



IQWiG-Berichte – Nr. 1336

**Calcifediol  
(sekundärer  
Hyperparathyreoidismus) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-09  
Version: 1.0  
Stand: 25.04.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Calcifediol (sekundärer Hyperparathyreoidismus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

31.01.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-09

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Can Ünal
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Carolin Weigel

### **Schlagwörter**

Calcifediol, Hyperparathyreoidismus – Sekundärer, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Calcifediol, Hyperparathyroidism – Secondary, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>6</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>8</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>11</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	11
3.2.2 Verbrauch .....	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile .....	12
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>13</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>13</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>14</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>18</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>20</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Calcifediol.....	3
Tabelle 3: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Calcifediol.....	5
Tabelle 5: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8
Tabelle 7: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	13
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	14

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
25(OH)D-Spiegel	25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
iPTH	intaktes-Parathormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
PTH	Parathormon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Calcifediol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.01.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.



Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Calcifediol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.01.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich mit Paricalcitol als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Calcifediol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel <sup>b</sup>	Paricalcitol <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen

Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Calcifediol.

Tabelle 3: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel <sup>b</sup>	Paricalcitol <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich mit Paricalcitol als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Calcifediol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel <sup>b</sup>	Paricalcitol <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Calcifediol (Stand zum 18.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Calcifediol (letzte Suche am 18.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Calcifediol (letzte Suche am 17.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Calcifediol (letzte Suche am 16.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

Suche in Studienregistern zu Calcifediol (letzte Suche am 04.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A.

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Calcifediol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert.

Der pU identifiziert durch seine Informationsbeschaffung die placebokontrollierten RCTs CTAP-CL-3001 [3] und CTAP-CL-3002 [3] und stellt die Ergebnisse dieser beiden Studien in Modul 4 dar, er zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus eingeschlossen, die eine chronische Niereninsuffizienz Grad 3 oder 4 hatten und einen Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel [25(OH)D-Spiegel] von  $\geq 10$  bis  $< 30$  ng/ml) aufwiesen. In beiden Studien erfolgte die Behandlung mit Calcifediol über 26 Wochen. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des intakten Parathyreoidhormon-Spiegels um  $\geq 30$  % im Vergleich zum Studienbeginn und unerwünschte Ereignisse.

Da in den Studien CTAP-CL-3001 und CTAP-CL-3002 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist, sind sie, übereinstimmend mit der Einschätzung des pU, nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

#### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Calcifediol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Calcifediol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel <sup>b</sup>	Paricalcitol <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die chronische Nierenerkrankung in Verbindung mit dem sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) nachvollziehbar dar und charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation [4]. Calcifediol ist zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel zugelassen [4].

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einer zuverlässigen Kontrolle des Parathormon (PTH)-Spiegels zur Behandlung des sHPT bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Mineralstoff- und Knochenhaushaltes bei Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) leitet der pU anhand mehrerer Schritte her. Diese sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt und werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil in % und Ergebnis (Patientenzahl)	
Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2020		(83 155 031)	
Stadium der CKD		Stadium 3	Stadium 4
1	Patientinnen und Patienten mit CKD	3,5–4,3 (2 910 426–3 575 666)	0,13–0,19 (108 102–157 995)
2	erwachsene Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 und 4	83,5 (2 429 388–2 984 676)	83,5 (90 235–131 881)
3	erwachsene Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 und 4 mit sHPT	9,9 (240 509–295 483)	36,0 (32 485–47 477)
4	erwachsene Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 und 4 mit sHPT und Vitamin-D Mangel	60,5 (145 508–178 767)	61,1 (19 848–29 008)
5	GKV-Zielpopulation	88,7 (129 066–158 566)	88,7 (17 605–25 730)
	Gesamt: Summe Stadium 3+4	(146 671–184 296)	

CKD: chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus

### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4 aus dem Global Burden of Disease (GBD)-Report der Chronic Kidney Disease Collaboration [5]. In diesem systematischen Review wird die weltweite Prävalenz der CKD auf 9,1 % geschätzt, mit einem 95 %-Unsicherheitsintervall von 8,5 % bis 9,8 %. Auf CKD-Stadium 3 entfallen davon 3,9 % (95 %-Unsicherheitsintervall von 3,5 % bis 4,3 %) und auf CKD-Stadium 4 0,16 % (95 %-Unsicherheitsintervall von 0,13 % bis 0,19 %). Der pU überträgt diese Angaben auf die Bevölkerung in Deutschland (Stand 2020: 83 155 031 [6]) und ermittelt unter Anwendung der Prävalenzangabe sowie des 95 %-Unsicherheitsintervalls 3 243 046 (2 910 426 bis 3 575 666) Patientinnen und Patienten in CKD-Stadium 3 und 133 048 (108 102 bis 157 995) Patientinnen und Patienten in CKD-Stadium 4.

Die im Folgenden angegebene Ober- und Untergrenze basiert jeweils auf dem 95 %-Unsicherheitsintervall aus dem GBD-Report der Chronic Kidney Disease Collaboration [5].

### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten $\geq$ 18 Jahre**

In Schritt 2 schränkt der pU die gewonnenen Angaben auf Betroffene ab einem Alter von 18 Jahren ein. Hierzu zieht er einen Bevölkerungsanteil an Erwachsenen in Deutschland von 83,5 % heran und wendet diesen auf die oben ermittelten Zahlen an. Damit verbleiben für diesen Schritt eine Anzahl von 2 429 388 bis 2 984 676 Patientinnen und Patienten im Stadium 3 sowie 90 235 bis 131 881 Patientinnen und Patienten im Stadium 4.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit sHPT**

Die Anteilswerte für Schritt 3 und 4 leitet der pU aus einer Publikation von Liabeuf et al. (2019) [7] ab. Darin berichten die Autorinnen und Autoren über die Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie CKDopps mit 7658 erwachsenen Patientinnen und Patienten in den CKD-Stadien 3 bis 5 (ohne Dialysepflicht) mit Studienzentren in den Ländern Brasilien, Frankreich, Deutschland und den USA. Ziel der Studie war die Untersuchung von internationalen Unterschieden bei der Bewertung und Prävalenz von Markern des Mineralstoff- und Knochenhaushaltes sowie der entsprechenden Behandlung.

In Schritt 3 ermittelt der pU den Anteil an Patientinnen und Patienten mit sHPT. Der PTH-Spiegel ist ein sHPT-assoziiertes Laborparameter und eine übermäßige PTH Produktion ist laut Angabe des pU ein Diagnosekriterium für einen sHPT. Nach der im Jahr 2017 aktualisierten Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie [8] ist der optimale PTH-Bereich nicht bekannt. Um die Zielpopulation entsprechend dem Anwendungsgebiet weiter einzuschränken, setzt der pU für sHPT einen Grenzwert des PTH-Spiegels von  $\geq$  150 pg/ml an. Nach seiner Angabe ist dies gerechtfertigt, da zum einen ein moderater Anstieg des PTH-Spiegels über den Normalbereich als Anpassung des Organismus an eine nachlassende Nierenfunktion betrachtet werden kann. Zum anderen führt der pU die Ergebnisse der CKDopps-Studie an: Nephrologen aus den teilnehmenden Studienzentren wurden gebeten, ihre bevorzugten Zielwerte für unterschiedliche Laborwerte anzugeben. Die Angabe der beteiligten



Nephrologen aus Deutschland (n = 15) liegt laut pU mehrheitlich bei einem anzustrebende PTH-Spiegel  $\geq 150$  pg/ml.

Aus der CKDopps-Studie leitet pU einen Anteil von 9,9 % der Betroffenen im CKD-Stadium 3 und 36,0 % der Betroffenen im CKD-Stadium 4 mit einem PTH-Spiegel  $\geq 150$  pg/ml ab, bei denen der Definition des pU zur Folge ein sHPT vorliegt. Diese Anteilswerte überträgt er auf die Ergebnisse aus Schritt 2 und berechnet so für diesen Schritt 240 509 bis 295 483 Patientinnen und Patienten im Stadium 3 und 32 485 bis 47 477 Patientinnen und Patienten im Stadium 4.

#### **Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit Vitamin D-Mangel**

Als Grenzwert für einen Vitamin-D Mangel setzt der pU einen 25(OH)D-Spiegel  $< 30$  ng/ml an. Er weist darauf hin, dass kein Konsens bezüglich eines optimalen 25(OH)D-Spiegels bei Betroffenen mit sHPT besteht, begründet den Grenzwert jedoch mit dem Hinweis, dass für die Allgemeinbevölkerung ein 25(OH)D-Spiegel  $\geq 30$  ng/ml als ausreichend betrachtet wird.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Vitamin D-Mangel leitet der pU ebenfalls aus der Publikation von Liabeuf et al. (2019) [7] ab. Dabei weist der pU auf Unsicherheit hin, da in dieser Studie teilweise native Vitamin-D Präparate verabreicht wurden. 60,5 % der Betroffenen im CKD-Stadium 3 und 61,1 % der Betroffenen im CKD-Stadium 4 weisen nach Angabe des pU einen 25(OH)D-Spiegel  $< 30$  ng/ml auf. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU für diesen Schritt 145 508 bis 178 767 Patientinnen und Patienten im Stadium 3 und 19 848 bis 29 008 Patientinnen und Patienten im Stadium 4.

#### **Schritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 88,7 % gibt der pU eine GKV-Zielpopulation für Stadium 3 von 129 066 bis 158 566 und für Stadium 4 von 17 605 bis 25 730 an. In Summe weist er 146 671 bis 184 296 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Einige Annahmen bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation sind jedoch nicht vollständig nachvollziehbar, diese werden im Folgenden näher beschrieben.

**Zu Schritt 1)** Der pU nutzt die Angaben zur weltweiten Prävalenz von CKD-Stadium 3 und 4 zur Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland. Im Abgleich mit anderen Angaben kann die Prävalenz von CKD-Stadium 3 und 4 in Deutschland sowohl höher als auch niedriger liegen [9,10].

**Zu Schritt 3)** Der vom pU angesetzte Grenzwert des PTH-Spiegels von  $\geq 150$  pg/ml für das Vorliegen eines sHPT basiert insbesondere auf der Befragung von 15 Nephrologen in den deutschen Studienzentren der CKDopps-Studie. Die Angaben in der Studie beziehen sich auf die CKD-Stadien 4 und 5. Es ist unklar, ob sich die Werte auch auf Stadium 3 übertragen lassen.

Weitere Publikationen gehen bereits ab einem PTH-Spiegel > 65 pg/ml von einem sHPT für die CKD-Stadien 3 und 4 aus [11,12]. Da entsprechend der KDIGO-Leitlinie [8] der optimale PTH-Bereich nicht bekannt ist, sind die vom pU angesetzten Anteilswerte für Patientinnen und Patienten in den CKD-Stadien 3 und 4 unsicher, tendenziell jedoch unterschätzt.

**Zu Schritt 4)** Der pU setzt als Grenzwert für einen Vitamin-D Mangel einen 25(OH)D-Spiegel von < 30 ng/ml an. Es lassen sich Hinweise dafür finden, dass für die Allgemeinbevölkerung bereits ein niedrigerer Grenzwert als ausreichend angesehen wird [13].

### **Gesamtbewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Gesamtschau unsicher. Unter der Annahme, dass bereits ein niedrigerer Grenzwert des PTH-Spiegels einen behandlungsbedürftigen sHPT auslöst, können sich mehr Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ergeben.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die CKD-Prävalenz jährlich um ca. 1 % ansteigt. Auf Basis der Herleitung der Zielpopulation (ca. 3 % der gesamten CKD-Prävalenz) schätzt der pU bis zum Jahr 2026 eine Anzahl von 175 361 bis 223 844 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA gibt an, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 A, Abschnitt 3.3.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus, dies entspricht den Fachinformationen [4,14].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,14].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Calcifediol und Paricalcitol, als Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie, geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2022 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind nachvollziehbar [4,14].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Calcifediol Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2551,81 € bis 5035,92 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für Paricalcitol beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1220,16 € bis 4316,91 € ebenfalls Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Auch diese Angaben des pU sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Calcifediol, da seiner Angabe zur Folge keine belastbaren Daten hierzu vorliegen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Calcifediol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel <sup>b</sup>	Paricalcitol <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Parathyreoidektomie bei Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie nicht angezeigt ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Calcifediol	erwachsene Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel	146 671–184 296	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Gesamtschau unsicher. Unter der Annahme, dass bereits ein niedrigerer Grenzwert des PTH-Spiegels einen behandlungsbedürftigen sHPT auslöst, können sich mehr Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ergeben.
a. Angabe des pU CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PTH: Parathormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Calcifediol <sup>b</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4 mit sHPT und Vitamin D-Mangel	2484,11– 4968,22	67,70	0	2551,81– 5035,92	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Paricalcitol <sup>b</sup>		1217,16– 4313,91	3,00	0	1220,16– 4316,91	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Der G-BA gibt an, dass die Patientinnen und Patienten bei Bedarf zusätzlich Phosphatbinder erhalten. Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 A, Abschnitt 3.3.  CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sHPT: sekundärer Hyperparathyreoidismus</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

- *Nicht über 25 °C lagern; Dauer der Haltbarkeit 18 Monate; nach Öffnen bis zu 60 Tage lagerfähig.*

- *Überdosierung kann zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie und übermäßigen Unterdrückung von PTH führen.*

- o Anzeichen und Symptome von Hyperkalzämie müssen überwacht und ein Arzt darüber informiert werden.*

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

- *Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

- *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gelten für die folgenden Situationen:*

- o Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie: Patienten sollten über die Symptome von erhöhtem Kalzium-Spiegel im Serum aufgeklärt werden. Patienten mit anamnestischen Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie vor der Einleitung der Therapie mit retardiertem Calcifediol sollten während der Therapie noch häufiger auf eine mögliche Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie kontrolliert werden.*

- o Toxizität von Digitalis: Patienten, die gleichzeitig retardiertes Calcifediol und Digitalispräparate erhalten, sollten auf erhöhte Kalzium-Spiegel sowie auf Anzeichen und Symptome einer Digitalistoxizität überwacht werden. Die Kontrollen sollten häufiger durchgeführt werden, wenn die Therapie mit retardiertem Calcifediol eingeleitet oder die Dosis angepasst wird.*

- o Dynamische Osteopathie: Die Konzentrationen des iPTH sollten kontrolliert und die Dosis des retardierten Calcifediols ggf. angepasst werden.*

- o Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Sicherheit und Wirksamkeit des retardierten Calcifediol wurde bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium wurden nicht untersucht.*

- o Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

- *Es liegen keine Daten zu folgenden Patientengruppen bzw. Gegebenheiten vor:*

- o Kinder und Jugendliche*

- o Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

*o Arzneimittelmisbrauch und -abhängigkeit*

*o Laboruntersuchungen*

*o Auffällige Laborbefunde.*

• *Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind für die folgenden Arzneimittel bzw. Wirkstoffe zu beachten:*

*o CYP3A1-Hemmer: Dosis des retardierten Calcifediols muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit einem starken CYP3A4-Hemmer beginnt oder absetzt.*

*o Thiazide: Gleichzeitige Verabreichung von Thiaziden und retardiertem Calcifediol kann eine Hyperkalzämie verursachen. Möglicherweise muss der Kalzium-Spiegel der Patienten häufiger kontrolliert werden.*

*o Digitalis: Hyperkalzämie kann während der Behandlung mit retardiertem Calcifediol auftreten, wodurch das Risiko einer Digitalistoxizität erhöht wird (Risiko von Arrhythmien). Patienten, die Herzglykoside erhalten, müssen überwacht werden.*

*o Cholestyramin: Dosis des retardierten Calcifediols muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Cholestyramin beginnt oder absetzt.*

*o Sonstige Wirkstoffe (z. B Phenobarbital oder andere Antikonvulsiva): Dosis vom retardiertem Calcifediol muss möglicherweise angepasst und die 25(OH)D-, iPTH- und Kalzium-Spiegel engmaschig kontrolliert werden, wenn ein Patient eine Therapie mit Phenobarbital oder anderen Antikonvulsiva beginnt oder absetzt.“*



## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ et al. Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2016; 44(4): 316-325. <https://dx.doi.org/10.1159/000450766>.
4. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, France. Fachinformation. Calcifediol. Rayaldee 30 µg Weichkapsel retardiert (Stand: Oktober 2021). 2021.
5. G. B. D. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
7. Liabeuf S, McCullough K, Young EW et al. International variation in the management of mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease: Results from CKDopps. *Bone* 2019; 129: 115058. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.115058>.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017.
9. Bruck K, Stel VS, Gambaro G et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 2135-2147. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015050542>.
10. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(6): 85-91. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0085>.
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. Levin A, Bakris GL, Molitch M 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 Int* 2007; 71(1): 31-38.

<https://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>.

13. Robert Koch-Institut. Wie wird der Vitamin-D-Status bestimmt und beurteilt? [online]. 2019 [Zugriff: 29.03.2022]. URL:

[https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin\\_D/FAQ07.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html).

14. Glenmark Arzneimittel. Fachinformation. Paricalcitol. Pasonican 1 µg / 2 µg Weichkapseln (Stand: Dezember 2020). 2020.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
AREA[ConditionSearch] hyperparathyroidism AND AREA[InterventionSearch] ( calcifediol OR 25-Hydroxyvitamin D OR CTAP-101 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
hyperparathyroid* AND (calcifediol* OR (25-Hydroxyvitamin D) OR CTAP101 OR CTAP-101 OR (CTAP 101))

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
hyperparathyroidism AND (calcifediol OR 25-Hydroxyvitamin D OR CTAP101 OR CTAP-101 OR CTAP 101)