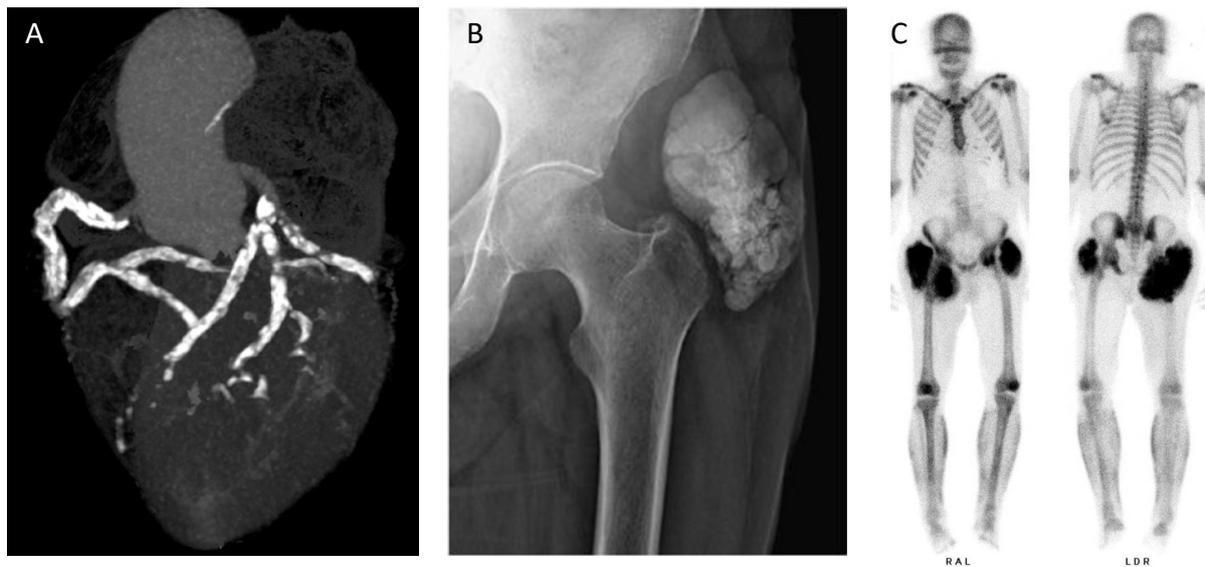
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aufgrund der beschriebenen Störungen im Mineralstoff- und Hormonhaushalt von CKD-Patienten unterliegt die PTH-Produktion in den Nebenschilddrüsen nicht mehr den endogenen Kontrollmechanismen. Die PTH-Produktion steigt unkontrolliert an und geht in einen maladaptiven Prozess über. Unzureichend behandelt mündet dieser in einer chronischen Überproduktion von PTH, die zu einer pathologischen Hyperplasie der Nebenschilddrüse mit schwerwiegenden klinischen Folgen führt (siehe nächster Abschnitt; Abbildung 3-2; (19, 34)).

Klinische Manifestation und Prognose des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen geht mit einer verminderten Expression der Vitamin D- und der kalziumsensitiven Rezeptoren einher. Dies führt zu einer verminderten Sensitivität der Nebenschilddrüsen gegenüber den regulatorischen Signalen von Vitamin D und Kalzium, den Schlüsselfaktoren der PTH-Regulation. Folglich erschwert das Auftreten einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen die medikamentöse Kontrolle des sHPT deutlich und kann zur Entwicklung einer Therapieresistenz führen (15, 19, 35-38). Diese kann die Notwendigkeit einer vollständigen oder partiellen operativen Entfernung der Nebenschilddrüse (PTX) bedingen. Die PTX kann eine wirksame Behandlung für CKD-Patienten mit sHPT sein, die jedoch mit dem Risiko einer schweren Hypokalzämie und einer möglichen Persistenz oder Wiederauftreten des sHPT aufgrund von restlichem oder autotransplantiertem Nebenschilddrüsengewebe einhergehen kann. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die PTX mit einer erheblichen Morbidität und einer erhöhten Hospitalisierungsrate sowie einer erhöhten perioperativen Mortalität, in Verbindung mit einer auftretenden Sepsis und einem akuten Koronarsyndrom, assoziiert ist (39, 40). Die Leitlinien empfehlen daher die PTX nur bei CKD-Patienten mit schwerem sHPT, die gegenüber medikamentösen oder pharmakologischen Therapie resistent sind (11).

Ein dauerhaft bzw. pathologisch erhöhter PTH-Spiegel führt darüber hinaus zu systemischer Toxizität und kann deletäre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme haben. Die Bindung von PTH an ossäre PTH-Rezeptoren ruft eine übermäßige Kalzium- und Phosphatfreisetzung aus den Knochen hervor. Das überschüssige Kalzium lagert sich in Gefäßen und Weichgeweben ab und führt dies zu einer fortschreitenden extraossären Kalzifizierung und damit einhergehend zu endothelialer Dysfunktion, Steifigkeit der Arterien und Arteriosklerose (40). Betrifft die Kalzifizierung kardiovaskuläre Strukturen, verstärkt dies, neben der bei CKD-Patienten oft vorkommenden arteriellen Hypertonie, die bestehende kardiale Belastung und ist mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Eine Kalzifizierung der Herzklappen oder Koronararterien kann dabei mit morphologischen und funktionalen Veränderungen wie einer linksventrikulären Hypertrophie einhergehen, Arrhythmie und Herzinsuffizienz (z. B. aufgrund koronarer Herzkrankheit) hervorrufen sowie mit schwerwiegenden Folgen wie einem Myokardinfarkt oder dem plötzlichen Herztod assoziiert sein (19, 38, 41-44).



Quellen: modifiziert nach A) She et al. (45), B) Levine et al. (46) & C) Ketteler et al. (47)

Abbildung 3-3: A) Computertomographische Angiographie einer schweren Kalzifizierung der Koronararterien bei einem 42-jährigen, männlichen Hämodialyse-Patienten mit sHPT.

B & C) Skelettale Szintigraphien schwerer tumoröser Kalzifizierung von Weichgewebe bei einem 40-jährigen, männlichen Hämodialyse-Patienten mit sHPT.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die fortschreitende Kalzifizierung der Weichgewebe kann zudem Muskeln, Lunge, Haut und subkutanes Gewebe, Hornhaut, Bindehaut und den Magen-Darm-Trakt betreffen (48-52). Muskelschwäche bzw. -verhärtungen und Gelenksteifigkeit können chronische Schmerzen zur Folge haben sowie mit einer deutlichen Behinderung und Mobilitätseinschränkungen verbunden sein. Verkalkungen des Lungengewebes können zu Lungenfibrosen und pulmonaler Hypertonie führen, die einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Rechtsherzversagens assoziiert sind. Darüber hinaus treten trockene Haut und CKD-assoziiierter Pruritus auf (48-52).

Aufgrund der gesteigerten Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen, kommt es zudem zu einem erhöhten Knochenumsatz und einer fortschreitenden Demineralisierung der Knochen, was eine Abnahme der Knochensubstanz und eine Verminderung der skelettalen Integrität zur Folge hat. SHPT-Patienten leiden aus diesem Grund häufig an diffusen Knochenschmerzen und es tritt ein erhöhtes Risiko von Spontanfrakturen, insbesondere von Hüftfrakturen, auf, das mit erheblicher Morbidität assoziiert ist (14, 42, 44, 48, 49, 53).

Insgesamt ist die klinische Manifestation des sHPT mit einer erheblichen Krankheitslast assoziiert (36, 54). Neben den beschriebenen kardiovaskulären und ossären Pathologien kann die Manifestation des sHPT auch zu einer Verstärkung der bei CKD-Patienten oft auftretenden Anämie und Immunschwäche führen, wenn es aufgrund der Akkumulation fibrotischen Gewebes im Knochenmark zu einer Verdrängung von funktionalem blutbildenden Gewebe kommt (48, 50).

Bei Fortschreiten der Erkrankung ist der Alltag von sHPT-Patienten durch Mobilitätseinschränkungen, zunehmende Behinderung, chronische Abgeschlagenheit und Schmerzen erschwert.

Mit sHPT assoziierte Frakturen oder kardiovaskuläre Ereignisse gehen dabei nachweislich mit einer verminderten Lebensqualität einher (54). Die Verschlechterung der Gesamtsymptomatik ist zudem oft mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate verbunden.

Aufgrund der schwerwiegenden klinischen Folgen sind das Management und die Behandlung des sHPT von hoher prognostischer Relevanz. Nicht oder nur unzureichend behandelt, kann der sHPT zu einer Kaskade von Ereignissen führen, welche die Progression der CKD verstärkt. Zudem berichten verschiedene Studien, dass CKD-Patienten mit hohem PTH-Spiegel eine raschere CKD-Progression aufweisen und deuten darauf hin, dass der PTH-Spiegel ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor der CKD-Progression bei Prädialyse-Patienten ist (55-57). So haben CKD-Patienten mit sHPT gegenüber CKD-Patienten ohne sHPT ein vierfach erhöhtes Progressions- und damit Dialyse-Risiko (43, 44, 51).

Eine kürzlich durchgeführte Analyse basierend auf den *Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study* (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 das trotz der intensiveren Behandlung unter Dialyse (58). 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 (58).

Darüber hinaus ist ein erhöhter PTH-Spiegel vor einer Nierentransplantation nachweislich mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen assoziiert und stellt zudem ein Risikofaktor für eine Nephrokalzinose nach der Transplantation dar (11, 59, 60). Schließlich haben verschiedene Studien eine deutliche Assoziation zwischen dem Auftreten eines sHPT und den Überlebenschancen von CKD-Patienten gezeigt. Erhöhte PTH-Spiegel waren dabei nachweislich mit vaskulärer Kalzifizierung, einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität sowie einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (36, 41, 42, 51, 61, 62).

Die Langzeitkontrolle und Normalisierung der sHPT-assoziierten Laborparameter, insbesondere des PTH und dessen endogener Regelmechanismen, stellt entsprechend ein wichtiges therapeutisches Ziel dar, um die Morbidität von CKD-Patienten zu senken und deren Lebensqualität zu erhöhen, aber auch, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

Diagnostik und biochemisches Monitoring des sekundären Hyperparathyroidismus

Aufgrund des anfänglich nur mild symptomatischen Verlaufs des sHPT wird dieser häufig erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert und behandelt. Dies ist kritisch, da eine frühe Diagnose und Therapie des sHPT für das Management der Mineralstoff- und Knochenhomöostase sowie der CKD essenziell sind (63).

Die Diagnose des sHPT erfolgt auf Basis von PTH-Laborwerten. Der PTH-Spiegel liegt bei gesunden Menschen in einem Bereich von etwa 30 - 70 pg/ml, wobei Werte von 65 - 70 pg/ml die obere Normgrenze darstellen.

Die *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) Leitlinie aus dem Jahr 2003 gibt einen PTH-Spiegel von 35 - 70 pg/ml bzw. 70 - 110 pg/ml als Zielbereich bei Patienten in CKD-Stadium 3 bzw. 4 an (64). Die aktuell gültige KDIGO-Leitlinie weist jedoch darauf hin, dass der optimale PTH-Spiegel bei nicht dialysepflichtigen Patienten im CKD-Stadium 3a-5 mangels aussagekräftiger, randomisierter klinischer Studien nicht bekannt ist (2, 65). Bei nierenkranken Patienten kann ein moderater Anstieg des PTH-Spiegels als angemessene Adaptation des Körpers an den fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion angesehen werden.

Allerdings empfiehlt die KDIGO-Leitlinie klar, bei Patienten mit einem progressiven Anstieg des PTH-Spiegels oder dessen dauerhaftem Verbleib oberhalb der oberen Normgrenze des verwendeten Assays, modifizierbare Faktoren wie das Vorliegen einer Hyperphosphatämie oder einer hohen Phosphateinnahme, einer Hypokalzämie oder eines Vitamin D-Mangels, zu untersuchen (und ggf. zu behandeln) (2). Generell sollte ab CKD-Stadium 3a ein Monitoring des Kalzium-, Phosphat- und PTH-Spiegels sowie der alkalischen Phosphatase erfolgen. Bei Patienten im CKD-Stadium 3a-3b sollten die Kalzium- und Phosphat-Spiegel alle 6-12 Monate überprüft werden und der PTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Baseline-Spiegel und der CKD-Progression. Bei Patienten in CKD-Stadium 4 sollte die Messung des Kalzium-, Phosphat und PTH-Spiegels alle 6-12 Monate durchgeführt werden (2).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der deutschen Fachinformation ist das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel indiziert (66).

Abschnitt 3.2.3 enthält Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. In Abschnitt 3.2.4 erfolgt unter Berücksichtigung dieser Angaben eine Herleitung der Patientenzahlen in der genannten Zielpopulation.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Arzneimittel zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus

Derzeitig ist für die Behandlung des renalen sHPT Paricalcitol (z. B. Zemplar®) sowie Cinacalcet (Mimpara®) und Etelcalcetid (Parsabiv®) zugelassen. Alle drei Wirkstoffe sind in die Klasse H05B Nebenschilddrüsenhormonantagonisten eingestuft (ATC Indices: Paricalcitol H05BX02, Cinacalcet H05BX01, Etelcalcetid H05BX04). Die Kalzिमimetika Cinacalcet und Etelcalcetid sind der Behandlung von dialysepflichtigen Patienten vorbehalten (67).

Paricalcitol in oraler Darreichungsform ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Prävention und Therapie eines sHPT, assoziiert mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD-Stadien 3 und 4), und bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CKD-Stadium 5), die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden (68). Darüber hinaus ist Paricalcitol als Injektionslösung erhältlich, die jedoch der Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung CKD-Stadium 5, die hämodialysepflichtig sind, vorbehalten ist (69) (Tabelle 3-2).

Paricalcitol ist ein synthetisch hergestelltes, biologisch aktives Analogon des 1,25(OH)₂D₂, das an die Vitamin D- und kalziumempfindlichen Rezeptoren der Nebenschilddrüse bindet (68). Mithilfe einer Paricalcitol-Therapie kann meist eine ausreichende Reduktion des PTH-Spiegels erzielt werden. Der bei CKD-Patienten parallel vorkommende Mangel an 25(OH)D wird durch eine Paricalcitol-Therapie jedoch nicht korrigiert. Entsprechend steht nicht ausreichend Substrat für die endogene Bildung von 1,25(OH)₂D in diversen Vitamin D responsiven Geweben zur Verfügung (10, 70). Aus diesem Grund wird Paricalcitol in der klinischen Praxis häufig in Kombination mit Colecalciferol gegeben (13, 70). Darüber hinaus stimuliert Paricalcitol eine erhöhte intestinale Kalzium- und Phosphatabsorption, was zu einem Anstieg des Kalzium- und Phosphat-Spiegels führt. Die Paricalcitol-Therapie ist folglich häufig mit den Nebenwirkungen Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämie assoziiert (71-74). Eine Hyperkalzämie sollte bei Patienten in CKD-Stadium 3a-5 jedoch vermieden werden (2), da sie mit einem erhöhten Risiko der Gefäß- und Weichteilverkalkung einhergeht, die eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei CKD-Patienten darstellt (71, 72, 74).

Die Kalzिमimetika Cinacalcet (Mimpara®) und Etelcalcetid (Parsabiv®) sind neuartige Therapieoption zur Behandlung des sHPT. Sie binden an die kalziumsensitiven Rezeptoren der Nebenschilddrüse und verstärken deren Affinität gegenüber Kalzium, wodurch die PTH-Produktion unterdrückt und der Kalziumspiegel im Blut gesenkt wird (53).

Cinacalcet und Etelcalcetid sind für die Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen, zugelassen. Bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten ist die Einnahme der Kalzimumimetika nachweislich mit einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie verbunden (75, 76) und somit gemäß Zulassung nicht für die Behandlung des sHPT bei Patienten in CKD-Stadien 3 und 4 zulässig (77, 78).

Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet sHPT

Arzneimittel	Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation)
Zulassung inkludiert Patienten mit sHPT und CKD-Stadium 3 und 4 (und CKD 5/Dialyse)	
Paricalcitol oral (z. B. Zemplar® 1 oder 2 µg Weichkapsel)	Paricalcitol ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Prävention und Therapie eines sHPT, assoziiert mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD-Stadien 3 und 4) und chronischem Nierenversagen (CKD-Stadium 5), die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden.
Zulassung nur für Patienten mit sHPT und CKD-Stadium 5	
Paricalcitol intravenös (z. B. Zemplar® 5 µg/ml Injektionslösung)	Paricalcitol ist indiziert bei Erwachsenen zur Prävention und Therapie eines sHPT bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5, die hämodialysepflichtig sind.
Cinacalcet (Mimpara®)	Cinacalcet ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des sHPT bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. • Behandlung des sHPT bei dialysepflichtigen Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 Jahren und älter, deren sHPT mit einer Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Etelcalcetid (Parsabiv®)	Parsabiv wird angewendet zur Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten mit CKD, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (68, 69, 77, 78)	

Relevante Arzneimittel, die zur Behandlung weiterer CKD-assoziiierter Zustände eingesetzt werden

Neben den genannten Nebenschilddrüsenhormonantagonisten werden in Deutschland im Rahmen der Behandlung weiterer CKD-assoziiierter Zustände zusätzlich andere relevante Arzneimittel eingesetzt, darunter verschiedene Formen von Vitamin D und Analoga (ATC-Code A11CC) sowie Mittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie (ATC-Code V03AE) (67). Diese Wirkstoffe besitzen jedoch keine Zulassung zur Behandlung des sHPT.

Da die Leitlinien keine klaren Empfehlungen im Hinblick auf bestimmte Wirkstoffe und/oder Therapieregime geben, besteht eine große Heterogenität innerhalb der deutschen Versorgungslandschaft. Einige der angewendeten Wirkstoffe sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Wirkstoffe, zur Behandlung weiterer CKD-assoziiierter Zustände bei sHPT

ATC-Code	Wirkstoff
Vitamin D und Analoga (ATC-Code A11CC)	<ul style="list-style-type: none"> • Colecalciferol (Natives Vitamin D) • <i>Immediate-release</i> Calcifediol (Vitamin D-Prohormon) • Calcitriol (Aktives Vitamin D) • Alfacalcidol (Aktives (1-α-hydroxylierte) Vitamin D-Analoga)
Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (ATC-Code V03AE)	<u>kalziumhaltige Phosphatbinder</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kalziumacetat • Kalziumcarbonat • Kalziumacetat / Magnesiumcarbonat <u>nicht-kalziumhaltige Phosphatbinder</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aluminiumhydroxid • Lanthanarbonathydrat • Sucroferric Oxyhydroxide • Sevelamercarbonat • Sevelamerhydrochlorid
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (67)	

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen und klinischen Effekte der verschiedenen Wirkstoffe in ihren Grundzügen beschrieben.

Native Vitamin D-Präparate

In vivo wird das Prohormon 25(OH)D₃ in der Leber durch Umwandlung des nativen Vitamin D₃ (NVD, Colecalciferol) gebildet, das während der Sonnenexposition im menschlichen Körper synthetisiert oder zum Teil durch die Nahrung aufgenommen wird (21-23). Colecalciferol ist ein Vitamin D₃-Präparat, das nach Bindung an das Vitamin D-bindende Protein im Blut zur Leber transportiert, wo es durch die 1- α -Hydroxylase zu 25(OH)D₃ hydroxyliert wird (21, 24). In den meisten Fällen kann durch Colecalciferol nur eine moderate Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels erzielt werden und es erlaubt keine konsistente und verlässliche Korrektur bzw. Reduktion des PTH-Spiegels (79-83). Darüber hinaus verfügen NVD wie Colecalciferol über keine Zulassung für die Behandlung des sHPT.

Immediate-release Calcifediol

Die Vitamin D-Prohormon-Formulierung *immediate-release Calcifediol* (IRC, (Dedrogyl®)) ist u. a. zur Anwendung bei Rachitis, Osteomalazie oder Vitamin D-Malabsorption zugelassen, verfügt aber über keine Zulassung zur Behandlung des sHPT. IRC wird in Tropfenform verabreicht. Die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt entsprechend sehr rasch. Durch die Gabe von IRC werden Spitzenkonzentrationen von 25(OH)D- und folglich des 1,25(OH)₂D-Spiegels hervorgerufen. Dies ist jedoch mit unerwünschten, negativen Rückkopplungen verbunden.

Ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in Spitzenkonzentration vorhanden, wird dessen Bildung, z. B. durch Inaktivierung der $1\text{-}\alpha$ -Hydroxylase und Induktion der 24 -Hydroxylase, gehemmt und der Vitamin D-Katabolismus angetrieben (24, 25). Folglich führt IRC zwar zu einem schnellen Anstieg des Vitamin D-Spiegels, erreicht aber keine klinisch relevante, anhaltende Reduktion des PTH-Spiegels (10, 70, 84, 85).

Aktives Vitamin D und aktive (1- α -hydroxylierte) Vitamin D-Analoga

Calcitriol ist synthetisch hergestelltes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, d. h. ein aktives Vitamin D_3 (AVD). Alfacalcidol ist ein $1\text{-}\alpha$ -hydroxyliertes Vitamin D-Analogon, das in der Leber zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ umgewandelt wird. Direkt oder indirekt vermitteln diese Wirkstoffe ihre Wirkung durch den Vitamin D-Rezeptor in der Nebenschilddrüse und regulieren so die Produktion verschiedener Proteine, die an dem Kalzium- und Phosphathaushalt beteiligt sind (21, 24). Durch Calcitriol und $1\text{-}\alpha$ -hydroxylierte Vitamin D-Analoga kann meist eine Reduktion des PTH-Spiegels erreicht, der Mangel an $25(\text{OH})\text{D}$ jedoch nicht korrigiert werden. Folglich steht nicht genügend Substrat zur endogenen Aktivierung von Vitamin D zur Verfügung (10, 70). Zudem regen AVDs und deren Analoga oft die Kalzium- und Phosphatabsorption im Darm an, was dazu führt, dass die Gabe dieser Wirkstoffe häufig mit den Nebenwirkungen Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie verbunden ist (86, 87). Wie bereits zuvor beschrieben, sollte eine Hyperkalzämie bei Patienten in CKD-Stadium 3a-5 jedoch vermieden werden (2), da diese mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist (71, 72, 74). Als eine Konsequenz daraus empfiehlt die aktuelle KDIGO-Leitlinie, dass Calcitriol und aktive Vitamin D-Analoga bei nicht dialysepflichtigen Patienten im CKD-Stadium 3a-5 nicht routinemäßig verwendet werden (2, 88).

Phosphatbinder

Phosphatbinder sind eine Substanzklasse verschiedenartiger Wirkstoffe. In der Versorgung existieren neben polymeren Phosphatbindern unterschiedliche Formen von kalzium-, aluminium- oder lanthanhaltigen Phosphatbindern. Als Chelatbinder senken sie den Phosphat-Spiegel indem sie das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat bereits im Magen-Darm-Trakt binden und so die intestinale Phosphatresorption verringern. Die Anwendung von Phosphatbindern dient jedoch vornehmlich der Behandlung der Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten. Sie sind nicht explizit für die Behandlung des sHPT indiziert. Gemäß der KDIGO-Leitlinie sollte der Phosphat-Spiegel bei Vorliegen einer Hyperphosphatämie in Richtung Normbereich korrigiert werden. Eine Behandlung zur Verringerung des Phosphat-Spiegel (z. B. mittels Phosphatbindern oder diätischer Phosphatrestriktion) sollte jedoch nicht präventiv erfolgen, sondern ausschließlich bei progressivem Anstieg oder der dauerhaften Erhöhung des Phosphat-Spiegels (2). Je nach Klasse können Phosphatbinder zudem mit unerwünschter Toxizität und Nebenwirkungen aufgrund der Akkumulation von Aluminium bzw. Lanthan assoziiert sein oder zu einer Hyperkalzämie führen (41, 53, 89).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass aktuell außer Paricalcitol keine zur Behandlung des sHPT bei Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 zugelassenen Therapieoptionen bestehen. Von den beschriebenen Wirkstoffen führt keiner gleichermaßen zu einer kontinuierlichen und signifikanten Erhöhung von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D sowie zu einer verlässlichen Reduktion des PTH-Spiegels, ohne mit negativen Auswirkungen auf den Kalzium- oder Phosphat-Spiegel und den entsprechenden Nebenwirkungen assoziiert zu sein. Entsprechend besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für eine Therapie, welche speziell zur Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 entwickelt wurde und eine Kontrolle der Stoffwechselerkrankung unter Aufrechterhaltung der endogenen Regelmechanismen der Mineralstoff- und Knochenhomöostase erlaubt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch retardiertes Calcifediol

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) ist indiziert zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel. Es wird, gemeinsam mit Paricalcitol und den Kalzimetika, der Klasse der Nebenschilddrüsenhormonantagonisten zugeordnet (ATC-Code: H05BX05 (67, 90)).

Retardiertes Calcifediol wird als Weichkapsel oral, einmal täglich vor dem Schlafengehen (mindestens zwei Stunden (h) nach der letzten Mahlzeit) eingenommen und zeichnet sich dabei durch eine neuartige Retardformulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung aus. Der Wirkstoff Calcifediol-Monohydrat wird über einen Zeitraum von 12 h kontinuierlich freigesetzt (siehe Modul 2) und somit ein rascher Anstieg des 25(OH)D-Spiegels auf Spitzenkonzentrationen verhindert. Aus diesem Grund ist retardiertes Calcifediol nicht mit verstärkten negativen Rückkopplungen, wie der Inhibition der 1- α -Hydroxylase oder der Aktivierung gegenregulatorischer Enzyme (z. B. der 24-Hydroxylase), assoziiert, die den Katabolismus von 25(OH)D und/oder 1,25(OH)₂D antreiben (70, 91).

In vivo wird der Wirkstoff Calcifediol-Monohydrat in der Niere und extrarenalen Geweben durch die 1- α -Hydroxylase zu 1,25(OH)₂D verstoffwechselt. Die extrarenale Aktivierung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D spielt bei CKD-Patienten mit eingeschränkter metabolischer Nierenfunktion eine vermutlich entscheidende Rolle (22, 70). Dies ist insbesondere von Relevanz, um die Inhibition der PTH-Produktion durch die Bindung von 1,25(OH)₂D an die Vitamin D-Rezeptoren in den Nebenschilddrüsen zu gewährleisten. Die extrarenale Aktivierung ist jedoch maßgeblich davon abhängig, ob im Serum ein ausreichend hoher 25(OH)D-Spiegel vorliegt bzw. therapeutisch erreicht werden kann. Eine extrarenale Aktivierung ist den Erkenntnissen klinischer Studien zufolge erst bei einem 25(OH)D-Spiegel von (weit) über 20 - 30 ng/ml gegeben (92). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen haben klinische Studien bei CKD-Patienten gezeigt, dass ein 25(OH)D-Spiegel von weit über 30 ng/ml erreicht werden muss, um einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt in Bezug auf den PTH-Spiegel zu erzielen und somit eine therapeutische Kontrolle des sHPT zu erlangen (93). Dies übersteigt den Wert von 30 ng/ml deutlich, der allgemein hin als Untergrenze der Vitamin D-Suffizienz bei Gesunden betrachtet werden kann (94).

Mit retardiertem Calcifediol kann eine schwankungsfreie, graduelle und physiologisch regulierte Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels auf Konzentrationen von über 50 ng/ml erreicht werden. Dies wurde in verschiedenen (prä-)klinischen Studien bestätigt (10, 70, 95). Damit steht kontinuierlich ausreichend Substrat für die Bildung 1,25(OH)₂D zur Verfügung, wobei endogene Regelmechanismen und die Balance zwischen der Aktivierung von Vitamin D und dessen Katabolismus bewahrt werden.

Ist ausreichend 1,25(OH)₂D vorhanden, unterliegt die PTH-Produktion in der Nebenschilddrüse der endogenen Kontrolle durch 1,25(OH)₂D. Die Bindung von 1,25(OH)₂D an die Vitamin D-Rezeptoren der Nebenschilddrüsen inhibiert die PTH-Produktion und -Sekretion und senkt somit wirksam den PTH-Spiegel. Entsprechend ist durch die Gabe von retardiertem Calcifediol eine langfristige Kontrolle des PTH-Spiegels und eine effiziente Therapie des sHPT möglich. Das Risiko einer Übersuppression des PTH-Spiegels ist aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung von retardiertem Calcifediol und der Bewahrung der physiologischen Regelmechanismen gering. Darüber hinaus führt retardiertes Calcifediol zu keiner klinisch relevanten Erhöhung des Kalzium- und Phosphat-Spiegels. Auch der FGF-23-Spiegel wird durch die Gabe von retardiertem Calcifediol nicht negativ beeinflusst und stellt im Weiteren einen sensitiven Marker dafür dar, dass der Phosphatspiegel durch retardiertes Calcifediol nicht zusätzlich in relevantem Maße erhöht wird. Dies ist für eine physiologische, endogene Regulation der Mineralstoff- und Knochenhomöostase von entscheidender Relevanz (91).

Insgesamt zeichnet sich retardiertes Calcifediol durch ein gutes Wirksamkeits-, Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil aus. Aufgrund der innovativen Retardformulierung und des speziellen Wirkprofils führt retardiertes Calcifediol zu einer effektiven Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels, einem physiologisch kontrollierten Anstieg des 1,25(OH)₂D-Spiegels und einer klinisch signifikanten Reduktion des PTH-Spiegels. Dabei ist die Gabe von retardiertem Calcifediol nicht mit einem klinisch relevanten Anstieg von Kalzium und Phosphat und folglich mit einem geringen Risiko einer Hyperphosphatämie oder Hyperkalzämie verbunden. Spezifisch entwickelt und zugelassen für die Behandlung des sHPT bei Erwachsenen im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel, adressiert retardiertes Calcifediol zielgerichtet den therapeutischen Bedarf dieser Patientenpopulation. Retardiertes Calcifediol ermöglicht eine verlässliche Kontrolle des PTH-Spiegels und damit des Schlüsselfaktors in der Manifestation und dem Fortschreiten des sHPT. Bei einer frühzeitigen Behandlung von sHPT-Patienten mit retardiertem Calcifediol könnte die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und die Entwicklung einer Therapieresistenz potenziell vermieden und das Risiko von schwerwiegenden Herz-Kreislauf- und Knochenerkrankungen gesenkt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Gemäß der Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (66):

„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.“

Prävalenz des sHPT

Die CKD gehört weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Dennoch fehlen aus epidemiologischer Sicht für die meisten Länder in Europa sowie für Deutschland exakte Angaben für die Prävalenz der CKD. Für die deutsche Bevölkerung sind keine aktuellen und verlässlichen Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung auf Basis eines zentralen Registers verfügbar. Angaben zum chronischen Nierenversagen (Stadium 5) in Deutschland sind im Jahresbericht 2006/2007 der QuaSi-Niere GmbH (96) oder der „Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse“ des G-BA zu finden (97), die durch die „Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung“ im Jahr 2020 abgelöst wurde (98). Da das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) dieses Stadium der Niereninsuffizienz jedoch nicht umfasst, werden die Daten im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Ebenso fehlen für Deutschland systematisch erfasste Informationen zur Prävalenz und Inzidenz des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4.

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des sHPT bei Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 in Deutschland erfolgte eine orientierende Literaturrecherche in öffentlich verfügbaren Datenbanken. Im Rahmen der Recherche wurden keine geeigneten Publikationen zur Beschreibung der Inzidenz identifiziert. Die zur Beschreibung der Prävalenz des sHPT herangezogenen Publikationen sind im Folgenden beschrieben.

Eingeschlossene Publikationen

Global Burden of Disease (GBD) Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020

In der Publikation der *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* wurde die globale, nationale und regionale Verbreitung und Krankheitslast durch die CKD anhand von veröffentlichter Literatur, Registerdaten und Haushaltsbefragungen analysiert (6).

Die Schätzungen der Verbreitung und Krankheitslast der CKD wurden mit Hilfe eines *Cause of Death Ensemble*-Modells und eines analytischen Bayes'schen Meta-Regressionstools erstellt und umfassten Inzidenz, Prävalenz, mit Behinderung gelebte Jahre, Mortalität, verlorene Lebensjahre und behinderungsbereinigte Lebensjahre (*disability-adjusted life years, DALYs*).

Eine prävalente CKD war definiert als eine Anomalie der Nierenfunktion, die durch eine niedrige eGFR auf der Basis der Kreatinin-Messung im Serum, einem erhöhten Albumin-Kreatinin-Quotienten oder durch beides angezeigt wird. Die definierten Kategorien umfassen CKD-Stadium 1-2, Stadium 3, Stadium 4 und Stadium 5, CKD im Endstadium bei Erhaltungsdialyse und Nierentransplantation. Jedes Stadium der CKD wurde separat in DisMod-MR 2.1 modelliert, einem Bayes'schen Meta-Regressionstool mit gemischten Effekten, das vom *Institute for Health Metrics and Evaluation* (Seattle, WA, USA) speziell für die *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* entwickelt wurde.

Liabeuf et al., 2019

In der von *Liabeuf et al.* beschriebenen prospektiven Kohortenstudie wurden erwachsene Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² analysiert, die an der laufenden *Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study* (CKDopps) in Brasilien, Frankreich, USA und Deutschland teilgenommen haben (13). In dieser Studie wurden sHPT-assoziierte Laborparameter wie PTH, Phosphat, Kalzium und 25(OH)D untersucht und alters- und geschlechtsspezifisch sowie adjustiert nach CKD-Stadium und Komorbiditäten ausgewertet. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien wurden die Daten in den verschiedenen Ländern untersucht, wobei für die nachfolgende Herleitung der Prävalenz ausschließlich auf die Ergebnisse für die Patienten aus Deutschland (n = 1834 im finalen Datensatz) herangezogen wurden.

Herleitung der Prävalenz des sHPT

Die Prävalenz des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit Vitamin D-Mangel in Deutschland wurde, wie in Abbildung 3-4 dargestellt, in mehreren Schritten hergeleitet.

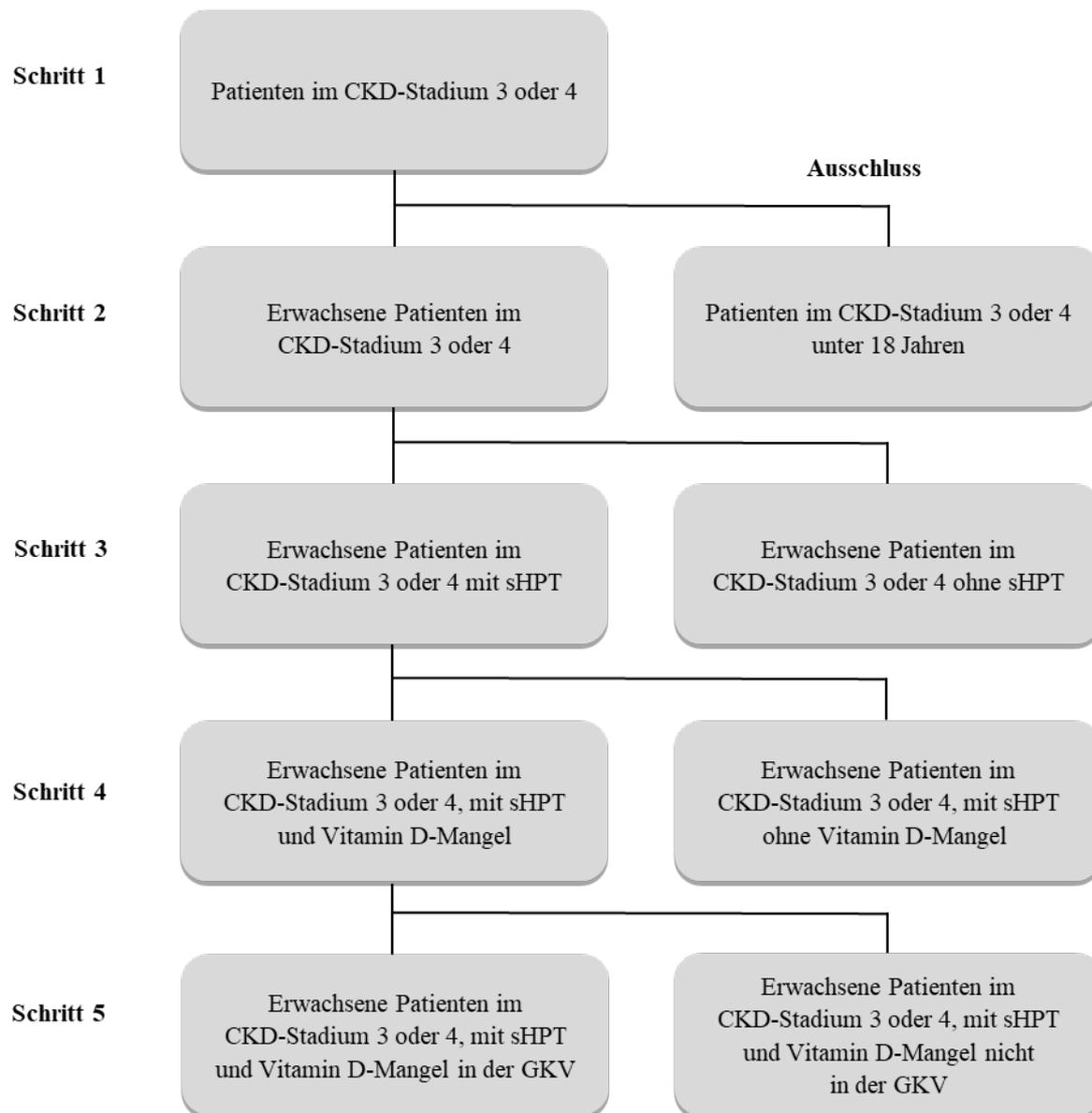


Abbildung 3-4: Herleitung der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden wird die Vorgehensweise bei der Herleitung anhand der dargestellten Schritte im Detail erläutert (Abbildung 3-4). Zudem werden entsprechende Unsicherheiten diskutiert. Die Berechnung erfolgte in Microsoft® Excel, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet wurden.

Schritt 1: Bestimmung der CKD-Prävalenz in Deutschland

Zur Bestimmung der Anzahl Patienten mit CKD wurden die Zahlen der Publikation der *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* herangezogen (6). Im Jahr 2017 gab es weltweit 697,5 Millionen (Mio.) (95 %-Unsicherheitsintervall (UI): 649,2 bis 752,1 Mio.) Personen mit CKD. Das 95 %-UI wird im Folgenden als Unter- und Obergrenze berücksichtigt. Die Prävalenz der CKD wird für die Weltbevölkerung auf insgesamt 9,10 % geschätzt. Von diesen 9,10 % entfallen 3,90 % (Unter-/Obergrenze: 3,50 % bis 4,30 %) auf das CKD-Stadium 3 und 0,16 % (Unter-/Obergrenze: 0,13 % bis 0,19 %) auf das CKD-Stadium 4 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der CKD/CKD-Stadien in der Weltbevölkerung

CKD-Stadien	Anteil (%) (Unter-/Obergrenze) ^a
Patienten mit CKD	9,10 (8,50 bis 9,80)
Patienten im CKD-Stadium 3	3,90 (3,50 bis 4,30)
Patienten im CKD-Stadium 4	0,16 (0,13 bis 0,19)

a: Die Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*, 2020.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (6)

Für die Herleitung der Prävalenz in Deutschland wurden die in Tabelle 3-4 angegebenen prozentualen Anteile der CKD bzw. der CKD-Stadien der Weltbevölkerung gemäß der Publikation von *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*, 2020 auf die deutsche Bevölkerung angewendet (Tabelle 3-5). Für diese Berechnung wurde von einer Gesamtbevölkerung von 83.155.031 Personen in Deutschland ausgegangen (99).

Unter der Annahme einer CKD-Prävalenz von 9,10 % (Unter-/Obergrenze: 8,50 % bis 9,80 %) und einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 Personen, beträgt die Anzahl CKD-Patienten in Deutschland 7.567.108 (Unter-/Obergrenze: 7.068.178 bis 8.149.193) (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5 : Zusammenfassung des Schrittes 1 für die Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in Deutschland

Population	Anteil (%) (Unter-/Obergrenze)	Anzahl (n) (Unter-/Obergrenze)^a
CKD		
Patienten mit CKD	9,10 (8,50 bis 9,80)	7.567.108 (7.068.178 bis 8.149.193)
CKD-Stadium 3 oder 4		
Patienten im CKD-Stadium 3	3,90 (3,50 bis 4,30)	3.243.046 (2.910.426 bis 3.575.666)
Patienten im CKD-Stadium 4	0,16 (0,13 bis 0,19)	133.048 (108.102 bis 157.995)
Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4		Summe 3.376.094 (3.018.528 bis 3.733.661)
<p>a: Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß <i>GBD Chronic Kidney Disease Collaboration</i>. 2020 (Tabelle 3-4). Die Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6, 100)</p>		

Bei einem Anteil von 3,90 % (Unter-/Obergrenze: 3,50 % bis 4,30 %) der Patienten im CKD-Stadium 3, ergibt sich für Deutschland eine Anzahl von 3.243.046 Patienten (Unter-/Obergrenze: 2.910.426 bis 3.575.666). Dem CKD-Stadium 4 sind bei einem Anteil von 0,16 % (Unter-/Obergrenze: 0,13 % bis 0,19 %) 133.048 Patienten (Unter-/Obergrenze: 108.102 bis 157.995) zuzuordnen. In Summe leben in Deutschland 3.376.094 Patienten (Unter-/Obergrenze: 3.018.528 bis 3.733.661) im CKD im Stadium 3 oder 4.

Schritt 2: Bestimmung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4

Da das Anwendungsgebiet von retardiertem Calcifediol (Rayaldee[®]) lediglich erwachsene Patienten umfasst, wird in einem nächsten Schritt der Anteil volljähriger CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 in Deutschland bestimmt.

Tabelle 3-6: Bevölkerung in Deutschland

Alter	Bevölkerungsstand in Deutschland (n)^a	Anteil (%)
0 bis > 85 Jahre	83.155.031	100
18 bis > 85 Jahre	69.411.087	83,5
<p>a: Stand: 31.12.2020. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (99, 100)</p>		

Der Bevölkerungsstand in Deutschland wurde auf 83.155.031 Personen beziffert, wobei 69.411.087 im Alter von 18 bis 85 Jahren und älter waren. Dies entspricht einem Anteil von 83,5 % erwachsener Personen. Dieser Anteil wird auf die in Schritt 1 berechnete Anzahl an Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 angewendet (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-7: Erwachsene Patienten mit CKD bzw. im CKD -Stadium 3 oder 4 (Schritt 2)

CKD-Stadium	Anteil (%) ^a	Anzahl (n) (Unter-/Obergrenze) ^b
CKD		
Erwachsene Patienten mit CKD	83,5	6.316.409 (5.899.943 bis 6.802.286)
CKD-Stadien 3 oder 4		
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3	83,5	2.707.032 (2.429.388 bis 2.984.676)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 4	83,5	111.058 (90.235 bis 131.881)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4		Summe 2.818.090 (2.519.623 bis 3.116.557)
<p>a: 83,5 % entsprechen dem Anteil erwachsener Personen (18 bis > 85 Jahre) in Deutschland (Tabelle 3-6). b: Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß <i>GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020</i> (Tabelle 3-4). Die Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (99, 100)</p>		

In Tabelle 3-14 sind die Ergebnisse der Schritte 1 und 2 zusammenfassend dargestellt.

Schritt 3: Bestimmung der Prävalenz des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4

Schritt 3 der Herleitung dient der Ermittlung derjenigen CKD-Patienten in den CKD-Stadien 3 oder 4, die einen sHPT aufweisen. Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit sHPT bei Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 werden Daten aus der Publikation von *Liabeuf et al., 2019* herangezogen (13). Darin wird auf die Daten der internationalen Studie CKDopps zurückgegriffen. Unter anderem wurden für deutsche CKD-Patienten die Ergebnisse der Messungen verschiedener sHPT-assoziiierter Laborparameter, wie auch des PTH, ausgewertet. Des Weiteren wurden die gemessenen PTH-Spiegel der Patienten in den CKD-Stadien 3a-5 analysiert und je CKD-Stadium wie folgt kategorisiert: < 70 pg/ml, 70 - < 150 pg/ml, 150 - < 300 pg/ml und \geq 300 pg/ml (siehe Abbildung 2b der *Liabeuf*-Publikation (13)).

Für den nachfolgenden Schritt, die Bestimmung der Prävalenz des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, wird ein Schwellenwert des PTH-Spiegels \geq 150 pg/ml berücksichtigt und mit einer sHPT-Erkrankung assoziiert. Dieses Vorgehen wird aus folgenden Gründen als geeignet erachtet:

Der sHPT ist eine komplexe Stoffwechselstörung bei CKD-Patienten, die durch eine übermäßige Produktion des PTH gekennzeichnet ist und dessen Diagnose über die Messung des PTH-Spiegels erfolgt. Die aktuell gültige KDIGO-Leitlinie weist darauf hin, dass der optimale PTH-Spiegel bei nicht dialysepflichtigen Patienten im CKD-Stadium 3a-5 mangels aussagekräftiger, randomisierter klinischer Studien nicht bekannt ist (2). Bei CKD-Patienten kann ein moderater Anstieg des PTH-Spiegels über den Normalbereich als Adaptation des Körpers an den fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion angesehen werden und dazu beitragen den Phosphat-Spiegel besser zu kontrollieren. (101). Zudem zeigen die Aussagen einer kürzlich durchgeführten Erhebung aus deutschen nephrologischen Praxen, dass die Mehrheit der Nephrologen von einem anzustrebenden PTH-Zielbereich ausgehen, welcher über 150 pg/ml beträgt (13).

Zunächst wurde aus Abbildung 2b der *Liabeuf*-Publikation der prozentuale Anteil der Patienten im CKD-Stadium 3a bzw. 3b mit einem PTH-Spiegel von 150 - < 300 pg/ml sowie ≥ 300 pg/ml abgelesen, addiert und auf die Anzahl der Patienten im CKD-Stadium 3a bzw. 3b bezogen, um so die Anzahl der Patienten mit einem PTH-Spiegel ≥ 150 pg/ml im CKD-Stadium 3a bzw. 3b zu erhalten. Danach wurde die Anzahl dieser Patienten in den CKD-Stadien 3a und 3b addiert und zur Gesamtanzahl der Patienten im CKD-Stadium 3 ins Verhältnis gesetzt, um so den Gesamtanteil der Patienten mit einem PTH-Spiegel ≥ 150 pg/ml im CKD-Stadium 3 zu ermitteln. Zudem wurde der prozentuale Anteil der Patienten im CKD-Stadium 4 mit einem PTH-Spiegel von 150 - < 300 pg/ml sowie ≥ 300 pg/ml abgelesen und summiert, um den Gesamtanteil der Patienten im CKD-Stadium 4 mit einem PTH-Spiegel von ≥ 150 pg/ml zu berechnen.

In Tabelle 3-8 ist die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, die errechnete Anzahl Patienten mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml sowie der gewichtete Anteil Patienten mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml je CKD-Stadium dargestellt.

Tabelle 3-8: Anzahl/gewichteter Anteil Patienten mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml im CKD-Stadium 3 oder 4

CKD-Stadium	Anzahl Patienten (n) ^a	Anzahl Patienten (n) mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml	Anteil Patienten (%) mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml
CKD-Stadium 3 ^b	597	59	9,9 ^c
CKD-Stadium 4	1327	478	36,0 ^d

a: In der *Liabeuf*-Publikation wurden bei Patienten im jeweiligen CKD-Stadium u. a. PTH-Messungen analysiert. Aufgrund des Fortschreitens der CKD-Grunderkrankung wechselten CKD-Patienten im Verlauf der Studie das CKD-Stadium. Hatte ein Patient mehrere Messungen in verschiedenen CKD-Stadien, wurde nur eine Messung pro CKD-Stadium für die Analyse herangezogen.

b: Die CKD-Stadien 3a und 3b wurden zum CKD-Stadium 3 zusammengefasst.

c: Eigene Berechnung.

d: Aus *Liabeuf*-Publikation (Abbildung 2b) abgelesener und summierter Anteil Patienten (%) mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (13, 100)

Im CKD-Stadium 3 wurden von 597 Patienten Messungen des PTH-Spiegels analysiert. Insgesamt wurden bei 59 Patienten ein PTH-Spiegel \geq 150 pg/ml detektiert, was einem Anteil von 9,9 % entspricht (eigene Berechnung (100)). Im CKD-Stadium 4 wurden bei 36,0 % der Patienten ein PTH-Spiegel \geq 150 pg/ml dokumentiert. Die hier ermittelten Anteile der Patienten mit einem PTH-Spiegel \geq 150 pg/ml im CKD-Stadium 3 (9,9 %) und 4 (36,0 %) werden auf die in Schritt 2 berechnete Anzahl erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 angewendet und so die Anzahl Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT ermittelt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und sHPT in Deutschland (Schritt 3)

Population	Anteil (%) ^a	Anzahl (n) (Unter-/Obergrenze) ^b
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 und sHPT	9,9	267.996 (240.509 bis 295.483)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 4 und sHPT	36,0	39.981 (32.485 bis 47.477)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und sHPT		Summe 307.977 (272.994 bis 342.960)

a: Die Anteile von Patienten mit einem PTH-Spiegel > 150 pg/ml im CKD-Stadium 3 von 9,9 % oder im CKD-Stadium 4 von 36,0 % werden mit den prozentualen Anteilen der Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und sHPT gleichgesetzt.

b: Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020* (Tabelle 3-4).

Die Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6, 100)

Wird der Anteil von 9,9 % auf die zuvor bestimmte Anzahl erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 angewendet, ergibt sich daraus eine Anzahl von 267.996 sHPT-Patienten (Unter-/Obergrenze: 240.509 bis 295.483) im CKD-Stadium 3 in Deutschland. Mit einem Anteil von 36,0 % liegt die Anzahl bei 39.981 sHPT-Patienten (Unter-/Obergrenze: 32.485 bis 47.477) im CKD-Stadium 4. In Summe gab es 307.977 erwachsene Patienten (Unter-/Obergrenze: 272.994 bis 342.960) im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT.

In Tabelle 3-14 sind die Ergebnisse der Schritte 1 bis 3 zusammenfassend dargestellt.

Schritt 4: Bestimmung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel

In das Anwendungsgebiet von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) fallen lediglich sHPT-Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, die zusätzlich einen Vitamin D-Mangel aufweisen. Da es keine öffentlich zugänglichen Informationen zum Anteil der Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 mit einem Vitamin D-Mangel gibt, werden näherungsweise die Angaben aus der Publikation von *Liabeuf et al.*, 2019 herangezogen (13). Die Angaben sind mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, da die Patienten in der beschriebenen Studie z. T. mit nativen Vitamin D-Präparaten behandelt wurden.

Für den sHPT-assoziierten Laborparameter 25(OH)D, der ebenfalls bei CKD-Patienten in der CKDopps analysiert wurde und dessen Auswertung in der *Liabeuf*-Publikation veröffentlicht wurde, wurde im folgenden Herleitungsschritt ein Schwellenwert von < 30 ng/ml als Vitamin D-Mangel berücksichtigt.

In der für das Management des sHPT relevanten KDIGO-Leitlinie werden regelmäßige Messung des 25(OH) D-Spiegels für Patienten in den CKD-Stadien 3 bis 5 sowie die Korrektur eines bestehenden Mangels bzw. einer Insuffizienz, empfohlen (2). Jedoch besteht bislang kein einheitlicher Konsens bezüglich des optimalen 25(OH)D-Spiegels. Für die Allgemeinbevölkerung werden jedoch häufig 25(OH)D-Spiegel von ≥ 30 ng/ml als ausreichend betrachtet. Ein Wert von 30 ng/ml gilt als Untergrenze der Vitamin D-Suffizienz bei Gesunden. Daher wird für die Bestimmung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel dieser Wert herangezogen.

Zunächst wurde aus Abbildung 2a der *Liabeuf*-Publikation der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml sowie zwischen 20-29 ng/ml abgelesen, summiert und auf die Anzahl der Patienten im CKD-Stadium 3a bzw. 3b bezogen, um so die Anzahl der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3a bzw. 3b zu erhalten. Die Anzahl dieser Patienten im CKD-Stadium 3a bzw. 3b wurde anschließend addiert und zur Gesamtanzahl der Patienten im CKD-Stadium 3 ins Verhältnis gesetzt, um so den Gesamtanteil der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3 zu ermitteln. Zudem wurde der prozentuale Anteil der Patienten im CKD-Stadium 4 mit einem Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml sowie zwischen 20-29 ng/ml abgelesen, summiert und auf die Gesamtanzahl der Patienten im CKD-Stadium 4 bezogen, um so die Gesamtanzahl der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 4 zu berechnen.

In Tabelle 3-10 ist die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, die errechnete Anzahl der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml sowie der gewichtete Anteil der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml je CKD-Stadium dargestellt.

Tabelle 3-10: Anzahl/Anteil Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3 oder 4

CKD-Stadium	Anzahl Patienten (n) ^a	Anzahl Patienten (n) mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml	Anteil Patienten (%) mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml
Stadium 3 ^b	448	271	60,5 ^c
Stadium 4	914	558	61,1 ^d

a: In der *Liabeuf*-Publikation wurden bei Patienten im jeweiligen CKD-Stadium u. a. Messungen des 25(OH) D-Spiegels analysiert. Aufgrund des Fortschreitens der CKD-Grunderkrankung wechselten CKD-Patienten im Verlauf der Studie das CKD-Stadium. Hatte ein Patient mehrere Messungen in verschiedenen CKD-Stadien, wurde nur eine Messung pro CKD-Stadium für die Analyse herangezogen.

b: Die CKD-Stadien 3a und 3b wurden zum CKD-Stadium 3 zusammengefasst.

c: Eigene Berechnung.

d: Aus *Liabeuf*-Publikation (Abbildung 2a) abgelesener und summierter Anteil Patienten (%) mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (13, 100)

Im CKD-Stadium 3 wurden von 448 Patienten Messungen des Vitamin D-Spiegels analysiert. Insgesamt wurden bei 271 Patienten ein Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml detektiert, was einem Anteil von 60,5 % entspricht (eigene Berechnung (100)). Im CKD-Stadium 4 wiesen von 61,0 % der Patienten einen Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml auf (abgelesen aus Abbildung 2a der *Liabeuf*-Publikation (13)). Die hier ermittelten Anteile der Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3 (60,5 %) und 4 (61,1 %) wurden auf die in Schritt 3 berechnete Anzahl erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT angewendet und so die Anzahl Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel ermittelt.

Tabelle 3-11: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in Deutschland (Schritt 4)

CKD-Stadium	Anteil (%) ^a	Anzahl (n) (Unter-/Obergrenze) ^b
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3, sHPT und Vitamin D-Mangel	60,5	162.138 (145.508 bis 178.767) ^a
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 4, sHPT und Vitamin D-Mangel	61,1	24.428 (19.848 bis 29.008) ^a
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel		Summe 186.566 (165.356 bis 207.775)
<p>a: Die Anteile von Patienten mit einem Vitamin D-Spiegel < 30 ng/ml im CKD-Stadium 3 von 60,5 % oder im CKD-Stadium 4 von 61,1 % werden mit den prozentualen Anteilen der Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel gleichgesetzt.</p> <p>b: Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß <i>GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020</i> (Tabelle 3-4).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (100)</p>		

Im CKD-Stadium 3 ergeben sich so 162.138 Patienten (Unter-/Obergrenze: 145.508 bis 178.767) mit sHPT und Vitamin D-Mangel. Für das CKD-Stadium 4 sind es 24.428 Patienten (Unter-/Obergrenze: 19.848 bis 29.008). In Summe betrug die Anzahl an sHPT-Patienten im CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel somit 186.566 (Unter-Obergrenze: 165.356 bis 207.775).

In Tabelle 3-14 sind die Ergebnisse der Schritte 1 bis 4 zusammenfassend dargestellt.

Schritt 5: Bestimmung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV

In einem letzten Schritt wird die Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV in Deutschland bestimmt.

Tabelle 3-12: GKV-Versicherte in Deutschland

Alter	Anzahl GKV-Versicherte in Deutschland (n) ^a	Anteil (%)
0 bis > 80 Jahre	73.318.711	100
18 bis > 80 Jahre	61.590.698	88,7
<p>a: Stand 01.07.2021</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (102)</p>		

Die Anzahl Personen in der GKV in Deutschland wurde zum 01.07.2021 auf 73.318.711 beziffert, wobei 61.590.698 im Alter von 18 bis 80 Jahren und älter waren (102). Dies entspricht einem Anteil von 88,7 % erwachsener Personen in der GKV. Dieser Anteil wird auf die in Schritt 4 berechnete Anzahl an Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel angewendet (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-13: Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV in Deutschland (Schritt 5)

CKD-Stadium	Anteil (%) ^a	Anzahl (n) (Unter-/Obergrenze) ^a
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3, sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV	88,7	143.816 (129.066 bis 158.566)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV	88,7	21.668 (17.605 bis 25.730)
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV		Summe 165.484 (146.671 bis 184.296)

a: Unter-/Obergrenze basieren auf dem 95 %-UI gemäß *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020* (Tabelle 3-4).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (100)

Im CKD-Stadium 3 sind 143.816 erwachsene Patienten (Unter-/Obergrenze: 129.066 bis 158.566) mit sHPT und Vitamin D-Mangel gesetzlich versichert in Deutschland. Für das CKD-Stadium 4 ergeben sich 21.668 erwachsene Patienten (Unter-/Obergrenze: 17.605 bis 25.730) mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV. In Summe betrug die Anzahl an sHPT-Patienten im CKD-Stadium 3 und 4 und Vitamin D-Mangel in der GKV somit 165.484 (Unter-/Obergrenze: 146.671 bis 184.296).

In Tabelle 3-14 sind die Ergebnisse der Schritte 1 bis 5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Schritte 1 bis 5 für die Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV in Deutschland

Population	Anteil (%) (Unter-/Obergrenze)	Anzahl (Unter-/Obergrenze)
Schritt 1		
Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4	3,9 (3,5 bis 4,3) oder 0,16 (0,13 bis 0,19)	3.376.094 (3.018.528 bis 3.733.661)
Schritt 2		
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4	83,6	2.818.090 (2.519.623 bis 3.116.557)
Schritt 3		
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und sHPT	9,9 / 36,0	307.977 (272.994 bis 342.960)
Schritt 4		
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel	60,5 / 61,0	186.566 (165.356 bis 207.775)
Schritt 5		
Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, mit sHPT und Vitamin D-Mangel in der GKV	88,5	165.484 (146.671 bis 184.296)
Die Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenz des sHPT

Wie eingangs beschrieben, fehlen für Deutschland Informationen zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit sHPT im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel, sodass folglich auch limitierte Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel aus öffentlich zugänglichen Quellen verfügbar sind. Laut der Publikation von *Hill et al.*, 2016 und der darin mittels Meta-Analyse analysierten Daten zur altersspezifischen Prävalenz der CKD (Stadien 3 bis 5), steigt diese mit zunehmendem Alter an (1). Für die Altersklasse der 30 bis 39 Jährigen liegt diese bei 8,9 % (4,7 % bis 13,1 %), für die 50 bis 59 Jährigen bei 12,2 % (9,8 % bis 14,5 %) sowie für die 70 bis 79 Jährigen bei 27,9 % (16,4 % bis 39,3 %). Es wird näherungsweise davon ausgegangen, dass sich die altersspezifische Prävalenz des sHPT wie die der Grunderkrankung CKD verhält.

Gemäß der Publikation der *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* wird beschrieben, dass die altersstandardisierte Prävalenz in der Weltbevölkerung für Frauen höher als für Männer (Frauen: 9,5 % (8,8 % bis 10,2 %); Männer: 7,3 % (6,8 % bis 7,9 %)) ist (6).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aus der Publikation der *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* geht hervor, dass die CKD-Prävalenz (jegliches Alter) in den Jahren von 1990 bis 2017 um 29,3 % (95 %-UI: 26,4 bis 32,6 %) anstieg (6). Daraus lässt sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von gerundet 1,0 % ermitteln (Tabelle 3-15).

Die Steigerungsrate von 1,0 % wurde herangezogen, um die Prävalenz der CKD für die Jahre 2021 bis 2026 herzuleiten und darauf basierend im nachfolgenden Schritt die Prävalenz der erwachsenen Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4, sHPT und Vitamin D-Mangel. Dafür wurde vereinfachend davon ausgegangen, dass der Anteil dieser Patienten an allen CKD-Fällen gerundet 3,0 % (Unter-/Obergrenze: 2,8%; 3,1%) beträgt (100). Als Grundgesamtheit wurde die in Tabelle 3-7 dargestellte Prävalenz verwendet.

Tabelle 3-15: Prognostizierte Änderung der Prävalenz des sHPT in den CKD-Stadium 3 und 4

Jahr	Erwachsene mit CKD insgesamt Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a	Erwachsene Patienten mit CKD Stadium 3/4, sHPT und Vitamin D-Mangel Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^b
2021	6.379.573 [5.958.942 bis 6.870.309]	191.387 (166.850 bis 212.980) ^c
2022	6.443.369 [6.018.531 bis 6.939.012]	193.301 (168.519 bis 215.109) ^c
2023	6.507.803 [6.078.716 bis 7.008.402]	195.234 (170.204 bis 217.260) ^c
2024	6.572.881 [6.139.503 bis 7.078.486]	197.186 (171.906 bis 219.433) ^c
2025	6.638.610 [6.200.898 bis 7.149.271]	199.158 (173.625 bis 221.627) ^c
2026	6.704.996 [6.262.907 bis 7.220.764]	201.150 (175.361 bis 223.844) ^c

a: Unter-/Obergrenze basiert auf 95 %-Unsicherheitsintervalle aus *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*.
b: Anteil von 60,0 % Patienten mit CKD Stadium 3 bzw. 4 und Vitamin D-Mangel angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Unter- und Obergrenze.
c: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (100)

Ausgehend von einer Prävalenz von 186.566 Patienten berechnete sich für das Jahr 2021 eine Prävalenz von 191.387 Patienten (Spanne: 166.850 bis 212.980). Bei einer Trendfortschreibung beträgt die Zahl der erwachsenen Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4, sHPT und Vitamin D-Mangel 201.150 Patienten (Spanne: 175.361 bis 223.844) im Jahr 2026.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	186.566 (165.356 bis 207.775)	165.484 (146.671 bis 184.296)
<p>a: Bezogen auf die deutsche Bevölkerung zum Stand 31.12.2018 sind 88,5 % GKV-Versicherte (18 bis > 80 Jahre).</p> <p>Die Anzahl der Patienten (Angabe der Unsicherheit) wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (100)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Tabelle 3-16 angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den Berechnungen zur Prävalenz im Abschnitt 3.2.3. Der Anteil der GKV-Versicherten (18 bis 80 Jahre und älter) betrug im Jahr 2021 88,7 %, dies entspricht 61.590.698 Millionen GKV-Versicherten (102). Bezogen auf die in Tabelle 3-11 dargestellte Prävalenz der Zielpopulation (erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel) sind 165.484 erwachsene Patienten (Unter-/Obergrenze: 146.671 bis 184.296) im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel GKV-Versicherte. Alle Daten sowie die Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation sind in einer Excel-Tabelle erfasst (100).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	Erwachsene Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel (Zielpopulation)	Kein Zusatznutzen ^a	165.484 (146.671 bis 184.296)
<p>a: 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 Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet, begründet ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten im Anwendungsgebiet von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) entspricht, wird kein Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

Dennoch ist die *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH* der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht. Aufgrund seiner Retardformulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erhöht retardiertes Calcifediol graduell den 25(OH)D-Spiegel, was wiederum zu einem progressiven sowie physiologisch regulierten Anstieg des 1,25(OH)D-Spiegels führt. Dies resultiert in einer wirksamen und anhaltenden Reduktion des PTH-Spiegels, ohne dabei die sicherheitsrelevanten Parameter wie Kalzium, Phosphat und FGF-23 negativ zu beeinflussen. In der Gesamtschau eignet sich retardiertes Calcifediol durch sein zuverlässiges Wirksamkeits- sowie günstiges Sicherheitsprofils für ein frühzeitiges Management des sHPT, um so dem Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen klinischen Konsequenzen entgegenzuwirken.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben.

Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung des sHPT herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 wurde ebenfalls eine orientierenden händische Literaturrecherche durchgeführt. Bei der Recherche wurden die Publikationen *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*, 2020 (6) und *Liabeuf et al.*, 2019 identifiziert (13) und als relevant eingestuft. Die Publikation von *Girndt et al.*, 2016 wurde als nicht verwertbar eingestuft und daher nicht für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt. Die Publikation beziffert ausschließlich die Prävalenz von Menschen mit einer Nierenfunktionsstörung zwischen 18 - 79 Jahren mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², ohne dabei Angaben zur Prävalenz der einzelnen CKD-Stadien zu machen (103).

Für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) wurden die Informationen aus den Publikationen *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*, 2020 (6) und *Liabeuf et al.*, 2019 verwendet (13), auf die deutsche Bevölkerung übertragen und dementsprechend die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) bzw. die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) ermittelt. Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (99) und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (102).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. "Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis". PLoS One. 2016;11 (7):e0158765.
2. 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.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. "Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention". Lancet. 2013;382 (9889):339-352.
4. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. "Chronic kidney disease". Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17088.
5. Rosenkranz AR. "Chronische Niereninsuffizienz". Österreichische Ärztezeitung. 2015.
6. 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.
7. World Health Organization (WHO). Global health estimates: Leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000–2019. Summary tables of mortality estimates by cause, age and sex, globally and by region, 2000–2019: WHO regions. 2021 [Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>].
8. 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.
9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. "Chronic Kidney Disease". The Lancet. 2017;389 (10075):1238-1252.
10. 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.
11. 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.

12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Version 2022. 2022 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>].
13. 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.
14. Nikodimopoulou M, Liakos S. "Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease". *Hippokratia*. 2011;15 (Suppl 1):33-38.
15. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. "Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD)". *Bonekey Reports*. 2014;3:498.
16. Clarke BL. "FGF23 regulation of phosphorus homeostasis is dependent on PTH". *Endocrinology*. 2011;152 (11):4016-4018.
17. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. "Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism". *Annual Review of Physiology*. 2013;75:503-533.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Bikle DD. "Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications". *Chemistry & Biology*. 2014;21 (3):319-329.
25. Bikle DD. "Extraskeletal actions of vitamin D". *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1376 (1):29-52.

26. Petkovich M, Jones G. *"CYP24A1 and kidney disease"*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2011;20 (4):337-344.
27. Wolf M. *"Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (9):1427-1435.
28. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. *"Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States"*. American Journal of Kidney Diseases. 2005;45 (6):1026-1033.
29. Friedl C, Zitt E. *"Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease"*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2017;10:109-122.
30. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. *"Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease"*. Kidney International. 2009;75 (1):88-95.
31. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. *"Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease"*. Kidney International. 1992;41 (1):161-165.
32. Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit J-L, Leblond FA, et al. *"Reduced Hepatic Synthesis of Calcidiol in Uremia"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (9):1488.
33. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). *"Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease"*. American Journal of Kidney Diseases. 2007;49 (2 Suppl 2):S12-154.
34. Saliba W, El-Haddad B. *"Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment"*. Journal of the American Board of Family Medicine. 2009;22 (5):574-581.
35. 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.
36. 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.
37. Drüeke TB. *"Cell Biology of Parathyroid Gland Hyperplasia in Chronic Renal Failure"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2000;11 (6):1141-1152.
38. 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.

39. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. *"Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis"*. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10 (1):90-97.
40. Geiger H. *"Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Nierenerkrankung - Risikofaktor Sekundärer Hyperparathyreoidismus"*. Beilage für Nephrologen: Springer Medizin; 2019.
41. Zitt E. *"Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung"*. Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen. 2020;27:63-71.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. She J, Yuan Z. *"Severe coronary artery calcification in a patient with end stage renal disease"*. BMJ. 2018;362:k3887.
46. Levine B. Metabolic Bone Diseases 2017 [Available from: <https://radiologykey.com/metabolic-bone-diseases/#ch08sec15>].
47. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. *"Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon"*. Hypertension. 2006;47 (6):1027-1034.
48. Hörl WH. *"The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes"*. Nephrology, Dialysis and Transplant. 2004;19 Suppl 5:V2-8.
49. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. *"Parathyroid hormone - a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease"*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2014;34 (7):1333-1335.
50. Goodman WG. *"The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease"*. Seminars in Dialysis. 2004;17 (3):209-216.
51. 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.

52. Wu G-Y, Xu B-D, Wu T, Wang X-Y, Wang T-X, Zhang X, et al. *"Correlation between serum parathyroid hormone levels and coronary artery calcification in patients without renal failure"*. Biomedical Reports. 2016;5 (5):601-606.
53. Ketteler M. *"Calcimimetikum Etelcalcetid - Calciummanagement bei der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus"*. In: Albers DB, editor. Der Nephrologe Springer Medizin Verlag GmbH; 2018.
54. Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, Tseng S, Dehmel B, Kubo Y, et al. *"Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial: The Joint Impact of Treatment and Clinical Events"*. Medical Decision Making. 2016;36 (8):965-972.
55. Toapanta Gaibor NG, Nava Perez NC, Martinez Echevers Y, Montes Delgado R, Guerrero Riscos MA. *"PTH levels and not serum phosphorus levels are a predictor of the progression of kidney disease in elderly patients with advanced chronic kidney disease"*. Nefrologia. 2017;37 (2):149-157.
56. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martinez A, Abad S, Verdalles-Guzman U, et al. *"Factors related with the progression of chronic kidney disease"*. Nefrologia. 2013;33 (5):685-691.
57. Ramos AM, Albalade M, Vazquez S, Caramelo C, Egido J, Ortiz A. *"Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients"*. Kidney International Supplement. 2008 (111):S88-93.
58. 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"*. Nephrol Dial Transplant. 2020;36 (1):160-169.
59. 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 Transplant. 2005;5 (8):1934-1941.
60. Roodnat JJ, 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.
61. Ketteler M. *"KDIGO-Leitlinien zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung 2009 (Kommentar)"*. Der Nephrologe. 2009;4 (5):433-436.
62. 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.
63. Tomasello S. *"Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease"*. Diabetes Spectrum. 2008;21 (1):19-25.

64. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). *"K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease"*. American Journal of Kidney Diseases. 2003;42 (4 Suppl 3):S1-201.
65. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). *"Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)"*. 2010.
66. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)"*. 2021.
67. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *"Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022"*. 2022.
68. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *"Fachinformation. Paricalcitol. Zemplar® 1 µg Weichkapseln. Zemplar® 2 µg Weichkapseln. (Stand: November 2019)"*. 2019.
69. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *"Fachinformation. Paricalcitol. Zemplar® 5 µg/ml Injektionslösung. (Stand: Juni 2020)"*. 2020.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

77. AMGEN Europe B.V. "*Fachinformation. Cinacalcet. Mimpara® 30 mg/60 mg/ 90 mg Filmtabletten. (Stand: Januar 2020)*". 2020.
78. AMGEN Europe B.V. "*Fachinformation. Etelcalcetid. Parsabiv® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung. (Stand: September 2021)*". 2021.
79. Bover J, Gunnarsson J, Csomor PA, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. "*Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis*". *Clinical Kidney Journal*. 2021:1-10.
80. Agarwal R, Georgianos PI. "*Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease*". *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31 (5):706-713.
81. Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren O, Isaksson E, Elvarson F, Dezfoulian H, et al. "*High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study*". *Nephrology, Dialysis and Transplant*. 2018;33 (3):466-471.
82. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. "*Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease*". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4 (9):1529-1539.
83. Agarwal R, Georgianos PI. "*Erratum - Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease*". *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020:1-2.
84. Fournier A, Idrissi A, Sebert JL, Gueris J, Garabedian M, Renaud H, et al. "*Preventing renal bone disease in moderate renal failure with CaCO₃ and 25(OH) vitamin D₃*". *Kidney International Supplements*. 1988;24:S178-179.
85. Bordier PJ, Marie PJ, Arnaud CD. "*Evolution of renal osteodystrophy: correlation of bone histomorphometry and serum mineral and immunoreactive parathyroid hormone values before and after treatment with calcium carbonate or 25-hydroxycholecalciferol*". *Kidney International Supplements*. 1975 (2):102-112.
86. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. "*Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism*". *Kidney International*. 2003;63 (4):1483-1490.
87. Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, Ritz E, de Zeeuw D. "*Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study*". *Nephrology Dialysis & Transplant*. 2013;28 (9):2260-2268.
88. Ketteler M, Floege J. "*Update 2017 der KDIGO-Leitlinie zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung (deutsche Übersetzung)*". *Der Nephrologe*. 2017;12 (6):433-437.

89. Alfieri C, Regalia A, Zanoni F, Vettoretti S, Cozzolino M, Messa P. *"The Importance of Adherence in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism"*. Blood Purification. 2019;47 (1-3):37-44.
90. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021 2021 [Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit>].
91. 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.
92. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. *"Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease"*. American Journal of Nephrology. 2019;49 (4):284-293.
93. 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.
94. Holick MF. *"Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application"*. Annals of Epidemiology. 2009;19 (2):73-78.
95. 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).
96. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland. Quasi-Niere; 2008.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse – Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 135b und 136 Abs. 1 Nummer 1 SGB V – QSD-RL"*. 2017.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung – Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung – DeQS-RL"*. 2020.
99. Statistisches Bundesamt. DESTATIS - die Datenbank des Statistischen Bundesamtes 2021 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>].
100. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Exceltable zur Prävalenz/Inzidenz der Erkrankung in Deutschland"*. 2021.
101. 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.

102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. 2021 [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=87217242&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=].
103. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. *"Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)"*. Deutsches Ärzteblatt. 2016;113 (6):85-91.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-16 bis Tabelle 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

In den folgenden Abschnitten werden die Kosten für die Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel mit retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) und der vom G-BA genannten zVT Paricalcitol dargestellt. Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) und der zVT Paricalcitol entnommen (1, 2). In Ergänzung zu den Verbrauchsangaben aus den jeweiligen Fachinformationen werden die *Defined Daily Doses* (DDD) gemäß des ATC-Index des Wissenschaftlichen Institutes der AOK (WiDO) berücksichtigt. Informationen zu den Kosten wurden der LAUER-Taxe entnommen.

Neben der oralen Darreichungsform kann die vom G-BA genannte zVT Paricalcitol auch als intravenöse (i. v.) Applikation verabreicht werden. Die i. v. Applikation obliegt jedoch ausschließlich der Behandlung des sHPT, bei Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse. Diese Darreichungsform wird demzufolge nicht im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels verwendet und wird daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. In den folgenden Abschnitten beziehen sich alle Angaben zur vom G-BA genannten zVT Paricalcitol auf die orale Darreichungsform.

In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Secukinumab bleiben Titrationsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation, der Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel, um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt (3).

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee [®])	Zielpopulation	1 x tägliche Einnahme	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	1 x tägliche Einnahme	365	1
		3 x wöchentliche Einnahme	156	1
<p>a: Die Berechnung der Anzahl der Behandlungen erfolgt unter der Annahme das ein Jahr aus 365 Tagen bzw. 52 Wochen besteht.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1, 2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete und numerisch beschriebene Zielpopulation.

Da es sich bei der Behandlung des sHPT bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel um eine kontinuierliche Therapie handelt, entsprechen die berechneten Jahrestherapiekosten denen des initialen Therapiejahres sowie allen Folgejahren. Die Berechnung der Kosten erfolgt unter der Annahme das ein Kalenderjahr aus 365 Tagen bzw. 52 Wochen besteht und bei täglicher Einnahme von 365 Behandlungen/Behandlungstagen pro Jahr und bei einer Einnahme von dreimal wöchentlich (höchstens alle zwei Tage) von 156 Behandlungen/Behandlungstagen ausgegangen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee [®])	Zielpopulation	1 x tägliche Einnahme	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	1 x tägliche Einnahme	365
		3 x wöchentliche Einnahme	156
<p>a: Die Berechnung der Anzahl der Behandlungen erfolgt unter der Annahme das ein Jahr aus 365 Tagen bzw. 52 Wochen besteht.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1, 2)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)

Gemäß Fachinformation ist Rayaldee® indiziert für die Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD im Stadium 3 oder 4 und Vitamin D-Mangel (2).

Die laut Fachinformation empfohlene Anfangsdosis von Rayaldee® beträgt 30 µg, die als Weichkapsel einmal täglich vor dem Schlafengehen (mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit) eingenommen werden soll. Wenn der iPTH-Spiegel über dem gewünschten therapeutischen Bereich bleibt (Patienten individuell), sollte nach ca. drei Monaten eine Dosisanpassung auf 60 µg einmal täglich erfolgen. Darüber hinaus soll vor der Erhöhung der Dosis der Kalzium-Spiegel unter 2,45 mmol/l, der Phosphat-Spiegel unter 1,78 mmol/l und der 25(OH)D-Spiegel unter 162 nmol/l im Serum liegen. Es handelt sich um eine kontinuierliche Therapie, sodass bei täglicher Einnahme von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen wird.

Gemäß amtlicher Fassung des ATC-Index des WIdO und der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) beträgt die DDD für retardiertes Calcifediol 30 µg (4, 5) und entspricht somit der Initialdosis gemäß Fachinformation.

Paricalcitol (z. B. Pasonican®)

Paricalcitol wird bei erwachsenen Patienten zur Prävention und Therapie eines sHPT in Verbindung mit CKD der Stadien 3 und 4 und bei chronischem Nierenversagen (Stadium 5) unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse angewendet (1). Für Patienten in den CKD-Stadien 3 oder 4 ist lediglich die orale Darreichungsform indiziert, weshalb nur diese im Folgenden dargestellt wird.

Gemäß Fachinformation soll die Einnahme der Weichkapsel entweder einmal täglich oder dreimal pro Woche (höchstens an jedem zweiten Tag) erfolgen. Die Initialdosis wird anhand des iPTH-Spiegels vor Beginn der Therapie ermittelt. Bei einem iPTH-Ausgangswert ≤ 500 pg/ml (entspricht 56 pmol/l) beträgt die Dosierung 1 µg täglich oder 2 µg bei einer Einnahme dreimal wöchentlich, wobei diese Dosierung höchstens jeden zweiten Tag eingenommen werden darf. Ist der iPTH-Ausgangswert > 500 pg/ml, wird eine Dosis von 2 µg täglich oder 4 µg dreimal wöchentlich empfohlen.

Eine Dosistitration soll laut Fachinformation individuell anhand der im Serum oder Plasma gemessenen iPTH-Spiegel unter Kontrolle der Kalzium- und Phosphat-Spiegel im Serum erfolgen (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Dosistitration für Paricalcitol (z. B. Pasonican)

iPTH-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert	Dosisanpassung in Abständen von 2-4 Wochen	
	Dosis bei täglicher Einnahme	Dosis bei dreimal wöchentlicher Einnahme ^a
gleichbleibend oder ansteigend	erhöhen um 1 µg	erhöhen um 2 µg
Abnahme um < 30 %		
Abnahme um ≥ 30 % aber ≤ 60 %	beibehalten	beibehalten
Abnahme um > 60 %	reduzieren um 1 µg ^b	reduzieren um 2 µg ^b
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		
<p>a: Einnahme höchstens jeden zweiten Tag.</p> <p>b: Ist bei einem Patienten, der bereits mit der niedrigsten bei täglicher bzw. dreimal wöchentlicher Einnahme vorgesehenen Dosis behandelt wird, eine Dosisreduktion notwendig, kann das Dosierungsintervall verlängert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1)</p>		

In der Fachinformation von Paricalcitol gibt es keine Informationen bezüglich der Maximaldosis für die Behandlung des sHPT bei CKD-Patienten der Stadien 3 und 4. Aufgrund dieser mangelnden Informationslage für die Zielpopulation wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Spanne der Dosierung auf Grundlage des ersten Titrationsschrittes gemäß Tabelle 3-20 herangezogen. Daraus ergibt sich eine Dosisspanne für die tägliche Einnahme von 1 µg bis 3 µg und für die dreimal wöchentliche Einnahme 2 µg bis 6 µg.

Laut amtlicher Fassung des ATC-Index für Deutschland im Jahre 2022 des WIdO beträgt die DDD für Paricalcitol 2 µg (5).

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	Zielpopulation	365	30 µg oder 60 µg (DDD: 30 µg)	30 µg*365 = 10.950 µg oder 60 µg*365 = 21.900 µg <u>gemäß DDD</u> 30 µg*365 = 10.950 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	365	1 x täglich 1 µg bis 3 µg (DDD: 2 µg)	1 µg*365 = 365 µg 3 µg*365 = 1.095 µg <u>Spanne</u> 365 µg bis 1.095 µg <u>gemäß DDD</u> 2 µg*365 = 730 µg
		156	3 x wöchentlich 2 µg bis 6 µg (DDD: 2 µg)	2 µg*156 = 312 µg 6 µg*156 = 936 µg <u>Spanne</u> 312 µg bis 936 µg <u>gemäß DDD</u> 2 µg*365 = 730 µg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der in der Tabelle 3-21 genannte Jahresverbrauch von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) und der vom G-BA genannten zVT Paricalcitol wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt, indem die Wirkstoffmenge mit der Anzahl der Behandlungen pro Jahr multipliziert wurde. Zusätzlich erfolgte die Angabe des Jahresverbrauchs unter Berücksichtigung der DDD, indem diese mit der Anzahl der Behandlungen pro Jahr multipliziert wurde.

Für retardiertes Calcifediol wird vom WIdO und der WHO eine DDD von 30 µg empfohlen, die einmal täglich als Kapsel (à 30 µg) eingenommen wird. Dies entspricht der initialen Dosierung. Bei einer täglichen Einnahme ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 10.950 µg. Wenn der iPTH-Spiegel über dem gewünschten therapeutischen Bereich bleibt (Patienten individuell), sollte gemäß Fachinformation eine Dosisanpassung auf 60 µg erfolgen (Jahresverbrauch: 21.900 µg). Seit Produkteinführung im Jahre 2016 in den USA und der daraus resultierenden kumulativen Exposition von mehr als 18.000 Patientenjahren betrug die durchschnittlich tägliche Dosis von retardiertem Calcifediol 31 µg/Tag, was zeigt, dass 30 µg pro Tag die am häufigsten verwendete und präferierte Dosierung ist (6). Dazu zeigen Versorgungsdaten einer in den USA durchgeführten, retrospektiven Studie, dass ca. 98 % der Patienten während ihrer zwölf monatigen Nachbeobachtungszeit im Zuge ihrer Teilnahme an einer klinischen Studie eine tägliche Dosis von 30 µg retardiertes Calcifediol einnahmen (7).

Für Paricalcitol ist die initiale Dosierung vom iPTH-Ausgangswert sowie vom Behandlungsmodus (täglich oder 3x wöchentlich) abhängig. Die vom WIdO empfohlene DDD beträgt 2 µg. Bei einer täglichen Einnahme sowie einem iPTH-Ausgangswert von ≤ 500 pg/ml (56 pmol/l) beträgt die einzunehmende Dosis 1 µg und bei einem iPTH-Ausgangswert von > 500 pg/ml (56 pmol/l) 2 µg, die einmal täglich eingenommen wird. Unter Berücksichtigung eines ersten Titrationsschrittes ergibt sich eine Dosisspanne von 1 µg bis 3 µg. Bei einer dreimal wöchentlichen Einnahme ist bei einem iPTH-Ausgangswert von ≤ 500 pg/ml (56 pmol/l) eine Dosis von 2 µg und bei einem iPTH-Ausgangswert von > 500 pg/ml (56 pmol/l) von 4 µg einzunehmen. Unter Berücksichtigung eines ersten Titrationsschrittes ergibt sich eine Dosisspanne von 2 µg bis 6 µg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Berücksichtigung der DDD beträgt 730 µg.

Alle Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (8).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Retardiertes Calcifediol	Royaldee® 30 µg Weichkapseln retardiert (90 Stk.) 649,63 € PZN: 16894092	612,52 € [1,77; 35,34]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Paricalcitol	Pasonican 1 µg Weichkapseln (N2; 28 Stk.) 119,25 € PZN: 10918957	112,36 € [1,77; 5,12]
	Pasonican 2 µg Weichkapseln (N2; 28 Stk.) 230,76 € PZN: 10918986	218,57 € [1,77; 10,42]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs 1 SGB V Die Angaben zum Apothekenabgabepreis und zu den gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatten entstammen der LAUER-Tab. (Stand: 01.01.2022). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2, 9)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) und die vom G-BA genannte zVT Paricalcitol wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie die Preise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der LAUER-Steuer (Stand: 01.01.2022) entnommen (9).

Die angegebenen Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte enthalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie den Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) nach § 130a Absatz 1 SGB V (9). Sofern zutreffend wurde für nicht festbetragsgebundene als auch festbetragsgebundene Generika zusätzlich nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10 % berücksichtigt.

Da für die vom G-BA genannte zVT Paricalcitol mehrere Präparate zur Verfügung stehen, wurde das wirtschaftlichste Präparat je Wirkstoffstärke für die Kostenberechnung herangezogen.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) bzw. die vom G-BA genannte zVT Paricalcitol folgende Kosten für die GKV:

Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)

649,63 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 35,34 € (Herstellerabschlag) = 612,52 €

Somit ergibt sich bei einer Packungsgröße von 90 Weichkapseln ein Preis pro Weichkapsel von 6,81 €.

Paricalcitol

1 µg Wirkstoffstärke (Glenmark Arzneimittel GmbH - Pasonican 1 µg)

119,25 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 5,12 € (Herstellerabschlag) = 112,36 €

Somit ergibt sich bei einer Packungsgröße von N2 mit 28 Stk. Weichkapseln ein Preis pro Weichkapsel von 4,01 €.

2 µg Wirkstoffstärke (Glenmark Arzneimittel GmbH - Pasonican 2 µg)

230,76 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 10,42 € (Herstellerabschlag) = 218,57 €

Somit ergibt sich bei einer Packungsgröße von N2 mit 28 Stk. Weichkapseln ein Preis pro Weichkapsel von 7,81 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2).

Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leist- ungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leist- ungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	Zielpopulation	Bestimmung (Kontrolle) des PTH- Spiegels	im weiteren Verlauf mind. alle 6 bis 12 Monate	2
		Bestimmung (Kontrolle) des 25- Hydroxy- Cholecalciferol (Vitamin D)- Spiegels ^a	im weiteren Verlauf mind. alle 6 bis 12 Monate	2
		Bestimmung (Kontrolle) des Kalzium-Spiegels	im weiteren Verlauf mind. alle 6 bis 12 Monate	2
		Bestimmung (Kontrolle) des Phosphat-Spiegels	im weiteren Verlauf mind. alle 6 bis 12 Monate	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b				
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	Bestimmung (Kontrolle) des Kalzium-Spiegels	Engmaschig	12
<p>a: Das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) entspricht dem 25(OH)D.</p> <p>b: Unter der Annahme, dass das initiale Therapiejahr wie alle Folgejahre zu betrachten ist, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die als initiale Messung sowie als Kontrollmessungen nach Einleitung der Therapie gemäß Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol und der zVT Paricalcitol durchgeführt werden sollen, nicht angegeben und für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1, 2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Unter der Annahme, dass das initiale Therapiejahr wie alle Folgejahre zu betrachten ist, werden GKV-Leistungen, die als initiale Messung sowie als Kontrollmessungen nach Einleitung der Therapie gemäß Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol und der zVT Paricalcitol durchgeführt werden sollen, nicht angegeben und für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel retardiertes Calcifediol sollen gemäß Fachinformation der PTH-, 25(OH)D, Kalzium- und Phosphat-Spiegel im weiteren Verlauf der Behandlung, mindestens alle sechs bis zwölf Monate, kontrolliert werden. Somit ergibt sich je GKV-Leistung eine Anzahl von zwei Messungen pro Behandlungsjahr.

Für die vom G-BA festgelegte zVT Paricalcitol soll gemäß Fachinformation von Beginn der Behandlung an der Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden. Dies wird als zwölf Messungen pro Behandlungsjahr interpretiert.

Die Bestimmung des PTH- sowie des Phosphat-Spiegels sind lediglich vor Therapiebeginn, zur Ermittlung der initialen Dosis, sowie zur Dosisanpassung individuell durchzuführen und sind gemäß Fachinformation nicht gefordert und werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Anders als bei Paricalcitol führt die Behandlung mit retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) nicht nur zu einer wirksamen und anhaltenden Senkung von erhöhten PTH-Konzentrationen, sondern auch zu einer stufenweisen Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels. Aus diesem Grund muss auch die Bestimmung (Kontrolle) des 25(OH)D-Spiegels laut Fachinformation bei der Anwendung von retardiertem Calcifediol (Rayaldee®) als zusätzlich notwendige GKV-Leistung erbracht werden. Aufgrund des nicht vorhandenen Einflusses von Paricalcitol auf den Serum-25-Hydroxyvitamin D-Spiegel fällt diese Messung bei der Behandlung mit Paricalcitol nicht an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung (Kontrolle) des PTH-Spiegels im Serum oder Plasma (EBM: 32411)	14,80 €
Bestimmung (Kontrolle) des 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)-Spiegels ^a (EBM: 32413)	18,40 €
Bestimmung (Kontrolle) des Kalzium-Spiegels im Serum oder Plasma (EBM: 32082)	0,25 €
Bestimmung (Kontrolle) des Phosphat-Spiegels im Serum oder Plasma (EBM: 32086)	0,40 €
a: Das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) entspricht dem 25(OH)D. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2, 10)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee[®]) bzw. der vom G-BA genannten zVT Paricalcitol entnommen (1, 2). Die Kostenangaben stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (10).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	Zielpopulation	Bestimmung (Kontrolle) des PTH-Spiegels	29,60 €
		Bestimmung (Kontrolle) des 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)-Spiegels ^a	36,80 €
		Bestimmung (Kontrolle) des Kalzium-Spiegels	0,50 €
		Bestimmung (Kontrolle) des Phosphat-Spiegels	0,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	Bestimmung (Kontrolle) des Kalzium-Spiegels	3,00 €
<p>a: Das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) entspricht dem 25(OH)D. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2, 8)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Alle Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (8).

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Retardiertes Calcifediol (Rayaldee®)	Zielpopulation	1 x täglich 30 µg oder 60 µg 2.484,11€ € oder 4.968,22 € <u>gemäß DDD</u> 2.484,11 €	67,70 €	-	<u>30 µg</u> 2.551,81 € <u>60 µg</u> 5.035,92 € <u>gemäß DDD</u> 2.551,81 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Paricalcitol (z. B. Pasonican)	Zielpopulation	1 x täglich 1 µg bis 3 µg 1.464,69 € bis 4.313,91 € <u>gemäß DDD</u> 2.847,85 €	3,00 €	-	<u>1 µg</u> 1.467,69 € <u>3 µg</u> 4.316,91 € <u>Spanne</u> 1.467,69 € bis 4.316,91 € <u>gemäß DDD</u> 2.850,85 €
		3 x wöchentlich 2 µg bis 6 µg 1.217,16 € bis 3.651,49 € <u>gemäß DDD</u> 2.847,85 €	3,00 €	-	<u>2 µg</u> 1.220,16 € <u>6 µg</u> 3.654,49 € <u>Spanne</u> 1.220,16 € bis 3.654,49 € <u>gemäß DDD</u> 2.850,85 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)					

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete und numerisch beschriebene Zielpopulation.

Die Anzahl der benötigten Arzneimittelpackungen pro Patient pro Jahr wurden auf Grundlage des Jahresverbrauchs pro Patient und den zur Verfügung stehenden Packungsgrößen für das jeweilige Arzneimittel ermittelt (8). Das Produkt aus der Anzahl der benötigten Arzneimittelpackungen pro Patient pro Jahr und dem jeweiligen Packungspreis ergeben zusammen die Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die Jahrestherapiekosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden zu den Arzneimittelkosten addiert, um so die Gesamtkosten für die GKV pro Patient pro Jahr zu ermitteln.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der in Deutschland vorliegenden Therapiepraxis des sHPT wird der Einsatz von retardiertem Calcifediol hauptsächlich im niedergelassenen Facharzt-Bereich erwartet. Für eine valide Schätzung des zu erwartenden Marktanteils von retardiertem Calcifediol stehen momentan keine ausreichenden Daten zur Verfügung, da die zu erwartenden Versorgungsanteile von mehreren, schwer quantifizierbaren Einflussfaktoren abhängig sind. Wie auch schon in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Evidenz bzgl. der Prävalenz des sHPT in Deutschland und der aktuellen Therapiepraxis limitiert.

Eine Prognose des Marktanteils von retardiertem Calcifediol für die Behandlung des sHPT ist daher mit einer Vielzahl an Unsicherheiten verbunden. Aufgrund der nicht spezifizierten Zielbereiche des PTH- und Vitamin D-Spiegels und der fehlenden Behandlungsempfehlungen gibt es derzeit keine klare Hilfestellung hinsichtlich der Diagnose und Therapie des sHPT in Deutschland. Mit der Einführung von retardiertem Calcifediol und dessen gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wird erwartet, dass sich diese innovative Therapieoption auf dem deutschen Markt etablieren und damit den hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame und zugleich sichere sHPT-Therapie decken wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich keine Änderungen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) und der vom G-BA genannten zVT Paricalcitol entnommen (1, 2).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten und der Jahrestherapiekosten wurden Informationen zum Apothekenabgabepreis und zu gesetzlichen Rabatten der LAUER-Steuer (Stand: 01.01.2022) herangezogen. Die Bezifferung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie deren anfallenden Kosten wurden dem EBM-Katalog der KBV entnommen (10).

Die Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) beruhen auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Glenmark Arzneimittel GmbH. "Fachinformation. Paricalcitol. Pasonican 1 µg / 2 µg Weichkapseln (Stand: Dezember 2020)". 2020.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)". 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab". 2015.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021 2021 [Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit>].
5. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022". 2022.
6. 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.
7. 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.
8. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. "Exceltable zur Kostenberechnung". 2022.
9. LAUER-Fischer GmbH. LAUER-Taxe online 4.0 - CGM LAUER Apothekenlösungen 2022 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/lauertaxe_online_4_0/online.de.jsp].
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). "Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - 1. Quartal 2022". 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation des retardierten Calcifediols (1).

Anwendungsgebiet

Retardiertes Calcifediol 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.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis des retardierten Calcifediols beträgt 30 µg, zur einmal täglichen Einnahme, vor dem Schlafengehen und mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit.

Vor der Einleitung der Behandlung sollte der Kalzium-Spiegel unter 2,45 mmol/l und der Phosphat-Spiegel im Serum unter 1,78 mmol/l liegen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nach ungefähr 3 Monaten sollte die Dosis auf 60 µg zur einmal täglichen Einnahme vor dem Schlafengehen (mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit) erhöht werden, wenn das iPTH über dem gewünschten therapeutischen Bereich bleibt. Vor der Titrierung auf eine höhere Dosis sollte der Kalzium-Spiegel unter 2,45 mmol/l, der Phosphat-Spiegel unter 1,78 mmol/l und der 25(OH)D-Spiegel unter 162 nmol/l im Serum liegen.

Die Erhaltungsdosis des retardierten Calcifediols sollte eine 25(OH)D-Spiegel zwischen 75 und 250 nmol/l, eine iPTH-Spiegel innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs, Kalzium-Spiegel im Normalbereich und Phosphat-Spiegel von weniger als 1,78 mmol/l im Serum anstreben.

Die Kalzium-, Phosphat-, 25(OH)D- und iPTH-Spiegel im Serum sollten spätestens 3 Monate nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung und im weiteren Verlauf mindestens alle sechs bis zwölf Monate kontrolliert werden.

Die Einnahme sollte ausgesetzt werden:

- wenn das iPTH anhaltend abnormal niedrig ist, um das Risiko einer adynamen Osteopathie zu reduzieren,
- wenn das Kalzium anhaltend über dem Normalbereich liegt, um die mit einer Hyperkalzämie verbundenen Risiken zu vermeiden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- oder wenn das 25(OH)D anhaltend über 250 nmol/l liegt.

Die Behandlung sollte mit einer geringeren Dosierung fortgesetzt werden, nachdem sich die Laborwerte wieder normalisiert haben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. In Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu retardiertem Calcifediol waren 63 % der Gesamtzahl der untersuchten Patienten ≥ 65 Jahre und 22 % ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Studienteilnehmern bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol zur Behandlung des sHPT bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung

Retardiertes Calcifediol ist zur Einnahme bestimmt. Die Kapseln sollten unzerkaut geschluckt werden. Die Retardkapsel sollte einmal täglich vor dem Schlafengehen und mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie

Während der Behandlung mit retardiertem Calcifediol kann es zu einer Hyperkalzämie kommen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Eine akute Hyperkalzämie kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen erhöhen. Chronische Hyperkalzämie kann zu einer Gefäßverkalkungen und Verkalkungen anderer Weichteile führen. Eine schwere Hyperkalzämie kann eine Notfallbehandlung erforderlich machen.

Eine Hyperkalzämie kann durch die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen kalziumhaltiger Präparate, Thiaziddiuretika oder anderer Vitamin D-Präparate verschlimmert werden. In diesen klinischen Situationen ist möglicherweise eine engmaschigere Kontrolle des Kalziums und eine Anpassung der Dosis notwendig. Patienten mit einer anamnestischen Hyperkalzämie vor der Einleitung der Therapie mit retardiertem Calcifediol sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperkalzämie kontrolliert werden. Bei einer CKD kann eine vermehrte Kalziumaufnahme in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin D-Präparaten zu Hyperkalzurie führen.

Patienten sollten über die Symptome von erhöhtem Kalzium im Serum aufgeklärt werden. Eine vermehrte Phosphataufnahme in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin D-Präparaten kann zu Hyperphosphatämie führen. Patienten mit einer anamnestischen Hyperphosphatämie vor der Einleitung der Therapie mit retardiertem Calcifediol sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperphosphatämie kontrolliert werden.

Toxizität von Digitalis

Eine Hyperkalzämie kann unabhängig von der Ursache das Risiko einer Digitalistoxizität erhöhen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Patienten, die gleichzeitig retardiertes Calcifediol und Digitalispräparate erhalten, sollten auf erhöhtes Kalzium 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 (Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Adyname Osteopathie

Eine adyname Osteopathie mit daraus resultierender erhöhter Gefahr von Frakturen kann sich entwickeln, wenn die Konzentrationen des iPTH über längere Zeit übermäßig unterdrückt werden. Die Konzentrationen des iPTH sollten kontrolliert und die Dosis von retardiertem Calcifediol ggf. angepasst werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosierempfehlungen beziehen sich auf erwachsene Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung. Bei einer Subgruppen-Auswertung wurde kein Unterschied der Effektivität zwischen Patienten in CKD-Stadium 3 und Patienten in CKD-Stadium 4 beobachtet. Die Sicherheitsendpunkte dieser beiden Subgruppen waren vergleichbar.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol bei der Behandlung des sHPT bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. In Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu retardiertem Calcifediol waren 63 % der untersuchten Patienten ≥ 65 Jahre und 22 % ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahren und jüngeren Studienteilnehmern bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Calcifediol beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor.

Arzneimittelmissbrauch und –abhängigkeit

Nicht zutreffend.

Laboruntersuchungen

Es liegen keine Daten vor.

Auffällige Laborbefunde

Es liegen keine Daten vor.

Warnhinweise hinsichtlich sonstiger Bestandteile

Die Menge an Alkohol (Ethanol) in einer retardierten Weichkapsel dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel und ist somit praktisch „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

CYP3A1-Hemmer

Cytochrom-P450 (CYP)-Hemmer, wie z. B. Ketoconazol, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol, können am Vitamin D-Stoffwechsel beteiligte Enzyme (CYP24A1 und CYP27B1) hemmen und die Calcifediol-Konzentrationen im Serum verändern.

Die Dosis von retardiertem Calcifediol muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit einem starken CYP3A4-Hemmer beginnt oder absetzt.

Thiazide

Thiazide senken die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können das Risiko für eine Hyperkalzämie erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziden und retardiertem Calcifediol kann eine Hyperkalzämie verursachen. Bei dieser Begleitmedikation muss das Serumkalzium der Patienten möglicherweise häufiger kontrolliert werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Digitalis

Während der Behandlung mit retardiertem Calcifediol kann eine Hyperkalzämie auftreten, wodurch das Risiko einer Digitalistoxizität erhöht wird (Risiko von Arrhythmien). Patienten, die Herzglykoside erhalten, müssen überwacht werden (Elektrokardiogramm (EKG), Kalzium-Spiegel im Serum, Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Cholestyramin

Cholestyramin vermindert die Aufnahme fettlöslicher Vitamine im Darm und kann die Aufnahme von Calcifediol beeinträchtigen. Die Dosis von retardiertem Calcifediol muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Cholestyramin beginnt oder absetzt.

Sonstige Wirkstoffe

Phenobarbital oder andere Antiepileptika bzw. andere Präparate, die die mikrosomale Hydroxylierung stimulieren, senken die Halbwertszeit von Calcifediol. Die Dosis vom retardiertem Calcifediol muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Phenobarbital oder anderen Antiepileptika beginnt oder absetzt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Calcifediol bei Schwangeren vor. Retardiertes Calcifediol sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Calcifediol und der potenzielle Nutzen für die Patientin überwiegt die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Vitamin D in therapeutischen Dosen eine teratogene Wirkung beim Menschen hat. Der empfohlene Tagesbedarf an Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit entspricht den nationalen Richtlinien und liegt bei etwa 600 I.E. (15 µg Cholecalciferol) und sollte 4000 I.E. (100 µg Cholecalciferol) nicht überschreiten.

Eine Überdosierung mit Vitamin D während der Schwangerschaft muss vermieden werden, da eine länger anhaltende Hyperkalzämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supraaortaler Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann.

Stillzeit

Über den Übergang von Calcifediol/Metaboliten in die Muttermilch liegen nur unzureichende Informationen vor. Dies sollte bei der Verabreichung von zusätzlichem Vitamin D an das gestillte Kind berücksichtigt werden.

Bei der Entscheidung, ob abgestillt oder die Therapie mit retardiertem Calcifediol beendet/abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Patientin abzuwägen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Calcifediol Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beim Menschen hat.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Retardiertes Calcifediol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Eine Überdosierung bzw. eine ausgedehnte Anwendung von Calcifediol kann jedoch zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie und einer übermäßigen Unterdrückung von PTH führen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Im Falle einer Überdosierung müssen die Anzeichen und Symptome von Hyperkalzämie (Kalzium-Spiegel im Serum) überwacht und ein Arzt darüber informiert werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

Häufige Symptome einer Überdosierung von Vitamin D sind u. a. Verstopfung, verminderter Appetit, Dehydrierung, Abgeschlagenheit, Reizbarkeit, Muskelschwäche und Erbrechen.

Die Behandlung einer akuten, versehentlichen Überdosierung von retardiertem Calcifediol sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Wenn die Überdosierung schnell erkannt wird, sollte Erbrechen herbeigeführt oder eine Magenspülung durchgeführt werden, um eine weitere Aufnahme zu verhindern. Der Kalzium-Spiegel im Serum sollte wiederholt bestimmt werden und jede elektrokardiographische Anomalie aufgrund von Hyperkalzämie sollte beurteilt werden. Die zusätzliche Gabe von Kalzium sollte abgesetzt werden. Bei anhaltend und deutlich erhöhten Serumkalzium-Konzentrationen wird eine medizinische Standardversorgung empfohlen.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Calcifediol.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 18 Monate.

Nicht über 25 °C lagern. Nach dem Öffnen kann retardiertes Calcifediol bis zu 60 Tage gelagert werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß § 25 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24.08.1976 (BGB1. I S. 2445) hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 18. August 2020 die Zulassung für retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) erteilt. Die angegebene Überschrift „*Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“ entspricht dem Abschnitt VI des *Reference Member State (RMS) Assessment Reports (2)*. Dort sind folgende Informationen aufgeführt:

- verschreibungspflichtiges Medikament.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMS Assessment Report enthält keine Informationen zu „*Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind*“ (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
Wichtige identifizierte Risiken		
Hyperkalzämie	<p><u>Routinemäßige Kennzeichnung</u></p> <p>Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9 Überdosierung <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Abschnitt 3 Anwendung von Royaldee <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung (Fachinformation Abschnitt 4.2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Dosisanpassung d. h. Dosisunterbrechung, -reduktion und Wiederaufnahme • Anleitung (Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.5) <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die Häufigkeit der Überwachung des Kalzium-Spiegels ○ Zur Dosisanpassung in Bezug auf Messungen des iPTH 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zur gleichzeitigen Verabreichung von Präparaten; die hochdosiertes Kalzium enthalten, Thiaziddiuretika, anderer Vitamin D- und Digitalis-Präparate ○ Zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen einer Digitalis-Vergiftung ● Anleitung (Fachinformation Abschnitt 4.9) ○ Zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen einer Hyperkalzämie ○ Zur serienmäßigen Bestimmung des Kalzium-Spiegels und für elektrokardiographische Messungen ○ Zur Einleitung einer korrigierenden Behandlung 	
Wichtige potenzielle Risiken		
Phosphor im Blut erhöht	<p><u>Routinemäßige Kennzeichnung</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung ● Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ● Abschnitt 4.9 Überdosierung <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ● Abschnitt 3 Anwendung von Rayaldee <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anleitung zur Überwachung von Patienten mit einer Hyperphosphatämie in der Krankengeschichte 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
Herzinsuffizienz	<u>Routinemäßige Kennzeichnung</u> Keine <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten</u> Keine	Ereignisspezifische Fragebögen zur Erhebung von Herzinsuffizienz
Wichtige fehlende Informationen		
Schwangerschaft und Stillzeit	<u>Routinemäßige Kennzeichnung</u> Es liegen keine Daten für die Anwendung bei dieser Population vor. <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 Schwangerschaft und Stillzeit 	Fragebogen zur Schwangerschaftsnachsorge
Patienten < 18 Jahre	<u>Routinemäßige Kennzeichnung</u> Es liegen keine Daten für die Anwendung bei dieser Population vor. <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 Kinder und Jugendliche 	Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben sind hinausgehen, bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Fachinformation (1), dem RMP (3) und dem RMS Assessment Report (2) des zu bewertenden Arzneimittels retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)". 2021.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "RMS Final Assessment Report, Rayaldee, Calcifediol Monohydrat (DE/H5590/001/DC) - Decentralised Procedure". 2020.
3. Vifor Pharma Ltd. "EU Risk Management Plan for Rayaldee® (Calcifediol)". 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Kontrolle des Kalzium-Spiegels, des Phosphat-Spiegels, des 25(OH)D-Spiegels und des iPTH-Spiegels im Serum.	Die Konzentrationen von Kalzium, Phosphat, 25(OH)D und iPTH sollten spätestens 3 Monate nach Einleitung der Therapie oder nach einer Dosisanpassung und im weiteren Verlauf mindestens alle 6 bis 12 Monate kontrolliert werden (S. 2; Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juni 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Die in Tabelle 3-28 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 1. Quartal 2022 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee® 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021)". 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). "Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - 1. Quartal 2022". 2022.