



Zusammenfassende Dokumentation

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

Palopegteriparatid (Chronischer Hypoparathyreoidismus,
Parathormon (PTH)-Substitutionstherapie)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	12
5.1	Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	12
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	37
5.3	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	44
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla	48
D.	Anlagen	59
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	59
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

A. Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.07.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Palopegteriparatid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palopegteriparatid (Chronischer Hypoparathyreoidismus, Parathormon(PTH)-Substitutionstf



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palopegteriparatid (Chronischer Hypoparathyreoidismus, Parathormon(PTH)-Substitutionstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Palopegteriparatid
- **Handelsname:** Yorvipath
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypoparathyreoidismus (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ascendis Pharma Endocrinology GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Der pharmazeutische Unternehmer hat schriftlich angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1010)

Modul 1

(PDF 567,75 kB)

Modul 2

(PDF 526,52 kB)

Modul 3A

(PDF 1,03 MB)

Modul 4A

(PDF 4,23 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Palopegteriparatid (Yorvipath)

Yorvipath ist eine Parathormon (PTH)-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Hypoparathyreoidismus, für die PTH-Ersatztherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Palopegteriparatid:

- Parathyroidhormon

Stand der Information: Juli 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 558,05 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 188,11 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Palopegteriparatid - 2024-01-01-D-1010*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palopegteriparatid (Chronischer Hypoparathyreoidismus, Parathormon(PTH)-Substitutionstherapie)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	19.04.2024
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	23.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	23.04.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH						
Fr. Dr. Abel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Klisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hagenlocher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Warmbold	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)						
Fr. Prof. Dr. Siggelkow	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Datum	18.04.2024
Stellungnahme zu	Palopegteriparatid (Yorvipath®)
Stellungnahme von	<i>Ascendis Pharma Endocrinology GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend: Ascendis) nimmt hiermit zu der am 02.04.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Palopegteriparatid (Yorvipath®) in der Indikation chronischer Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen Stellung [1].</p> <p>Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Palopegteriparatid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [2, 3]. Im vorliegenden Verfahren hat Ascendis unwiderruflich angezeigt, dass ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Entsprechend erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens von Palopegteriparatid gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT. Der G-BA hat im Rahmen der Beratung PTH (Natpar) als zVT für erwachsene Patienten mit Hypoparathyreoidismus bestimmt. Auf Basis der vom G-BA im Rahmen der zVT-Recherche identifizierten Evidenz wird eine PTH-Therapie empfohlen, wenn die konventionelle Therapie unter Verwendung von Kalzium und Vitamin D unzureichend ist. Da Palopegteriparatid eine PTH-Therapie darstellt („Yorvipath® ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus“) geht der G-BA davon aus, dass für die Palopegteriparatid-Patienten eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und diese somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen [4].</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die für das Dossier durchgeführte Evidenzrecherche ergab, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT für Palopegteriparatid im Vergleich zu PTH (Natpar) vorliegt. Auch eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich ergab keine geeignete Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung. Daher wurde im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die pivotale RCT PaTHway (NCT04701203) als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Hierfür wurden die Ergebnisse einer Subpopulation von Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit der Zielpopulation von Palopegteriparatid entspricht, berichtet. Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie, die in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase (RCT-Phase) von 26 Wochen und eine anschließende, einarmige Open Label Extensionsphase über bis zu 156 Wochen unterteilt ist. Die Studie untersucht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Placebo [5].</p> <p>Ascendis nimmt zu den nachfolgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Therapeutischer Mehrwert von Palopegteriparatid für Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist• Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Angabe von Zeilen wurden Tabellen sowie zugehörige Fußnoten nicht berücksichtigt.		
S. I.10 f.; Z. 33 ff.	<p>Therapeutischer Mehrwert von Palopegteriparatid für Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist.</p> <p>Anmerkung: IQWiG-Berichte – Nr. 1754: <i>„Auch aus Sicht des pU erlaubt die Studie PaTHway keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Parathormon, jedoch bestehe nach seiner Ansicht dennoch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da Palopegteriparatid aufgrund seines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils den hohen therapeutischen Bedarf innerhalb der Zielpopulation decke. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU erlaubt die supportiv vom pU vorgelegte Studie PaTHway keinen Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Parathormon für Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine Parathormon-Ersatztherapie infrage kommt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Ascendis:</p> <p><u>Klinische Manifestation des Hypoparathyreoidismus und bisherige Behandlungsmöglichkeiten</u></p> <p>Der Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung, die durch einen Mangel an PTH gekennzeichnet ist und zu einer gestörten Kalzium- und Phosphathomöostase führt [2, 6]. Das PTH spielt eine Schlüsselrolle in vielen physiologischen Vorgängen, wobei hauptsächlich die Regulation der Kalziumhomöostase beeinflusst wird [7, 8]. Die Ausschüttung von PTH führt zu einer Verstärkung der Kalziumrückresorption und Phosphatexkretion durch die Nieren, der Verstärkung der Kalziumabsorption im Darm, der Normalisierung des Knochenstoffwechsels, sowie einer Steigerung der Biosynthese von Calcitriol, einer aktiven Form des Vitamin D. Diese Prozesse resultieren in einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels [7].</p>	

Patienten mit Hypoparathyreoidismus weisen vielfältige physische und kognitive Symptome auf, die vor allem durch Kalzium- und Phosphatspiegel außerhalb des Normbereichs, aber auch durch die konventionelle Therapie in Form einer Langzeitbehandlung mit Kalzium und aktivem Vitamin D hervorgerufen werden (Tabelle 1) [7, 9-13]. Der Hypoparathyreoidismus führt zu dieser Vielzahl an Symptomen, die das kardiovaskuläre, das muskuloskelettale, das renale und das zentralnervöse System betreffen, da Kalzium und Phosphat eine Schlüsselfunktion in vielen physiologischen Prozessen haben [7, 9-13]. Hierbei stellt Fatigue das am häufigsten berichtete Symptom des Hypoparathyreoidismus dar [11, 13-15]. Darüber hinaus leiden die Patienten an Sensibilitätsstörungen, die sich durch Parästhesien, Kribbel- und Taubheitsgefühle äußern. Neurologische Symptome manifestieren sich zudem bei einem Großteil der Patienten in Form von Muskelzuckungen und Tetani [10, 11, 15]. Die muskuloskelettalen Folgen des Hypoparathyreoidismus zeigen sich verbreitet in Schmerzen, die sowohl an Muskeln als auch an Gelenken und an Knochen auftreten [15]. Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe in den Extremitäten treten ebenfalls vermehrt auf [10, 11, 15]. Ein Anzeichen für die muskuloskelettalen Komplikationen des Hypoparathyreoidismus ist ein verminderter Knochenumsatz, der folglich zu vermehrt auftretenden hypermineralisierten Knochen führt, die über eine erhöhte Knochenmasse und Knochen-dichte verfügen [6, 16-18]. Diese physischen Symptome treten bei Patienten mit einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit einer milden Erkrankung gehäuft auf [15]. Bei vielen Patienten mit Hypoparathyreoidismus kommt es außerdem zum Phänomen des Kalzium-Crashes. Dieses Phänomen ist durch ein rasches und/oder erhebliches Absinken des Serumkalziumspiegels charakterisiert und ist mit akuten und lebensbedrohlichen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Symptomen verbunden [12]. Neben den physischen Symptomen bestehen bei vielen Patienten zusätzlich kognitive Symptome. Besonders häufig treten hierbei Bewusstseinsstörungen („Brain fog“) auf, die sich unter anderem durch Gedächtnisverlust, Lethargie oder Schwierigkeiten dabei klare Gedanken zu fassen, äußern [10, 15, 17, 19]. Neben den ohnehin naheliegenden Einschränkungen der Lebensqualität durch die Schmerzen und das Unwohlsein erleben die Patienten sowohl in ihrem Privatleben als auch im Berufsleben starke Einschränkungen [13, 19, 20].</p> <p>Tabelle 1: Charakteristische Symptome und Komplikation des Hypoparathyreoidismus</p> <table border="1" data-bbox="309 975 1196 1383"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 975 600 1123">Organsystem</th> <th data-bbox="600 975 889 1123">Symptom bzw. Komplikation</th> <th data-bbox="889 975 1196 1123">Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1123 600 1219">Generelle Verfassung</td> <td data-bbox="600 1123 889 1219"> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Kurzatmigkeit </td> <td data-bbox="889 1123 1196 1219"> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion </td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1219 600 1383">Neurologische Symptome und Komplikationen</td> <td data-bbox="600 1219 889 1383"> <ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln, Taubheitsgefühle, Parästhesien • Muskelzuckungen </td> <td data-bbox="889 1219 1196 1383"> <ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Kalzifikation der Basalganglien^a • Morbus Parkinson^a </td> </tr> </tbody> </table>	Organsystem	Symptom bzw. Komplikation	Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation	Generelle Verfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Kurzatmigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion 	Neurologische Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln, Taubheitsgefühle, Parästhesien • Muskelzuckungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Kalzifikation der Basalganglien^a • Morbus Parkinson^a 	
Organsystem	Symptom bzw. Komplikation	Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation									
Generelle Verfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Kurzatmigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion 									
Neurologische Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln, Taubheitsgefühle, Parästhesien • Muskelzuckungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Kalzifikation der Basalganglien^a • Morbus Parkinson^a 									

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewusstseinsbeeinträchtigung („Brain fog“) • Kopfschmerz • Hitzeintoleranz • Konzentrationsschwäche • Vergesslichkeit • Schlafstörungen • Ängstlichkeit • Depression • Traurigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Dystonie • Tetanie 	
	Muskuloskeletale Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschmerz • Muskelkrampf • Rückenschmerz • Gelenkschmerz • Knochenschmerz • Muskelschwäche • Hohe Knochenmineraldichte • Spondyloarthropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchospasmus • Laryngospasmus 	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kardiovaskuläre Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängertes QTc-Intervall 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrhythmie • Kardiovaskuläre Erkrankungen • Kardiomyopathie 	
	Renale Symptome und Komplikationen ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Gewebskalzifikation • Nierenstein 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Niereninsuffizienz • Nierenversagen 	
	Andere Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Katarakta • Papillenödem • Veränderung der Zahnstruktur • Trockene Haut • Dünnes bzw. brechendes Haar • Psoriasis pustulosa 		
	<p>a: Folge der Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [7, 9-13]</p>			

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für Patienten, die eine konventionelle Therapie erhalten, besteht weiterhin ein hoher Leidensdruck. Da diese nur das Symptom des Kalziummangels, aber nicht die eigentliche Krankheitsursache, den Mangel an PTH behandelt, können auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase nicht vollumfänglich wiederhergestellt werden. Somit treten bei diesen Personen ungeachtet der bestehenden Therapie des Hypoparathyreoidismus weiterhin Symptome wie Fatigue, Muskelkrämpfe, Schweregefühle in den Beinen und Kribbelgefühle von moderater bis schwerer Intensität auf [13, 15]. Zudem kann neben den krankheitsbedingten Symptomen gerade die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führen. Das überschüssige Kalzium kann zur Entwicklung von ektopen Kalzifikationen führen und damit verbunden zu negativen Auswirkungen wie einem vierfach erhöhten Risiko für Nierensteine, einer Niereninsuffizienz, sowie Kalzifikationen der Basalganglien im Gehirn, Katarakten und kardiovaskulären Plaques [7, 13, 21]. Darüber hinaus besorgt das Wissen um die weitreichenden Nebenwirkungen der konventionellen Therapie die Patienten, da sich diese häufig vor den zuvor beschriebenen Langzeitfolgen fürchten [7, 19].</p>	

Patienten, deren Symptome nicht ausreichend mit Kalzium und Vitamin D kontrolliert werden können, können auf eine PTH-Therapie mit Natpar (neben Palopegteriparatid die einzige in Deutschland zugelassene PTH-Therapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus) umgestellt werden [22]. Die pharmakokinetischen Studien zeigen allerdings, dass mittels Natpar keine anhaltenden physiologischen Plasmaspiegel des PTH erreicht werden, da sehr hohe maximale Plasmaspiegel 5 bis 30 Minuten nach Anwendung vorliegen und die Halbwertszeit bei nur etwa drei Stunden liegt [23]. In Anbetracht dieser Pharmakokinetik ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering oder zu hoch sind. Dies führt in der Konsequenz zu einer Hyperkalziurie [24]. Entsprechend wurde bereits im Rahmen des Zulassungsprozesses von Natpar diskutiert, ob eine anhaltende Verabreichung mittels einer Pumpvorrichtung oder eine Formulierung mit einer entsprechenden Freisetzung in Betracht gezogen werden könnte, um das Risiko einer Hyperkalziurie zu verringern und gleichzeitig die Grunderkrankung zu therapieren [24]. In der Gesamtschau besteht somit ein ungedeckter Bedarf an einer Therapie des Hypoparathyreoidismus, die in der Lage ist, die Symptombelastung zu verringern, dabei langfristige Komplikationen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

Therapeutischer Mehrwert von Palopegteriparatid

Die Studie PaTHway umfasste 51 Patienten (39 im Palopegteriparatid-Arm und 12 im Placebo-Arm), für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen. Diese Patienten sprachen gut auf die Therapie mit Palopegteriparatid an, was sich

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhand eines albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs, einer Unabhängigkeit von aktiven Vitamin D Präparaten und therapeutischen Dosen Kalzium, sowie keiner Notwendigkeit einer Dosiserhöhung der Studienmedikation innerhalb von vier Wochen zeigte. Dabei erfüllten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid alle der genannten Kriterien, die einem Ansprechen zu Grunde gelegt wurden. Dagegen erfüllte keiner der Patienten des Kontrollarms die Kriterien dieses kombinierten Endpunkts. Unter Palopegteriparatid konnte hingegen die Dosis der konventionellen Therapie drastisch reduziert werden. Hierbei konnten fast alle Patienten des Palopegteriparatid-Arms sogar auf eine weitere Einnahme von therapeutischen Kalzium-Dosen und aktivem Vitamin D verzichten (89,7 % bzw. 97,4 %). Die positiven Effekte von Palopegteriparatid konnten darüber hinaus im Rahmen der weiterhin laufenden Extensionsphase der Studie bestätigt werden. Die hieraus resultierenden Daten über 104 Wochen zeigten keine Hinweise auf einen Gewöhnungseffekt gegenüber einer Therapie mit Palopegteriparatid [25]. Die nachhaltige Reduktion der Dosen der konventionellen Therapie, bis hin zum vollständigen Verzicht auf ihre Einnahme, ist insbesondere von Vorteil, da die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führen kann.</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Infolge des überschüssigen Kalziums in den Geweben kommt es zur Entwicklung von Kalzifikationen und damit verbundenen negativen Auswirkungen wie Nieren- oder Hirnverkalkung [7, 13, 21, 26]. Somit weisen Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Personen ohne Hypoparathyreoidismus auf [27, 28]. Dies resultiert darin, dass aufgrund der schwerwiegenden Symptome eines untertherapierten Hypoparathyreoidismus und den Nebenwirkungen einer langfristigen Behandlung mit der konventionellen Therapie, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht [29, 30]. Durch die Verringerung der eingenommenen Kalzium-Dosis zeigten Patienten, die Palopegteriparatid erhielten, zudem eine Verringerung der Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin bis hin zu einer Normalisierung der Kalziumausscheidung, wodurch von einer langfristigen Vermeidung der therapiebedingten, schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen ausgegangen werden kann [7, 13, 21, 26-28].</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der positive Effekt auf die Nierenfunktion wird darüber hinaus durch neue Daten der anschließenden Extensionsphase der Studie PaTHway gestützt, die erst nach Dossiereinreichung verfügbar waren und nun zur Publikation vorbereitet werden. In den Analysen zu Woche 52 und Woche 104 zeigte sich unter Palopegteriparatid eine signifikante Verbesserung der eGFR, die bereits innerhalb weniger Wochen eintrat [25, 31]. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf die PTH-bedingte tubuläre Rückresorption von Kalzium und Ausscheidung von Phosphat, die gefäßerweiternde Wirkung von PTH auf das Nierengefäßsystem [32] und den Nettoeffekt von PTH auf die glomeruläre Hämodynamik [33, 34] in Kombination mit dem drastisch verringerten Kalziumeinstrom und der Kalziumausscheidung durch den Verzicht auf die konventionelle Therapie zurückzuführen ist [31]. Insgesamt ist Palopegteriparatid somit in der Lage, die Nierenfunktion der Patienten zu erhalten oder zu verbessern.</p> <p>Zu den Therapiezielen bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus zählt das Erreichen eines albuminkorrigierten Serumkalziumwertes innerhalb des Normbereichs [9, 22]. Dieses Ziel erreichten innerhalb der RCT-Phase der Studie PaTHway etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid, was einen statistisch signifi-</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kanten Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm darstellt, in dem lediglich bei 50 % der Patienten eine Normalisierung des albumin-korrigierten Serumkalziumwert anhand der Anpassungen der konventionellen Therapie erreicht wurde. Unter Berücksichtigung des hohen Anteils an Patienten des Palopegteriparatid-Arms, die auf eine konventionelle Therapie vollständig verzichten konnten, zeigt sich hierin, dass Palopegteriparatid in der Lage ist, das endogene PTH effektiv zu ersetzen. Dies zeigt sich ebenfalls anhand der Verringerung erkrankungsbezogener UE unter Palopegteriparatid im Vergleich zum Kontrollarm, als auch im Besonderen in der Verringerung von Hypokalzämie-Ereignissen. Im Einklang mit der objektiven Betrachtung der Symptomlast and der erkrankungs-bezogenen UE berichteten auch die Patienten im Palopegteriparatid-Arm von einer stärkeren Verbesserung ihrer Hypoparathyreoidismus bedingten Symptome, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war. Zusätzlich zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse berichteten die Patienten des Palopegteriparatid-Arms von einer stärkeren Verbesserung ihrer Lebensqualität, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war. Palopegteriparatid verfügt über ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, so dass innerhalb der Studie PaTHway im Palopegteriparatid-Arm überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auftraten, die nicht zu einem Behandlungsabbruch</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>führten. In der Gesamtschau der UE zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Placebo-Arm. Zudem zeigte sich im Rahmen der Langzeittherapie über 104 Wochen keine Veränderung des guten Verträglichkeitsprofil von Palopegteriparatid [25]. Darüber hinaus führte die Therapie mit Palopegteriparatid zu einer statistisch signifikanten Verringerung von Hypokalzämiefällen gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit der konventionellen Therapie.</p> <p>Anhand der im Dossier dargestellten Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus der Studie PaTHway, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, zeigt sich, dass durch Palopegteriparatid die normale PTH-Achse wieder hergestellt werden kann, was sich in der Aufrechterhaltung normaler Kalziumspiegel und der Wiederherstellung der endogenen Produktion von aktiven Vitamin D zeigt. Durch eine Therapie mit Palopegteriparatid werden normalisierte Serumkalziumspiegel und eine Reduktion der Kalziumausscheidung mit dem Urin innerhalb des Normbereichs erreicht, wodurch im Vergleich zu einer konventionellen Therapie, von einer Reduktion der schwerwiegenden, therapiebedingten Komplikationen ausgegangen werden kann. Insgesamt stellt sich somit für die Patienten eine Verringerung der</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomlast, sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität ein. Palopegteriparatid übernimmt durch seine bioäquivalente Wirkung zum endogenen PTH die Funktion des fehlenden Hormons, so dass die physiologische Funktion des Körpers ermöglicht wird. Indem es als Hormonersatztherapie effizient die Ursachen des Hypoparathyreoidismus behebt und die normale PTH-Achse wiederherstellt, stellt Palopegteriparatid somit eine einzigartige, relevante Therapieoption für Patienten dar, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist. Aus den genannten Gründen liegt aus Sicht von Ascendis ein eindeutiger Zusatznutzen von Palopegteriparatid vor, der aber aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber Natpar als nicht quantifizierbar eingestuft werden muss.</p>	
<p>S. II.8 f.; Z. 23 ff.</p>	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 1754:</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden erläutert.</i></p> <p><i>Zu Schritt 2: Personen mit Hypoparathyreoidismus</i></p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Es bleibt unklar, ob durch die Berücksichtigung zusätzlicher Selektionskriterien ggf. weitere Patientinnen und Patienten mit Hypoparathyreoidismus identifiziert worden wären (beispielsweise durch die Erfassung über 1 gesicherten ambulanten Diagnosecode plus 1 Verordnung von PTH).</i></p> <p><i>Zu Schritt 3: Personen mit chronischem Hypoparathyreoidismus</i></p> <p><i>Der pU beruft sich bei der Operationalisierung des chronischen Hypoparathyreoidismus auf die Empfehlungen eines internationalen Expertengremiums [3]. Dieses definiert die Chronizität der Krankheit durch erneute Diagnosestellung nach 6 Monaten allerdings nur für den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Hypoparathyreoidismus durch einen medizinischen Eingriff verursacht wurde. Der lange Verifizierungszeitraum ist notwendig, da sich in einigen Fällen das zerstörte bzw. fehlende Neben-schilddrüsengewebe regenerieren kann und damit der Hypoparathyreoidismus ggf. nur transient ist und wieder abklingt [3]. Der Anteil des postoperativ entstandenen an allen Hypoparathyreoidismen beträgt bei Erwachsenen ca. 75 % [3]. Eine Alternative zur Operationalisierung der Chronizität bestünde darin, dass mindestens einmal ein Mindestabstand von 2 Quartalen mit Diagnosen für Hypoparathyreoidismus vorliegen muss. Für die übrigen 25 % der Patientinnen</i></p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und Patienten, deren Pathogenese z. B. durch genetische Disposition oder Autoimmunprozesse verursacht wurde, könnte eine Diagnoseverifizierung ggf. schon früher erfolgen. Die vom pU gewählte Operationalisierung führt dann ggf. zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten, deren chronischer Hypoparathyreoidismus z. B. durch Nachweis von Autoantikörpern bereits früher erfolgt ist.</i></p> <p><i>Zu Schritt 5: Personen, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist</i></p> <p><i>Die Annahme des pU, bei Patientinnen und Patienten mit Hypoparathyreoidismus sei keine ausreichende Symptomkontrolle durch eine konventionelle symptombezogene Therapie in Form von Vitamin D-Gaben vorhanden, wenn diese eine durchschnittliche über der DDD liegende Dosierung an Vitamin D-Verordnungen im Jahresverlauf aufweisen, ist mit Unsicherheit behaftet. Es bleibt auch unklar, ob weitere ATC-Codes hätten Berücksichtigung finden können (z. B. ATC A11CC05 für Colecalciferol [6])."</i></p> <p>Stellungnahme Ascendis:</p> <p><u>Zu Schritt 2: Personen mit Hypoparathyreoidismus</u></p> <p>Durch den Einschluss von Patienten mit lediglich einem gesicherten ambulanten Diagnosecode (plus einer Verordnung von PTH) ist nicht</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von einem Einfluss auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auszugehen, da diese Patienten durch die nachfolgende Einschränkung bezüglich der Chronizität des Hypoparathyreoidismus ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Zu Schritt 3: Personen mit chronischem Hypoparathyreoidismus</u></p> <p>Die Hauptursache des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen stellt eine Verletzung der Nebenschilddrüse im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff dar [17, 35]. In der Fachliteratur wird ein Anteil von $\geq 75\%$ berichtet. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie geht sogar von einem Anteil von 90 % der Fälle aus [17, 36]. Davon führen 3 bis 30 % der Eingriffe zu einem chronischen Hypoparathyreoidismus, mit einer Krankheitsdauer von mehr als sechs Monaten [6, 16, 18].</p> <p>Somit ist für einen Großteil der Patienten die Chronizität der Erkrankung mit einer Mindestdauer von sechs Monaten zu definieren. Entsprechend ist die Operationalisierung der Chronizität durch das Kriterium von mindestens drei stationären (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder ambulanten (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) Diagnosen des Hypoparathyreoidismus in drei unterschiedlichen Quartalen im Beobachtungszeitraum als adäquate Näherung zu betrachten.</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu den weiteren Ursachen eines Hypoparathyreoidismus zählen genetische Ursachen, sowie Autoimmun- oder infiltrative Erkrankungen (z. B. Hämochromatose, Thalassämie). Einige Fälle ohne klar definierte Ätiologie oder Assoziationen werden als idiopathisch bezeichnet [16, 17, 37]. Für diesen kleinen Anteil der Patientenpopulation gehen aus der relevanten Literatur jedoch keine allgemein anerkannten Kriterien für die Definition der Chronizität des Hypoparathyreoidismus hervor, sodass für diese Patienten kein abweichender Beobachtungszeitraum in der Krankenkassendatenanalyse herangezogen werden konnte.</p> <p><u>Zu Schritt 5: Personen, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist</u></p> <p>Explizit für Deutschland liegt gegenwärtig keine Leitlinie für die Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen vor. Die europäische Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology; ESE) empfiehlt jedoch primär eine symptomatische Behandlung unter Einsatz von aktiven Vitamin D Analoga (Alfacalcidol oder Calcitriol) in Kombination mit Kalzium-Präparaten. Sofern keine aktiven Vitamin D Analoga zur Verfügung stehen, kann alternativ auch Calciferol, bevorzugt als Cholecalciferol verwendet werden [9, 22]. Im deutschen Versorgungskontext kann von einer flächen-</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deckenden Verfügbarkeit von aktiven Vitamin D Analoga ausgegangen werden. Entsprechend ist eine Behandlung von Patienten mit weiteren Vitamin D Präparaten, wie Cholecalciferol, in einem relevanten Ausmaß unwahrscheinlich. Darüber hinaus handelt es sich hierbei um frei verkäufliche Präparate, deren Verwendung somit nicht verlässlich im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse abbildbar ist.</p> <p>Aus Sicht von Ascendis stellt die mittels Krankenkassendatenanalyse im Dossier durchgeführte Abschätzung der Größe der Patientenspopulation grundlegend ein adäquates Vorgehen dar, bei dem aufgrund der benannten Unsicherheiten eine geringfügige Über- oder Unterschätzung der Größe der Zielpopulation vorliegen kann.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1754. Palopegteriparatid (chronischer Hypoparathyreoidismus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-hydro-omega-methoxy, ether with N-[[[2-[[6-[[1-[3-[[3-(2,3-dihydroxypropoxy)propyl]amino]-3-oxopropyl]-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]thio]hexyl]amino]ethyl]amino]carbonyl]-2-methylalanylteriparatide (2:1) for the treatment of hypoparathyroidism (10.02.2021). 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Yorvipath (palopegteriparatide). Treatment of hypoparathyroidism. EU/3/20/2350. (20.11.2023). 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-110. Palopegteriparatid zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen. 2023.
5. Ascendis Pharma A/S. Studienbericht: TransCon PTH TCP-304. PaTHway Trial: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism. 2022.
6. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-83.
7. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17055.
8. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism - Review of the Literature 2018. *J Rare Disord Diagn Ther.* 2018;4(3:12).
9. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20.
10. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). *Patient.* 2020;13(2):151-62.
11. Clarke BL, Ing S., Khan A., Mannstadt M., McDermott M., Piccolo R., et al. Chronic hypoparathyroidism disease profile from 492 patients in the PARADIGHM™ natural history global registry. Abstract: EP291. 19th European Congress of Endocrinology (20.- 23.05.2017). *Endocrine Abstracts.* 2017;49(EP291).
12. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-47.
13. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, Dahl-Hansen H, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(2):159-68.
14. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(5):623-9.
15. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014;20(7):671-9.

16. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-83.
17. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6):2284-99.
18. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2300-12.
19. Astolfi D, Murphy D., Gulley L., Knoefler A., Park M., Tsao S., et al. The Voices of Hypopara Survey: Journey of Patients Living with Hypoparathyroidism. Poster P-006. ASBMR Annual Meeting (11.-15.09.2020). 2020.
20. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-53.
21. David K, Moyson C, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2019;2019;180(1):71-78.
22. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):R33-R63.
23. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Fachinformation Natpar (PTH[1-84]). Stand: 04/2023. 2023.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Natpar International non-proprietary name: parathyroid hormone (Procedure No. EMEA H/C/003861/0000). 2017.
25. Schwarz P., Rejnmark L., Gosmanova E., Khan A., Makita N., Imanishi Y., et al. Abstract N°: 3858. Sustained Improvement in Renal Function With Palopegteriparatide in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 2-Year Results From the Phase 3 PaTHway Trial. ECE 2024 (Stockholm, 11.-14. Mai 2024). 2024.
26. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2313-24.
27. Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Econ.* 2019;22(11):1141-52.
28. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021;38(8):4246-57.
29. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822-31.
30. Almquist M, Ivarsson K, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018;105(10):1313-8.
31. Rejnmark L., Gosmanova E.O, Khan A.A, Makita N., Imanishi Y., Takeuchi Y., et al. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results From the Phase 3 PaTHway Trial [Accepted manuscript]. 2024.

32. Rambašek M, Ritz E, Rascher W, Kreusser W, Mann JF, Kreye VA, et al. Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol.* 1982;151:619-32.
33. Wang HH, Drugge ED, Yen YC, Blumenthal MR, Pang PK. Effects of synthetic parathyroid hormone on hemodynamics and regional blood flows. *Eur J Pharmacol.* 1984;97(3-4):209-15.
34. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):988-92.
35. Puziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47(2):537-42.
36. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE). Ratgeber für Patient*innen und Angehörige. Hypoparathyreoidismus. Nebenschilddrüsenunterfunktion. 2021.
37. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):417-22.

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Palopegteriparatid / Yorvipath
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend Ascendis) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Palopegteriparatid zur Parathormon (PTH)-Substitutionstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus zur Kenntnis genommen [1, 2].</p> <p>Das IQWiG benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „<i>Parathormon</i>“ (Handelsname Natpar) für Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine Parathormon-Ersatztherapie infrage kommt [1].</p> <p>Takeda vermarktet das Arzneimittel Natpar® (rekombinantes humanes Parathyroidhormon, rhPTH), welches als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus angezeigt ist, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt [3]. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Palopegteriparatid und rhPTH [2, 3]. Gemäß dem 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung für den Wirkstoff Palopegteriparatid.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II. 12, Z. 29	<p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>Die Jahrestherapiekosten für PTH gibt der pU mit 95 124,83 € bis 190 249,66 € an. Diese beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023 unter der Annahme plausibel, dass der Lieferengpass wie vom pU beschrieben für das Präparat mit 100 µg fortbesteht und nur das Präparat mit 50 µg verfügbar ist.</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Die Dosierung von Natpar® (rhPTH) gemäß Fachinformation sieht eine einmal tägliche Gabe unter Auswahl der Wirkstärken 25 µg, 50 µg, 75 µg und 100 µg vor [3]. Der Apothekenverkaufspreis pro Packung Natpar® liegt unabhängig von der jeweiligen Wirkstärke bei 8 077,41 €, was sich bei einer regulären Dosierung unter Normbedingungen zu Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr von 95 033,62 € summiert.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund eines aktuellen Lieferengpasses von Natpar® für die Wirkstärke von 100 µg können Ärzte nach eigenem klinischem Ermessen Patienten, die eine Dosis von 100 µg benötigen, laut Rote Hand Brief auf ein alternatives Dosierungsschema umstellen [4]. Als alternative Dosierungsmöglichkeiten werden entweder die Umstellung von 100 µg auf zwei aufeinander folgende Dosen Natpar® 50 µg oder, falls dies nach dem klinischen Urteil des verordneten Arztes angemessen ist, eine reduzierte Dosierung mit Natpar® 75 µg empfohlen. Nur für diese Patienten, die bisher mit Natpar® 100 µg behandelt worden sind, und nur bei den Patienten, für die der Arzt die Umstellungsvariante auf 2x Natpar® 50 µg wählt, können sich vorübergehend für die Dauer des Lieferengpasses die Jahrestherapiekosten auf 190 249,66 € verdoppeln.</p> <p>Bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten sollten nach Auffassung von Takeda jedoch Ausnahmesituationen wie Lieferengpässe nicht zu berücksichtigen sein, da nicht einschätzbar ist, ob dieser Umstand auch faktisch zu höheren Jahrestherapiekosten pro Patient geführt hat/führen wird und wie viele Patienten dadurch tatsächlich betroffen waren/sind. Demnach sollte die Herleitung der Jahrestherapiekosten den Regelfall betreffen und nach den Dosierungs-</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angaben in der Fachinformation mit den regulär verfügbaren Dosisstärken und Packungsgrößen kalkuliert werden. Die Angabe der Jahrestherapiekosten von Natpar® (rhPTH) als Spanne ist insofern nicht sachgemäß und führt folglich zu einer Überschätzung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Jahrestherapiekosten für PTH gibt der pU mit 95 124,83 € bis 190 249,66 € an. Diese beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023 unter der Annahme plausibel, dass der Lieferengpass wie vom pU beschrieben für das Präparat mit 100 µg fortbesteht und nur das Präparat mit 50 µg verfügbar ist. Es ist jedoch zu beachten, dass regulär für alle Patienten gemäß Fachinformation die Jahrestherapiekosten für PTH unabhängig der Wirkstärke 95 124,83 € betragen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Dossierbewertung A24-04 Palopegteriparatid (chronischer Hypoparathyreoidismus)*. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 2024. **Nr. 1754**.
2. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, *Fachinformation Yorvipath Injektionslösung im Fertigpen [Stand: November 2023]*. 2023.
3. Takeda Pharmaceuticals International AG, *Fachinformation Natpar® [Stand: April 2023]*. 2023.
4. Takeda Pharmaceuticals International AG, *Rote Hand Brief - Natpar (Parathyroidhormon) 100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel für Injektionslösung: voraussichtlicher Lieferengpass ab 1. Juli 2022*. 2022.

5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Palopegteriparatid (Yorvipath)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Palopegteriparatid (Yorvipath) von Ascendis Pharma Endocrinology GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Palopegteriparatid ist eine Parathormon (PTH)-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist. Laut G-BA habe der Hersteller angezeigt, dass ein volles Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise zum Zusatznutzen durchgeführt werden soll. Deshalb legt der G-BA mit Parathyroidhormon eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Laut der Nutzenbewertung entspricht in Deutschland nur Parathormon (Handelsname: Natpar) der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierfür soll, laut einem Rote-Hand-Brief, die Produktion sämtlicher Dosisstärken Ende 2024 weltweit eingestellt werden.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie mit einem Placebo-Vergleich wurde als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

**5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE)
vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla**

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Palopegteriparatid (Yorvipath®)/ IQWiG-Bericht Nr. 1754
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Palopegteriparatid (Yorvipath®) in der Indikation: Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist.</p> <p>Dossierbewertung A24-04</p>	
<p>Der Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene endokrinologische Erkrankung, die als unzureichende oder gänzlich fehlende Produktion von Parathormon (PTH) in den Nebenschilddrüsen und einem konsekutiv niedrigen Serumkalziumspiegel definiert ist ¹. Im überwiegenden Teil der Fälle kommt es durch eine Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen zum Auftreten eines HypoPT, zum Beispiel im Rahmen einer totalen Thyreoidektomie, einer Neck Dissection oder anderer Operationen im Halsbereich ^{1,2}. In ca. 25 Prozent der Fälle wird die Erkrankung dagegen durch entwicklungsbedingte, genetische, autoimmunologische oder metabolische Ursachen hervorgerufen, die entweder die Funktion der Nebenschilddrüsen oder die Wirkung von PTH selbst beeinflussen ^{2,3}. Die klinische Symptomatik kann dabei mild ausfallen und sich auf gelegentliche Parästhesien oder Muskelkrämpfe beschränken, in schweren Fällen können aber sogar Laryngospasmen oder Krampfanfälle auftreten ⁴. Zu den Langzeitkomplikationen zählen eine Nephrokalzinose/Nephrolithiasis mit einhergehender Nierenin-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>suffizienz, Katarakte, kardiale Arrhythmien, ein erhöhtes Infektrisiko sowie eine erhöhte Mortalität ⁴. Neben typischen hypokalzämischen Beschwerden leiden betroffene Patient*innen häufig auch unter neurologischen/neuropsychiatrischen Beschwerden sowie einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität ⁵. Die konventionelle Erstlinientherapie des HypoPT besteht in der Gabe von Kalziumsupplementen und aktiven Vitamin D-Analoga (z.B. Calcitriol, Alfacalcidol), bedarfsadaptiert kommen auch native Vitamin D-Supplemente (z.B. Cholecalciferol), Magnesiumsupplemente oder Thiaziddiuretika zum Einsatz ⁶. Bei unzureichenden Effekten einer konventionellen Therapie oder anhaltenden Beschwerden kann Patient*innen eine Ersatztherapie mit Parathormon angeboten werden ^{6,7}. Diese erfolgte bislang mit der einmal täglichen Gabe von PTH (1-84), wobei seit kurzem auch Substitutionstherapie mit PTH(1-34) (Palopegteriparatid) zur Anwendung bei HypoPT verfügbar ist ^{6,8}</p> <p>Insbesondere bei Patient*innen unter konventioneller Therapie besteht trotz Erreichens der biochemischen Zielwerte aufgrund von schwankenden Serumkalziumspiegeln und fehlender physiologischer Anpassung an Belastungssituationen eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität ^{9,10}. Dahingegen konnten Studien bei Anwendung einer PTH-Ersatztherapie eine Verbesserung der Lebensqualität bei einer gleichzeitigen Stabili-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sierung des Serumkalziums nachweisen ¹¹⁻¹³. Während für die Erfassung der Lebensqualität bei HypoPT bislang eine breite Auswahl an allgemeinen Werkzeugen verwendet wurde, wurden in den letzten Jahren spezifische auf die Krankheit zugeschnittene Fragebögen entworfen. ¹⁴⁻¹⁸. Diesbezüglich wurde von unserer Arbeitsgruppe der „Hypoparathyroidism Patient Questionnaire“ mit 28 Items (HPQ28) entwickelt, der spezifisch für die Evaluierung der Beschwerden bei HypoPT konstruiert und validiert wurde ¹⁶. Es konnte bereits eine korrekte Identifizierung und Quantifizierung typischer Symptome durch die Anwendung des Tests gezeigt werden, zudem bestand eine Korrelation zwischen den Testergebnissen und biochemischen Parametern ¹⁷. Durch die Anwendung des HPQ28 konnte außerdem eine konventionelle Therapie zumindest teilweise mit einer Einschränkung des Wohlbefindens in Zusammenhang gebracht werden, wobei die gemessene Beschwerdelast mit der Supplementationsdosis zunahm ¹⁹.</p>	
<p>Nach Durchsicht der o.g. Nutzenbewertung des Wirkstoffes Palopegteriparatid sehen wir die Notwendigkeit für ein paar ergänzende Anmerkungen aus der Perspektive derer, die sich im Alltag um diese PatientInnen bemühen, insbesondere, was diejenigen Betroffenen angeht, die mit der konventionellen Therapie nicht gut eingestellt sind, die bereits mit rhPTH1-84 (Natpar[®]) behandelt werden und diejenigen, die bereits auf Palopegteriparatid umgestellt sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Unter den in Deutschland zum Zeitpunkt der Dossierbewertung zugelassenen Arzneimitteln entspricht nur Parathormon (1–84), Handelsname Natpar, der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Vergleichstherapie wurden keine entsprechenden Studiendaten vorgelegt. Der G-BA weist bereits darauf hin, dass für das Arzneimittel Natpar am 04.10.2022 ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht wurde. In diesem wird darauf hingewiesen, dass die Produktion sämtlicher Dosisstärken von Natpar Ende 2024 weltweit eingestellt werden soll. Über 2024 hinaus sollen die noch verfügbaren Dosen so lange ausgeliefert werden, bis die Bestände aufgebraucht bzw. abgelaufen sind. Somit wird die Therapie mit Natpar® nach 2024 sowieso für die PatientInnenversorgung nicht mehr zur Verfügung stehen.</p> <p>Viele Betroffene, die die Therapie mit Natpar erhalten haben, waren nach diesem Rote-Hand Brief voller Angst. Sie befürchteten, dass die Hormontherapie nicht mehr zur Verfügung stehen würde und sie</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglicherweise auf die konventionelle Therapie mit aktivem Vitamin D und Calcium umgestellt werden müssten mit katastrophalen Folgen für ihre Gesundheit. Diese großen Ängste führten dazu, dass in Deutschland bereits im Jahr 2023 das Medikament Palopegteriparatid im sogenannten <i>compassionate use</i> Programm zur Verfügung stand und somit einige PatientInnen bereits frühzeitig auf das neue Medikament umgestellt werden konnten. Somit besteht bereits klinische Erfahrung mit den verschiedenen Hormonpräparaten im Vergleich zur konventionellen Therapie an einigen Zentren in Deutschland.</p> <p>Im Rahmen der klinischen Erfahrung ist sowohl die kombinierte Therapie mit Calcium, Cholecalciferol, aktivem Vitamin D und Magnesium als auch die ausschließliche Hormontherapie durchführbar und verträglich. Die Halbwertszeit von 60 Stunden im Vergleich von 3 bis 6 Stunden ermöglicht eine wesentlich stabilere Einstellung ohne Abfälle von Calcium oder starken Calciumschwankungen. Anpassungen bei Stress, Anstrengungen oder Sport müssen mit Calciumpräparaten oder Magnesium weiter erfolgen. Die Medikation wird mit einem Pen mit Sicherheitsnadeln geliefert.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Beginn der Therapie muss der Pen nicht mehr gekühlt werden, was die Logistik und das Reisen oder beruflich unterwegs sein für die Betroffenen sehr erleichtert.</p> <p>Die ersten Daten zeigen eine Verbesserung des Magnesiumhaushaltes, mit Reduktion der Magnesiumausscheidung und damit ansteigenden Magnesiumwerten. Der Magnesiumverlust stellt für einige Betroffene eine ausgeprägte Problematik dar, die mit der Therapie nach 3 Monaten gebessert werden konnte. Weiterhin konnte eine Normalisierung des Knochenumsatzes (nicht gezeigt) und eine Reduktion der Calciumausscheidung im Vergleich zur Therapie mit Natpar® nach 3 Monaten nachgewiesen werden. Die Daten werden auf dem europäischen Kongress für Endokrinologie im Mai vorgestellt.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

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

	Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (abgekürzt DGE) vertreten durch Prof. Dr. Heide Siggelkow und PD Dr. Stephan Scharla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von klinischer Seite ist bei der Verwendung der Medikation mit Palopegteriparatid die Kombination mit allen notwendigen Zusatzmedikamenten nach Leitlinien erforderlich, um eine langsame und individuelle Umstellung zu ermöglichen und eine Anpassung des Calcium und Magnesiumbedarfs bei Stress und sportlichen Aktivitäten zu ermöglichen. Die Kombination mit Cholecalciferol ist die Basis der Aktivierung von aktivem Vitamin D für die Resorption im Magen-Darm-Trakt, da die entsprechende Umwandlung von PTH oder den Hormonersatzpräparaten nur mit ausreichendem 25-OH D3 Spiegeln möglich ist.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- 1 Mannstadt, M. *et al.* Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* **3**, 17055 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>
- 2 Pasiaka, J. L. *et al.* Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **37**, 2586-2601 (2022). <https://doi.org/10.1002/jbmr.4714>
- 3 Clarke, B. L. *et al.* Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **101**, 2284-2299 (2016). <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
- 4 Yao, L. *et al.* Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **37**, 2642-2653 (2022). <https://doi.org/10.1002/jbmr.4673>
- 5 Bilezikian, J. P. Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **105**, 1722-1736 (2020). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113>
- 6 Khan, A. A. *et al.* Management of Hypoparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* (2022). <https://doi.org/10.1002/jbmr.4716>
- 7 Bollerslev, J. *et al.* European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *European journal of endocrinology* **186**, R33-R63 (2022). <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
- 8 Khan, A. A. *et al.* PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **107**, e372-e385 (2022). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577>
- 9 Siggelkow, H. *et al.* Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clinical endocrinology* **92**, 159-168 (2020). <https://doi.org/10.1111/cen.14128>
- 10 Buttner, M., Singer, S. & Taylor, K. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: an updated systematic review. *Endocrine* (2024). <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03807-2>
- 11 Cusano, N. E. *et al.* PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **99**, 3694-3699 (2014). <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2267>
- 12 Cusano, N. E. *et al.* The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **98**, 2356-2361 (2013). <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1239>
- 13 Vokes, T. J. *et al.* Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **103**, 722-731 (2018). <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471>
- 14 Brod, M., Waldman, L. T., Smith, A. & Karpf, D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). *The patient* **13**, 151-162 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40271-019-00388-5>

- 15 Brod, M., Waldman, L. T., Smith, A. & Karpf, D. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact). *Qual Life Res* **30**, 277-291 (2021). <https://doi.org:10.1007/s11136-020-02607-1>
- 16 Wilde, D. *et al.* The HPQ-Development and First Administration of a Questionnaire for Hypoparathyroid Patients. *JBMR plus* **4**, e10245 (2020). <https://doi.org:10.1002/jbm4.10245>
- 17 Wilde, D. *et al.* Quantification of Symptom Load by a Disease-Specific Questionnaire HPQ 28 and Analysis of Associated Biochemical Parameters in Patients With Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR plus* **4**, e10368 (2020). <https://doi.org:10.1002/jbm4.10368>
- 18 Martin, S., Chen, K., Harris, N., Vera-Llonch, M. & Krasner, A. Development of a Patient-Reported Outcome Measure for Chronic Hypoparathyroidism. *Advances in therapy* **36**, 1999-2009 (2019). <https://doi.org:10.1007/s12325-019-00999-2>
- 19 Stamm, B. *et al.* The Influence of Conventional Treatment on Symptoms and Complaints in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR plus* **6**, e10586 (2022). <https://doi.org:10.1002/jbm4.10586>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Palopegteriparatid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Mai 2024

von 10.45 Uhr bis 11.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH**:

Frau Dr. Abel

Frau Dr. Warmbold

Herr Dr. Klisch

Herr Dr. Hagenlocher

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Frau Prof. Dr. Siggelkow

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Montag ist Anhörungstag; wir haben jetzt die zweite Anhörung, und zwar zu Palopegteriparatid, zur Parathormon-Substitutionstherapie eingesetzt. Das ist eine Orphan-Markteinführung, die aber der regulären Bewertung unterworfen wird. Basis des Bewertungsverfahrens ist zum einen das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2024. Zu dieser Dossierbewertung hatten Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ascendis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Ascendis, sind anwesend Frau Dr. Abel, Frau Dr. Warmbold, Herr Dr. Klisch und Herr Hagenlocher. Dann müsste Frau Professor Dr. Siggelkow von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie da sein. Ich habe sie noch nicht gesehen. Sind Sie da, Frau Professor Siggelkow? – Nein. Das ist schade. Vielleicht kommt sie noch. – Herr Dr. Rasch vom vfa ist aber anwesend, zum zweiten Mal heute. Sonst noch jemand, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir vielleicht ein, zwei Fragen an Frau Siggelkow stellen können, wenn sie denn noch kommt, und ansonsten an den pU. Wer macht das für den pU? – Herr Hagenlocher, bitte.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Herr Professor Hecken! Mein Name ist Christoph Hagenlocher. Ich leite den Bereich Marktzugang und Gesundheitspolitik bei der Ascendis Pharma in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Ich freue mich sehr, heute auf die wichtigsten Punkte zu unserem Palopegteriparatid und zum Krankheitsbild chronischer Hypoparathyreoidismus einzugehen. Gleich vorweg: Der Begriff Hypoparathyreoidismus wird in der Fachwelt – sprich: von Ärzten und Patienten – so nicht verwendet. Hier spricht man eher vom Hypopara, was für meinen Redefluss und auch meine Zunge wesentlich angenehmer und einfacher ist. Daher würde ich diese Abkürzung verwenden, wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Super, danke schön. – Darüber hinaus noch kurz die Frage, Herr Professor Hecken, ob es okay ist, wenn sich meine Kolleginnen und Kollegen kurz selber vorstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Gerne

Herr Hagenlocher (Ascendis): Alles klar. – Dann Kristin Abel, bitte.

Frau Abel (Ascendis): Ja, schönen guten Tag! Mein Name ist Kristin Abel von Ascendis Pharma in Dänemark. Ich bin bei Ascendis für die präklinische Entwicklung verantwortlich und war an der Dossiererstellung für Palopegteriparatid beteiligt. Als Auslandsdeutsche freue ich mich besonders, heute hier dabei zu sein, um dieses Produkt, das ja im schönen Heidelberg entstanden ist, hier zu begleiten. – Ich übergebe damit an meine Kollegin Bianca Warmbold.

Frau Warmbold (Ascendis): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Bianca Warmbold, und ich bin seitens Ascendis zuständig für den AMNOG-Prozess und somit auch für das Palopegteriparatid-Dossier. – Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Klisch.

Herr Klisch (Ascendis): Vielen Dank. – Mein Name ist Christopher Klisch, und ich arbeite bei Ascendis Pharma in der medizinischen Abteilung und verantworte dort den Bereich Hypoparathyreoidismus und Palopegteriparatid.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Vielen Dank. – Wie man merkt: Der Begriff Hypoparathyreoidismus ist nicht so einfach auszusprechen; deswegen auch die Abkürzung Hypopara. Dann mache ich jetzt weiter und gehe zunächst auf das Krankheitsbild des chronischen Hypopara ein, auf die aktuellen Therapiemöglichkeiten und danach auf unser Produkt Palopegteriparatid.

Zur Krankheit. Der Hypopara ist eine heterogene endokrine Erkrankung, die durch fehlende und unzureichende Längen an Parathormon verursacht wird und zu niedrigen Kalzium- und erhöhten Phosphatwerten im Blut führt. In der Mehrheit der Fälle tritt ein Hypopara sekundär auf, das heißt, er wird im Laufe des Lebens erworben. Knapp 80 Prozent der Fälle entstehen postoperativ, wenn durch Eingriffe im Halsbereich die Nebenschilddrüsen versehentlich entfernt werden oder ihre Funktion verlieren. Weitere, seltener vorkommende Ursachen sind Autoimmunerkrankungen, familiäre Störungen und idiopathische Ursachen. Die Funktion des Parathormons besteht maßgeblich in der Regulation der Konzentration von Kalzium, Phosphat und Calcitriol im Blut sowie in den Knochen. Dadurch hat Parathormon einen direkten Einfluss auf die Funktion von Nieren, Knochen und vielen anderen Organen, die wichtige physiologische Vorgänge des Körpers aufrechterhalten.

Ein zu niedriger Parathormonspiegel kann negative Auswirkungen auf nahezu alle Organsysteme haben und zahlreiche klinische Symptome hervorrufen. Hier kann ich zum Beispiel von einer Patientin berichten, 21 Jahre alt, die immer wieder Krampfanfälle oder Verkrampfungen hatte und aufgrund des Kalziummangels in diese Pfötchenstellung gekommen ist. Sie hat erzählt, dass das eine extremst unangenehme Situation war, sowohl für sie persönlich als auch für die Beteiligten, weil diese nicht wussten, was sie machen konnten. Das tritt plötzlich, unvorhergesehen auf, kann um die 15 Minuten dauern und ist eine extreme Lebenseinschränkung für diese Patienten.

Ein anderes Beispiel. Ein Patient, 49, erzählte uns, dass er, wenn er sich mit Menschen unterhielt und sie ihm einen Namen nannten, diesen nach zwei Sekunden wieder vergessen hatte. Daraufhin hatte er Angst: Oh Gott, ich bekomme Parkinson! Er hatte sich dann aber wieder besonnen und sich gesagt: Ich habe diese Hypopara-Erkrankung, und es war ein Kalziummangel, der vorgeherrscht hat. Viele Patienten berichten auch über das berühmte Vergessen des Essens. Mit unserem Palopegteriparatid konnte in den Studien sehr schnell eine signifikante Verbesserung hergestellt werden.

Die aktuelle Therapie. Die konventionelle Therapie besteht aktuell oft aus sehr hohen Dosen von oralem Kalzium und aktivem Vitamin D. Eine konventionelle Therapie kann das Risiko von Komorbiditäten im Zusammenhang mit Hypopara erhöhen. Eine erhöhte Kalziumausscheidung im Urin erhöht das Risiko für schwerwiegende, chronische Nierenerkrankungen. Um diese hohen Ausscheidungen zu kompensieren, benötigen diese Patienten bis zu 9 Gramm Kalzium, was wiederum die Einnahme von täglich circa 9 bis 18 Brausetabletten aus diesen Stäbchen bedeutet. Die müssen über den Tag eingenommen werden, und das muss jeden Tag gemacht werden. Dadurch erhöht sich wiederum das Risiko für Gefäßerkrankungen, Verkalkungen, zum Beispiel im Gehirn, den Nieren oder dem Herzen, was mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Patienten, die nicht ausreichend auf die konventionelle Therapie ansprechen oder kontrolliert werden können, sollten darüber hinaus mit einer Parathormon-Substitutionstherapie behandelt werden.

Jetzt kommen wir zu unserem Palopeg. Palopegteriparatid erhielt im November 2023 die Zulassung der Europäischen Kommission und steht seit Markteintritt im Januar 2024 für Patienten mit chronischem Hypopara zur Verfügung. Durch den Einsatz unserer einzigartigen TransCon-Technologie ist es erstmals gelungen, eine physiologische Hormonersatztherapie für Hypopara zu entwickeln. Palopegteriparatid wird einmal täglich verabreicht und ermöglicht durch die verzögerte Freisetzung des aktiven Parathormons einen stabilen Parathormonspiegel innerhalb des physiologischen Bereichs über 24 Stunden. Da Palopegteriparatid in der Wirkung bioäquivalent zum endogenen Parathormon ist, kann somit die eigentliche endokrine Physiologie wiederhergestellt werden, sprich: Es ist wieder wie vor Beginn der Erkrankung.

Ganz konkret bedeutet dies, dass bei Patienten, die mit der konventionellen Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, die Kalziumhomöostase durch Palopegteriparatid so gut wiederhergestellt werden konnte, dass nicht nur die Dosis der konventionellen Therapie drastisch reduziert werden konnte, sondern fast alle Patienten des Palopegteriparatid-Arms sogar auf eine weitere Einnahme von therapeutischen Kalziumdosen und aktivem Vitamin D verzichten konnten. Dies wiederum kann das Risiko langfristiger Verkalkungen und einer damit einhergehenden Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz durch die konventionelle Therapie reduzieren.

Der Einfluss von Palopegteriparatid auf den Kalziumhaushalt und die Nierenfunktion konnte in der Placobo-kontrollierten Phase-III-Studie PaTHway eindrucksvoll gezeigt werden. 80 Prozent der Patienten erzielten unter Palopegteriparatid allein bereits normale Serumkalziumspiegel. Darüber hinaus wurde innerhalb von 26 Wochen eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Nierenfunktion erzielt, sodass Normwerte für die Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin erreicht wurden.

Neueste Daten aus der offenen Verlängerung der Zulassungsstudie zeigen, dass zur Woche 52 bzw. Woche 104 eine weitere, klinisch bedeutsame Verbesserung der Filtrationsrate der Niere, auch eGFR genannt, erreicht wurde. Sogar noch deutlicher war dieser Effekt bei Patienten, deren Nierenfunktion zu Beginn der Studie bereits eingeschränkt war, und auch bei Patienten, die in 26 Wochen in der verblindeten Phase zur offenen Verlängerung von Placebo auf Palopegteriparatid umgestellt wurden.

Damit kann unser Palopegteriparatid tatsächlich ersetzen, was den Patienten fehlt. Es ermöglicht hierbei einen aktiven Parathormonspiegel im physiologischen Bereich über 24 Stunden, eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Nierenfunktion, Unabhängigkeit von konventioneller Therapie bei neun von zehn Patienten mit Serumkalziumwerten im Normalbereich, eine Normalisierung der mittleren Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin und eine Verbesserung der Symptome bei guter Verträglichkeit.

Die Erfüllung dieser relevanten Therapieziele ist ein großer Schritt auf dem Weg zu einer erheblichen Verbesserung des Lebens von Patienten mit chronischem Hypopara. Heute gehen wir den nächsten Schritt gemeinsam, indem wir im Rahmen des AMNOG-Verfahrens über die Nutzenbewertung unseres Medikaments Palopegteriparatid sprechen.

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, Palopegteriparatid ist aufgrund der TransCon-Technologie nicht nur ein sehr innovatives Medikament, sondern bietet den Patienten, die an chronischem Hypopara leiden, eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebenssituation. Dies erreichen wir, indem wir den Patienten zurückgeben, was ihnen fehlt, nämlich die verzögerte Freisetzung des aktiven Parathormons über 24 Stunden, und das alles aus deutscher Forschung in Heidelberg.

Ich freue mich auf den Austausch mit Ihnen. Meine Kolleginnen und ich sind gerne bereit, in einer munteren Diskussion auf Ihre Fragen im Detail einzugehen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Hagenlocher, für diese Einführung. Ich begrüße auch Frau Professor Siggelkow, die zwischenzeitlich unserem Meeting beigetreten ist und auch die Ausführungen gehört hat, in denen Sie, Herr Hagenlocher, die Therapiesituation vor dem Vorhandensein des heute zur Bewertung anstehenden Wirkstoffs beschrieben haben.

Da möchte ich sofort anschließen. Frau Professor Siggelkow, vielleicht können Sie uns einen Einblick geben, wie sich die Behandlung von Erwachsenen mit Chronischem Hypopara vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation darstellt. Herr Hagenlocher hatte eben über die notwendigen hohen Kalziumdosen und die damit verbundenen Implikationen gesprochen, die in der Vergangenheit hier das Therapiegeschehen geprägt haben. Ich bin sehr interessiert, was Sie uns hierzu aus klinischer Sicht noch vertiefend sagen könnten.

Frau Prof. Dr. Siggelkow (DGE): Ja, schönen guten Morgen! Entschuldigung noch mal, dass ich ein bisschen verspätet dazu gekommen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Frau Prof. Dr. Siggelkow (DGE): Also, Patienten mit Hypoparathyreoidismus haben ja das Problem, dass das Parathormon fehlt, das heißt, das normale Vitamin D, das in aktives Vitamin D umgewandelt werden würde, funktioniert nicht. Das aktive Vitamin D ist dafür verantwortlich, dass Kalzium aus dem Darm resorbiert werden kann. Das heißt, wir brauchen immer diese Kombination des aktiven Vitamin D, damit das Kalzium, was man gibt, dann überhaupt auch aus dem Darm resorbiert werden kann, und wir brauchen natürlich eine ausreichende Menge von Kalzium. Jetzt ist es so: Das ist keine Kalziummangelkrankung. Formal könnten die natürlich mit dem Kalzium aus der Ernährung klarkommen. Es ist aber so, dass man das Kalzium normalerweise einfach gibt, damit man überhaupt eine stabile Situation hat.

Jetzt muss man sagen, dass die Therapie in den USA und in Europa etwas unterschiedlich ist. Die Amerikaner geben sehr, sehr viel Kalzium – also immer 3 Gramm zum Beispiel –, um das Phosphat zu senken – dazu komme ich gleich –, während wir lieber versuchen, das aktive Vitamin D ein bisschen höher und das Kalzium ein bisschen niedriger zu dosieren. Denn das, was die Patienten nach Befragung bei uns am meisten belastet, ist eben diese Kalziumeinnahme. Ich weiß nicht, ob Sie schon mal Kalzium eingenommen haben. Es wird nicht so wahnsinnig gut vertragen. Es macht abdominelle Beschwerden, kann auch Durchfälle machen.

Warum dosieren die Amerikaner das Kalzium höher? Wegen des Phosphates. Die Patienten haben das Problem: Das Parathormon sorgt normalerweise dafür, dass das Kalzium ansteigt, aber das Phosphat niedrig ist. Es erhöht die Phosphatausscheidung über die Niere. Das aktive Vitamin D, das wir ja bei der konventionellen Therapie geben, erhöht auch das Kalzium – das ist schon mal super –, aber es erhöht auch das Phosphat. Das heißt: Sie haben insgesamt einen höheren Kalziumwert – super! –, aber leider auch einen höheren Phosphatwert. Und wir wissen aus den ganzen klinischen Untersuchungen der Komplikationen dieser Patienten, dass dieses Phosphat ein Problem darstellt. Deshalb versuchen die Amerikaner, ihnen gleichzeitig zum Essen immer das Kalzium zu geben, weil es das Phosphat bindet, sodass das Phosphat nicht so hoch ist. Deshalb haben diese Patienten halt höhere Kalziumwerte. Also: Diese Kalziumeinnahme stellt für viele Patienten ein Problem dar. Aber wir brauchen das eben zum Teil, um die Therapie so zu gestalten. Das ist die konventionelle Therapie.

Wir haben bei uns aktuell 120 Patienten mit Hypoparathyreoidismus in der Kontrolle, und viele kommen relativ gut mit einer niedrig dosierten Therapie zurecht, muss man sagen. Also, nicht alle haben totale Probleme; einige kommen mit der Therapie ganz gut zurecht. Und wenn man überlegt, warum das wohl so ist, liegt es möglicherweise an der Restsekretion von Parathormon. Einige haben natürlich noch Parathormon – die kommen wahrscheinlich besser zurecht –, und einige haben einfach fast gar nichts mehr. Und das sind oft die, die viele Probleme machen.

Ich weiß nicht: Hilft das schon so ein bisschen, Herr Hecken? Ich kann gerne noch mehr darüber erzählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, danke schön, das hilft schon. Ganz herzlichen Dank. Ich war nur gerade noch stummgeschaltet, weil ich mir noch „Restsekretion vorhanden“ aufgeschrieben hatte. – Wer hat eine Frage aus dem Kreis der Patientenvertreter, des IQWiG oder der Bänke? – Keiner?

Frau Prof. Dr. Siggelkow (DGE): Ich kann auch gern so noch etwas erzählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Telschow hat sich gemeldet und dann Frau Sieger. Danach sind Sie wieder dran, Frau Professor Siggelkow. Ich nehme an, die Frage geht sowieso an Sie. – Herr Telschow, KBV.

Herr Telschow (KBV): Ja, vielen Dank. Genau, die Frage geht an Frau Siggelkow. – Wir haben ja das Parathormon auch verfügbar als Substitutionshormon, was ja jetzt mit dem Natpar wahrscheinlich demnächst aus dem Handel gehen wird, wenn man den Rote-Hand-Brief dazu sieht. Wie ist denn nach Ihrer Einschätzung der Stellenwert des neuen Wirkstoffs im Vergleich zu dem Parathormon einzuschätzen? Gibt es da schon erste klinische Erfahrungen mit dem Palopepteriparatid?

Frau Prof. Dr. Siggelkow (DGE): Vielen Dank für die schöne Frage. Das ist eine sehr gute Frage. – Damit alle wissen, wie das einzuschätzen ist: Von unseren 120 Patienten haben wir ungefähr 24 Patienten auf Natpar, also auf dieses alte Präparat, eingestellt. Das liegt daran, dass wir, weil ich ein bisschen spezialisiert bin auf diesen Bereich, Patienten aus ganz Deutschland betreuen. Also, das ist jetzt nicht das normale Umfeld von 150 Kilometern, sondern das sind Patienten aus ganz Deutschland, weil das oft sehr komplizierte Patienten sind, die am Magen-Darm-Trakt operiert sind, die Adipositas-Operationen oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen haben. Die haben immer irgendwelche anderen Zusatzerkrankungen, die das dann kompliziert machen. Das heißt: Weil ich Sorge hatte, alle diese Patienten innerhalb eines Jahres umstellen zu müssen, haben wir uns schon für das Compassionate-Use-Programm beworben und haben jetzt schon über 15 Patienten auf das neue Präparat umgestellt.

Was kann ich schon sagen? Ich habe ja nicht an den Studien teilgenommen, aber aus der Erfahrung, die wir jetzt haben, kann ich sagen: Für die Patienten ist es – das ist vielleicht banal – einfach ein großer Vorteil, dass es nicht gekühlt werden muss, wenn es gebraucht wird. Das ist unfassbar viel einfacher. Was noch viel einfacher ist, ist, dass die Umstellung besser wird. Sie wissen, Natpar hat eine Halbwertszeit von drei Stunden. Das war zwar zugelassen für einmal am Tag, aber natürlich sind viele mit dieser Gabe einmal am Tag gar nicht gut hingekommen, weil sie dann über Nacht Probleme hatten. Das heißt, die Einstellung musste dann sehr kompliziert erfolgen. Auch die Umstellung war sehr kompliziert. Dadurch, dass das Palopepteriparatid die maximale Wirkung nach sieben Tagen erreicht und eine Halbwertszeit von 60 Stunden hat, ist es sehr viel einfacher zu applizieren. Man kann nicht nachapplizieren, man muss es halt wirklich nur einmal applizieren. Es ist einfach so: Es wird eine relativ stabile Situation erreicht, und diese stabile Situation merken die Betroffenen auch.

Ein Teil der großen Beschwerdelast sind wahrscheinlich auch diese schwankenden Kalziumwerte, die im Verlauf des Tages auftreten, wovon sie abhängig sind. Durch die

lange Halbwertszeit ist es jetzt sehr viel konstanter. Ein Teil der Beschwerden wird dadurch auch deutlich besser. Und man muss sagen: Die Einstellung ist insgesamt einfacher. Die Zahl der Kontrollen wird insgesamt sicher nicht so hoch sein wie bei der Umstellung von Natpar.

Wir haben natürlich auch Daten dazu. Wir haben relativ gut dokumentiert, was sich verändert. Ich kann schon definitiv sagen: Was sich an den Laborwerten verändert hat, ist auf jeden Fall der Magnesiumstoffwechsel. Mir war gar nicht so klar, dass Parathormon so einen extremen Effekt auf die Magnesiumausscheidung hat. Das ist zwar auch publiziert, aber ein Teil der Betroffenen hat auch einen relativ starken Magnesiumverlust. Durch den Mangel an Parathormon ist der Magnesiumbedarf sehr hoch. Was man sieht, ist: Die Magnesiumausscheidung nimmt ab und auch der Magnesiumbedarf. Auch der Serumspiegel steigt an. Wir haben doch einige Patienten, bei denen wir regelmäßig Magnesiuminfusionen machen müssen, weil sie durch Magen- oder Darmoperationen nicht mehr ausreichend Magnesium aufnehmen. Also, da sieht man auch schon Veränderungen bei den Laborwerten. Und die Kalziumausscheidung im Urin – das sehen wir auch schon nach drei Monaten – geht natürlich runter.

Im Vergleich zu Natpar – es wird ja Ende des Jahres nicht mehr verfügbar sein – sieht man, dass sich durch die Umstellung auf Palopepteriparatid auch metabolisch noch deutlich etwas verbessert. Das muss man einfach so sagen. Auch die Anwendung ist ein bisschen angenehmer; das kann man so sagen. Zu dieser Sicherheitsnadel, die dafür zur Verfügung steht, sagen einige, dass sie sie im Vergleich zu den anderen Nadeln gar nicht merken. Das wird auch als relativ angenehm empfunden. – Das als erste Rückmeldung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Siggelkow. – Herr Telschow, Frage beantwortet?

Herr Telschow (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich weitergeben an Frau Sieger von der Patientenvertretung. – Bitte schön, Frau Sieger.

Frau Sieger (PatV): Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal unterstreichen, was Frau Professor Siggelkow gesagt hat. Mit der Standardtherapie kommen tatsächlich viele von uns einigermaßen klar. Es ist aber andererseits ein Eiertanz, weil man das Kalzium ständig am unteren Normrand einstellen muss, damit es nicht zu viel Kalziumausscheidung im Urin gibt. Dadurch sind zum Beispiel Hyperventilationssituationen schnell da. Es ist nicht ganz einfach. Dann muss man sich unter Umständen phosphatarm ernähren. Unser Bundesverband hat dazu eine Broschüre herausgebracht, um das Problem ein bisschen zu erklären und zu unterstützen.

Das erhöhte Phosphat kann auch ein ganz lästiges Problem sein. Insbesondere die Kalziumpräparate sind bei der Standardtherapie ein Problem, was meines Erachtens oft noch unterschätzt wird. Wie gesagt – auch Professor Siggelkow sagte es –: Nehmen Sie mal morgens und abends eine Kalziumbrause, aber nicht nur eine Woche, sondern Ihr Leben lang. Das Angebot an Kalziumpräparaten ist leider auch nicht so, wie wir es gerne hätten, nämlich niedrig dosiert. Auch die verschiedenen Kalziumverbindungen kommen, was die Verträglichkeit angeht, sehr verschieden bei den Patienten an.

Nur als kleiner Hinweis, wie groß das Problem ist: Ich mache jetzt seit 20 Jahren die Arbeit in der Selbsthilfe. In unserem Internetforum vom Bundesverband Schilddrüsenkrebs – Sie kennen es sicherlich – gab es, solange da gezählt wurde, zum Thema „Probleme mit Kalziumpräparaten bei Hypoparathyreoidismus“ bei meinem letzten Vortrag – das war 2015 in Halle – schon über 50 000 Anfragen. Über 50 000 Patientinnen und Patienten fragten an: Wie mache ich es denn mit diesen blöden Kalziumtabletten? Es ist ein ernsthaftes Problem – Frau Professor Siggelkow sagte es –, dass insbesondere wenn die

Parathormon-Produktion gar nicht mehr oder kaum noch da ist, mit der Standardtherapie nur sehr schwer zu bewältigen ist. Ich weiß auch, dass die Leute, die auf Natpar sind und die unheimlich dankbar waren, dass es Natpar gab, jetzt schon ziemlich in Panik geraten, weil sie wissen, dass sie mit der Standardtherapie nicht zurechtkommen werden. Von daher waren wir sehr froh, als Ascendis jetzt die Zulassung erhielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Anmerkung, Frau Sieger. Weitere Fragen? – Ich sehe, Frau Professor Siggelkow hat noch die Hand oben.

Frau Prof. Dr. Siggelkow (DGE): Genau. – Ich würde sonst auch gerne noch etwas ergänzen, weil ich noch nicht weiß, ob das erwähnt worden ist. Insgesamt muss man natürlich sagen, dass das nach wie vor das einzige Organ ist, das wir nicht mit dem Hormon ersetzen. Das ist natürlich bei Endokrinologen ein Thema. Man muss das einfach noch einmal realisieren. Das betrifft auch das ganze System der Berentung dieser Betroffenen. Ich als Endokrinologe bin damit aufgewachsen: Ach, die kann man doch einstellen, das ist kein Problem. Aber wenn man weiß, dass diese Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierensteine haben, für Niereninsuffizienz, Katarakt, Krampfanfälle, ischämische Herzerkrankungen, Depressionen, Infektionen und dass die Mortalität erhöht ist – das ist in mehreren Metaanalysen nachgewiesen worden – dann muss man diese Patientengruppe einfach viel ernster nehmen, ernster, als auch meine endokrinologischen Kollegen das immer noch gerne tun.

Das ist mir wirklich ganz wichtig. Ich bin natürlich darauf spezialisiert, aber ich kann nur sagen: Diese Patientengruppe ist, was die Beschwerdelast angeht, absolut unterschätzt. Deshalb ist es eine wirklich gute Entwicklung, dass wir diese Möglichkeiten überhaupt zur Verfügung haben für die Patienten, die sehr stark darunter leiden oder gefährdet sind. Das sind nicht alle, aber ein Teil davon schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich noch Frau Brüggmann. Bitte schön.

Frau Brüggmann: Ja, danke schön für die Gelegenheit, dass auch ich mich dazu äußern darf. Als Patientin möchte ich noch mal darauf aufmerksam machen: Im Vergleich zu einer Diabeteserkrankung oder zu sonstigen Erkrankungen, bei denen man den fehlenden Wert selbst zu Hause messen kann, ist das beim Kalzium nicht so. Das heißt, es kommt auch die „Unsicherheit“ – in Anführungsstrichen – hinzu. Man merkt es, wenn man krampft, und man merkt es vor allen Dingen an diesem landläufig so bezeichneten Brain Fog – dass man also irgendwie kopflos durch die Gegend läuft –, wenn der Kalziumspiegel zu niedrig ist. Man kann das einem gesunden Menschen kaum beschreiben, aber es ist wirklich sehr, sehr unangenehm und mindert die Lebensqualität. Also wirklich: Ein bisschen Sport, ein bisschen Gartenarbeit, und – zack! – schon muss man unter Umständen, wenn es dazu noch warm ist, noch eine Kalziumtablette zusätzlich nehmen. Und das Angebot an den verschiedenen Dosierungen von Kalziumtabletten in Deutschland ist tatsächlich sehr überschaubar.

Das nur als kurze Anmerkung. Es ist wirklich ein Segen des Himmels, einmal am Tag eine ungekühlte Spritze nehmen zu können und damit dann ein normaleres Leben zu führen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Brüggmann. Dann bitte weitere Wortmeldungen. – Ich sehe niemanden mehr. Dann würde ich Herrn Hagenlocher noch mal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann könnten wir diese Anhörung beenden. – Herr Hagenlocher, Sie haben das Wort.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank auch an alle Beteiligten für den sehr guten, munteren, kurzen, intensiven Austausch zu den Punkten einfache Applikation unseres Produktes, keine Kühlung, Halbwertszeit von

60 Stunden. Was heute noch mal schön rauskam – Frau Professor Siggelkow hat es erwähnt –, ist die unterschätzte Beschwerdelast, die diese Patienten haben. Das ist uns heute auch noch mal bewusster geworden.

Insgesamt sehen wir: Mit Palopegteriparatid haben wir jetzt eine sehr gut verträgliche und wirksame Therapie parat, die den Betroffenen und ihren Familien eine enorme Lebensverbesserung ermöglicht und die Belastungen durch die bisherigen Therapien signifikant und spürbar senkt. Somit ist Palopegteriparatid eine große Chance – wie ich eben gelernt habe, ein „Segen des Himmels“ – für Menschen, die an chronischem Hypopara leiden, und das alles Made in Germany, Heidelberg. – Vielen Dank an alle Beteiligten für diese stets konstruktive Diskussion. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Ich bedanke mich bei Ihnen, bedanke mich natürlich auch bei unserer Expertin und bei denjenigen, die Fragen und Beiträge geleistet haben. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, in unsere Diskussion einbeziehen.

Damit beende ich diese Anhörung, wünsche denen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Wir machen dann weiter in exakt 15 Minuten. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön und dann bis gleich.

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-110 Palopegteriparatid

Stand: Juli 2023

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

Palopegteriparatid

[zur Behandlung von Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

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

Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für:
- 12. Calciumverbindungen als Monopräparate nur bei Pseudohypo- und Hypoparathyreodismus.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palopegteriparatid	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „Palopegteriparatid ist eine PTH-Ersatztherapie für die Behandlung von Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen.“
Nebenschilddrüsenhormone	
Parathyroid- hormon H05AA03 Natpar®	Natpar ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus angezeigt, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt.
Calcium	
Calciumchlorid B05XA07 Calciumchlorid 5,5% Baxter	Calciummangelzustände, insbesondere bei hypochlorämischer alkalotischer Stoffwechsellage.
Calciumcitrat A12AA13 Calcium DU- Pharma 200 mg Filmtabletten	Zur Vorbeugung eines Calciummangels bei erhöhtem Bedarf. Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose.
Calciumcarbonat A12AA04 Calcium-dura 600 mg Filmtabletten	Zur Vorbeugung eines Calciummangels bei erhöhtem Bedarf bei Erwachsenen. Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Calciumgluconat B05B B01 Calciumgluconat B. Braun 10 % Injektionslösung	Behandlung einer akuten symptomatischen Hypocalcämie.
Calcium (Calcium- D-gluconat – Calciumlactat (2:3) 2 H ₂ O und Calciumcarbonat) A12AA20 Calcium-Sandoz® Forte 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> - zur Vorbeugung eines Calciummangels bei Erwachsenen, wenn eine ausreichende Calciumversorgung mit der Nahrung nicht erreicht wird - Behandlung eines Calciummangels bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen
Vitamin-D und Analoga	
Calcitriol A11CC04 Decostriol®	<p>Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüse)</p> <ul style="list-style-type: none"> - postoperativer Hypoparathyreoidismus - idiopathischer Hypoparathyreoidismus - Pseudohypoparathyreoidismus (zur Sicherung der Diagnose kann die Bestimmung des Parathormons herangezogen werden)
Alfacalcidol A11CC03 Tevacidol®	Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Tevacidol dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.
Dihydrotachysterol ¹ A11CC02	Hypoparathyreoidismus (idiopathisch und postoperativ), Pseudohypoparathyreoidismus.

¹ nicht in Deutschland verfügbar

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Atiten Lösung

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Stand Juli 2023

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-110 (Palopegteriparatid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Autosomal Dominant Hypocalcemia
APS-1	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone Mineral Density
CaSR	Calcium-Sensing Receptor
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
hPTH	Human PTH
HRpQCT	High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography
HypoPT	Hypoparathyroidism
ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PTH	Parathyroid Hormone
rhPTH	Recombinant Human PTH
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur *Hypoparathyreoidismus* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 151 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Edafe O et al., 2019 [1].

Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism

Fragestellung

[...] to assess the effects of calcium, vitamin D and recombinant parathyroid hormone in managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism.

Methodik

Population:

- People who developed hypoparathyroidism following thyroidectomy

Intervention/Komparator:

- Oral calcium or vitamin D supplements versus placebo.
- Oral calcium plus vitamin D versus oral calcium plus placebo.
- Recombinant parathyroid hormone (1-84 or 1-34) plus oral calcium plus vitamin D versus placebo plus oral calcium plus vitamin D.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Health-related quality of life.
- Long-term hypoparathyroidism.
- Adverse events.

Secondary outcomes

- All-cause mortality.
- Occurrence of epilepsy.
- Hypercalcaemia.
- Socioeconomic effects.

Recherche/Suchzeitraum:

- Randomised controlled trials (RCTs) and controlled clinical trials:
 - CENTRAL, MEDLINE, PubMed, Embase as well as ICTRP Search Portal and ClinicalTrials.gov
 - We aimed to identify other potentially eligible trials or ancillary publications by searching the reference lists of included studies, systematic reviews, meta-analyses and health technology assessment reports.
 - The date of the last search for all databases was 17 December 2018 (except Embase, which was last searched on 21 December 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- No study was eligible for inclusion in the systematic review.
- Results of the search:
We screened a total of 1751 records. Twenty-nine full text articles (involving 25 studies) were retrieved following title and abstract screen. None met our inclusion criteria as specified in the protocol. We did not identify any ongoing trials.

Fazit der Autoren

Findings highlighted deficiencies in the current literature in the management of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Randomised controlled trials (RCTs) evaluating the use of calcium, vitamin D and PTH in post-thyroidectomy hypocalcaemia are needed. [...]

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Khan AA et al., 2022 [2].

Management of Hypoparathyroidism

Zielsetzung

[...] an evidence-based approach to the management of Hypoparathyroidism (HypoPT)

Methodik

Methodikernmerkung: Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – unklar: Hintergrund der Autorenschaft nicht identifiziert, Patientenvertretung wurde eingebunden, Ausmaß jedoch unklar;
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht vorliegend: “We acknowledge unrestricted financial support from: Amolyt, Ascendis, Calcilytix and Takeda. They had no input into the planning or design of the project, the conduct of the reviews, evaluation of the data, writing or review of the manuscript, its content, conclusions, or recommendations contained herein.”;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Systematische Suche indirekt durch Bezugnahme auf einen systematischen Review von Yao et al., 2022 [4] und einen Systematic Current Practice Review (von van Uum et al., 2022), systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Rahmen dieser Publikationen beschrieben; Eigenständige systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz im Rahmen der LL sind nur vage beschrieben und mit größeren Unsicherheiten verbunden;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: formale Konsensusprozesse für „Graded Recommendations“ teilweise dargelegt, Unklarheiten (bspw. zu konkreten Abstimmungsprozessen, Empfehlungen bei Dissens, etc.) verbleiben; größere Unklarheiten zu „Ungraded Recommendations“; externes Begutachtungsverfahren nur in Form des Peer Reviews durch das „Journal of Bone and Mineral Research“ ersichtlich;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft teilweise zu: Empfehlungen sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist jedoch nicht direkt ersichtlich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht identifiziert.

Referenzen

van Uum S, Shrayyef M, M’Hiri I, et al. Initial assessment and monitoring of patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic current practice survey. J Bone Miner Res. 2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4698>.

Yao L, Li J, Li M, et al. Parathyroid hormone therapy for managing chronic hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4676>.

Recherche/Suchzeitraum:

Siehe „Methodik: Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz“: „Eigenständige systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz im Rahmen der LL sind nur vage beschrieben und mit größeren Unsicherheiten verbunden.“

- Yao et al., 2022 [4]:

Relying in part on a prior review, we searched Embase, PubMed, and Cochrane CENTRAL from inception to May 2022 using key words hypoparathyroidism, hypocalcemia, hypocal*, hypoPT, parathyroid hormone, PTH, rhPTH, PTH(1–34), teriparatide, PTH(1–84), TransCon PTH, and random*.

LoE/GoR

- Graded recommendations:

Graded recommendations followed a structured process that included framing questions in patient/intervention/comparator/outcome format; conduct of a systematic evidence search and associated summary as described in the previous paragraph; specification of values and preferences; and classifying and presenting recommendations as strong or weak with the corresponding quality of evidence.

➔ LoE: strong or weak with the corresponding quality of evidence

- Ungraded recommendations:

Ungraded recommendations involved none of these structured approaches and are presented as descriptions of the practice of the panelists in managing patients with HypoPT. Ungraded recommendations are presented as “we propose.” The intent was to achieve consensus on all recommendations. There was no provision for voting.

➔ LoE: keine strukturierte Bewertung von Evidenz

Empfehlungen

Graded Recommendations

1. In patients with chronic hypoparathyroidism (HypoPT), the panel suggests conventional therapy as first line therapy rather than administration of parathyroid hormone (PTH) (weak recommendation, low quality evidence).

Comment - When conventional therapy is deemed unsatisfactory the panel considers use of PTH.

Ungraded Recommendations

In patients with HypoPT, the panel proposes:

- 1.1. Treat with calcium and active vitamin D analogue therapy, with a goal to raise serum calcium (albumin adjusted or ionized) into the target range; ie, the lower half of the normal reference range or just below the normal reference range. At this time, it is not clear how to best balance the doses of calcium and active vitamin D analogue therapy.
- 1.2. Alleviate symptomatic hypocalcemia while avoiding hypercalcemia.
- 1.3. Avoid hypercalciuria when titrating calcium and active vitamin D analogue therapy, aiming for low normal plasma calcium levels. The panel proposes achieving a 24-hour urinary calcium level <6.25/7.5 mmol/24 hours (250/300 mg/24 hours) for adult women and men, respectively. Data from the general population has shown a relationship between hypercalciuria and the development of renal stones—such data does not exist in patients with HypoPT; however, panel members infer that hypercalciuria may be associated with a higher risk of renal stones in patients with HypoPT as well and thus seek to avoid hypercalciuria.

- 1.4. Avoid hyperphosphatemia. Panel members prescribe calcium supplements with meals to serve as phosphate binders, implement a low phosphate diet in adults and judiciously use active vitamin D analogue therapy. No data are available on the use of other types of phosphate binders in HypoPT. Hyperphosphatemia may be associated with an increased incidence of ectopic calcification; however, currently there is no evidence of this in HypoPT.
- 1.5. Treat to normalize plasma magnesium levels. Magnesium supplements can be used as tolerated by the patient.
- 1.6. Aim to achieve a 25-hydroxyvitamin D level in the normal reference range.
- 1.7. Consider treating hypercalciuria with thiazide diuretics in conjunction with a low sodium diet with careful monitoring of serum magnesium, potassium, and renal function.
- 1.8. Consider PTH replacement therapy in patients who are not adequately controlled on conventional therapy. Inadequate control is considered to be any one of the following: (i) symptomatic hypocalcemia; (ii) hyperphosphatemia; (iii) renal insufficiency; (iv) hypercalciuria; (v) poor quality of life.
- 1.9. Individuals with poor compliance, malabsorption or who are intolerant of large doses of calcium and active vitamin D may also benefit from PTH therapy.

Methodikernmerkung: Die gesonderten Empfehlungen für Schwangere und Stillende 2.1-2.5 können der Original-LL entnommen werden.

Hintergrund

Conventional Therapy

In addition to a calcium-rich diet, the conventional therapy for patients with HypoPT includes calcium supplementation and active vitamin D analogue therapy (calcitriol, alfacalcidol, or dihydrotachysterol) in varying doses.(1–4) Doses are titrated to obtain serum calcium levels in the lower half or slightly below the reference interval.

Oral calcium preparations contain varying amounts of elemental calcium: calcium carbonate (40% elemental calcium), calcium citrate (21%), calcium gluconate (9%), and calcium lactate (13%). Calcium salts are absorbed well(12,13) and also act as phosphate binders to lower serum phosphorus when given with meals.(13) If calcium carbonate is used, it should be taken with a meal for enhanced absorption. The absorption of calcium in the form of calcium citrate is not affected by food intake.(14)

The limitations of current conventional therapy include a significant pill burden with complicated regimens, fluctuations in serum calcium, and diminished QoL. Active vitamin D increases the absorption of calcium and phosphorus in the small bowel.(15) This increases serum calcium and can also result in increased renal filtered calcium load with further elevations in urinary calcium as well as elevations in serum phosphorus. Hypercalciuria and renal calcification appear to be common complications of long-term conventional therapy. Currently, however, we have not been able to clearly document a correlation between hypercalciuria and the development of kidney stones or renal impairment in patients with HypoPT.(16–18)

It is recommended to monitor serum phosphorus and urine calcium and aim to normalize both of these parameters in patients on conventional therapy.(1,5) This may require reductions in the doses of calcium and active vitamin D.(19) Patients with nonsurgical HypoPT due to an activating mutation in the calcium sensing receptor (ie, autosomal dominant hypocalcemia [ADH]) are more likely to develop hypercalciuria in response to calcium supplements.(20)

PTH Therapy

Replacement therapy with intact recombinant human PTH (1-84) [rhPTH (1-84)] has been approved as an adjunct to conventional therapy by regulatory agencies. In addition, effects of therapy with PTH (1-34) in HypoPT in comparison to conventional therapy has been investigated in several studies in adults and children.

PTH (1-34)

A series of studies by Winer and colleagues(21) demonstrated that synthetic human PTH (1-34) (hPTH) given once or twice daily, maintained eucalcemia, reduced urine calcium excretion, and increased phosphorus excretion. The effects of PTH (1-34) injections on mineral metabolism differed according to the etiology of HypoPT. Winer and colleagues(22,23) reported in an open-label, randomized, crossover trial that twice-daily, compared to once-daily PTH (1-34) injections, maintained serum calcium in the near-normal range over 24 hours and significantly reduced the total daily PTH dose from that required under the once-daily regimen. Synthetic hPTH (1-34) was also safe and effective over a 3-year period in both adults and children.(24,25) Furthermore, children treated with hPTH (1-34) in a 3-year randomized parallel trial maintained normal linear growth, weight gain, and renal function with no difference in lumbar spine and whole-body bone mineral density (BMD) Z-scores compared to children receiving conventional therapy. PTH was associated with elevated bone turnover markers compared to conventional therapy.(24,25) Over 10 years, Winer and colleagues(26) reported that children with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) or ADH1 treated with PTH (1-34) injections had normal height velocity and bone mineral accretion velocities. The baseline evaluation of nonsurgical HypoPT patients receiving calcitriol and calcium revealed a high prevalence of renal insufficiency or renal calcification.(25–27) There was no change in creatinine clearance for the study duration in the long-term studies of the effects of treatment with hPTH.(25,26) Synthetic hPTH (1-34) has been associated, in one study, with hypocitraturia, a risk factor for renal calcification.(28)

A more physiologic approach, by Winer and colleagues,(29,30) involves continuous delivery of hPTH (1-34) by subcutaneous infusion pump. In a randomized cross-over study comparing hPTH (1-34) delivered by an infusion pump vs twice-daily injections, patients receiving continuous pump delivery manifested normalization of serum calcium with less fluctuation in serum calcium, phosphorus, and magnesium and reduced urine calcium with normalization of bone turnover markers. Daily dose of hPTH (1-34) and magnesium requirements were also significantly reduced with infusion pump delivery of hPTH in comparison to twice daily hPTH (1-34) injections.

Although synthetic hPTH (1-34) is not clinically available, these findings have been replicated with the clinically available recombinant human PTH (1-34) (rhPTH) in adults,(31) children,(32–36) and in infants with refractory, life-threatening HypoPT.(37–39)

PTH (1-84)

Full-length rhPTH (1-84) has been evaluated in placebo controlled and open-label studies.(40–43) The REPLACE study was a 24-week, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study conducted in 134 patients randomized to rhPTH (1-84) or placebo. The primary end point ($\geq 50\%$ reduction in calcium and calcitriol doses with maintenance of normal serum calcium) was met in 53% of patients receiving rhPTH (1-84) versus 2% of patients receiving placebo.(41) The decreased need for calcium and active vitamin D supplementation was also observed in both the dose-adjusted(40) (Columbia University) and fixed dose (100 $\mu\text{g}/\text{day}$, Aarhus University)(42) studies. In the randomized controlled trials (RCTs) of rhPTH (1-84), there was no statistically significant difference in urinary calcium excretion between rhPTH and conventional therapy(41,42); however, in the open-label extension of REPLACE, mean urinary calcium level declined into the normal range,(43) similar to what was seen in an 8-year open-label study.(40) Serum phosphorus and the calcium/ phosphorus product decreased in the REPLACE and extension study,(5,6,41,43) findings not replicated in the fixed-dose or adjusted-dose studies.(40,42)

Renal function was found to be stable in the rhPTH (1-84) studies.(40–43) Despite normalization of urine calcium, renal calcifications were not eliminated as nephrolithiasis was still reported in the REPLACE extension study(43) and in the Columbia University study,(40) possibly due to hypocitraturia, but this was not assessed. Hypercalcemia, at various times during the studies, has been observed: 18% in the REPLACE study,(41) 34% in the fixed-dose study,(7,42) and 30% in the Columbia University studies.(40,44) Hypocalcemia was also observed in the RCTs: 38% in the study drug arm versus 23% in placebo in the REPLACE study,(41) 29% in the PTH arm and 53% in the placebo arm in the Aarhus University study,(42) and 13%, with one hospitalization, in the Columbia University study.(8,40)

Effects on bone turnover markers, bone density, and dynamic and structural changes at the tissue level with rhPTH (1-84) are similar to the effects seen with PTH (1-34).(29,30,32) In general, there is an initial marked increase in bone turnover markers, which subsequently decreases and plateaus with long-term treatment. The new steady state is higher than baseline but within the normal reference range. Bone density is in general stable but with decreases observed at the 1/3 radial site. By dynamic histomorphometry as evaluated by bone biopsy, and by high resolution peripheral quantitative computed

tomography (HRpQCT)(9,45) an increase in cortical porosity has been observed.(42–44) The clinical implications of increased cortical porosity are not known, and fracture data are not available.

In the United States, rhPTH (1-84) was approved in 2015 as a once daily subcutaneous administration as an adjunctive treatment for adults with HypoPT not well controlled on conventional therapy.(46) Notably, after discussions with the US Food and Drug Administration, rhPTH was recalled in the United States in September 2019. This was reported to be due to an issue related to rubber particulates originating from the rubber septum of the cartridge.(47) In Europe, rhPTH (1-84) has not been recalled and is approved as add-on therapy to treatment with calcium and active vitamin D supplements when these treatments have been inadequate in the care of HypoPT.

PTH Therapy in Comparison to Conventional Therapy

A systematic review and meta-analysis of the literature from inception to May 2022 was conducted to evaluate the benefits and harms of PTH therapy in comparison to conventional therapy in managing patients with chronic HypoPT.(6) Seven studies met the eligibility criteria listed in Table 2 [siehe Original-LL]. The studies were small, however, and did not report on the eight complications identified as being associated with HypoPT. The studies demonstrate that PTH therapy may enable a larger number of patients to reduce the dose of calcium and active vitamin D by 50% or more. Reductions in serum phosphorus and increases in episodes of hypercalcemia were found to be statistically significant effects of PTH therapy in comparison to conventional therapy. PTH therapy was associated with an increase in bone remodeling reflected by an increase in the biomarkers alkaline phosphatase, osteocalcin, and urine pyridinoline. Serious adverse effects were very infrequent. In the meta-analysis PTH therapy was associated with small improvements in QoL and reduction in pill burden.(6) Because the studies had a very small sample size it was not possible to appreciate the benefits and risks of PTH therapy on patient important outcomes Tables 2 and 3 [siehe Original-LL].

Although studies with PTH (1-34) did not report improvements in QoL(23,29,48) drug efficacy is likely to be affected by the dose and mode of administration as well as the half life of the PTH molecule. Studies with PTH (1-84) therapy demonstrated significant improvements in QoL(49) and this was also observed with the TransCon PTH molecule which has a 60-hour half-life and is currently in phase 3 trials.(50)

Patient Perspective

Members of The HypoPARathyroidism Association, Inc. believe that a single treatment strategy may not be ideal for all patients. Each patient with HypoPT has different symptoms and complications. Patients think of each person like a snowflake; no two are alike. Many patients feel that conventional therapy keeps them alive, but with poor QoL and at the cost of long-term consequences, including advanced renal disease. Patients often report that their doctors do not understand how to diagnose and treat HypoPT, and frequently minimize or dismiss their symptoms. Great hope was raised when PTH (1-84) was approved, and while it was not ideal for all patients it was progress. Treatment options that will address the underlying cause of HypoPT and improve QoL are needed. The HypoPARathyroidism Association fully supports the plan of the task force to improve treatment and quality and continuity of care for patients with HypoPT globally.

Referenzen

1. Khan AA, Koch CA, van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and international consensus. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):P1-P22. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609>.
2. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-2283. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>.
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>.
5. van Uum S, Shrayyef M, M'Hiri I, et al. Initial assessment and monitoring of patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic current practice survey. *J Bone Miner Res.* 2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4698>.
6. Yao L, Li J, Li M, et al. Parathyroid hormone therapy for managing chronic hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4676>.

8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>.
12. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med.* 1987;317(9):532-536. Accepted. <https://doi.org/10.1056/NEJM198708273170903>.
13. Schiller LR, Ana CAS, Sheikh MS, Emmett M, Fordtran JS. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med.* 1989;320(17):1110-1113. Accepted. <https://doi.org/10.1056/NEJM198904273201703>.
14. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CYC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988;3(3):253-258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
15. Stamp TCB. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin.* 1981;7(5):316-336. <https://doi.org/10.1185/03007998109114276>.
16. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2): 297-316. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09613-1>.
17. Ridder LO, Harsløf T, Sikjær T, Underbjerg L, Rejnmark L. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol.* 2021;95(2):286-294. <https://doi.org/10.1111/cen.14470>.
18. Ketteler M, Chen K, Gosmanova EO, et al. Risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2021;38(4):1946-1957. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01649-2>.
19. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R v, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17055. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>.
20. Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calciumsensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(6):760-765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x>.
21. Winer KK, Ye S, Ferré EMN, et al. Therapy with PTH 1-34 or calcitriol and calcium in diverse etiologies of hypoparathyroidism over 27 years at a single tertiary care center. *Bone.* 2021;149:115977. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115977>.
- 27 years at a single tertiary care center. *Bone.* 2021;149:115977. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115977>.
22. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GBJ. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(10):3480-3486. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5185>.
23. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz BJ, Cutler GBJ. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3389-3395. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2552>.
24. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GBJ. Longterm treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2680-2688. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2464>.
25. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4214-4220. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736>.
26. Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-term parathyroid hormone 1-34 replacement therapy in children with hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2018;203:391-399.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.010>.
27. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GBJ. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA.* 1996;276(8):631-636.
28. Gafni RI, Langman CB, Guthrie LC, et al. Hypocitraturia is an untoward side effect of synthetic human parathyroid hormone (hPTH) 1-34 therapy in hypoparathyroidism that may increase renal morbidity. *J Bone Miner Res.* 2018;33(10):1741-1747. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3480>.
29. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):391-399. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1908>.

30. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GBJ. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014;165(3):556-563.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.060>.
31. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):271-280. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555>.
32. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougnères P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3308-3312. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1359>.
37. Cho YH, Tchan M, Roy B, et al. Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2012; 160(2):345-348. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.022>.
38. Newfield RS. Recombinant PTH for initial management of neonatal hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1687-1688. <https://doi.org/10.1056/NEJMc063043>.
39. Mishra PE, Schwartz BL, Sarafoglou K, Hook K, Kim Y, Petryk A. Shortterm PTH(1-34) therapy in children to correct severe hypocalcemia and hyperphosphatemia due to hypoparathyroidism: two case studies. *Case Rep Endocrinol.* 2016;2016:1-4. <https://doi.org/10.1155/2016/6838626>.
40. Tay YKD, Tabacco G, Cusano NE, et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5601-5610. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00893>.
41. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-283. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2).
42. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2358-2370. <https://doi.org/10.1002/jbmr.470>.
43. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(11):5136-5147. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01010>.
44. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2742-2750. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135>.
45. Cusano NE, Rubin MR, Williams JM, et al. Changes in skeletal microstructure through four continuous years of rhPTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2020;35(7):1274-1281. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4005>.
46. US FDA. Natpara package insert. 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm435518.htm>.
47. Takeda. Takeda Issues US Recall of NATPARA® (parathyroid hormone) for Injection Due to the Potential for Rubber Particulate. 2020. <https://www.takeda.com/en-us/newsroom/news-releases/2019/takeda-issues-us-recall-of-natpara-parathyroid-hormone-forinjection-due-to-the-potential-for-rubber-articulate/>.
48. Roszko KL, Hu TY, Guthrie LC, et al. PTH 1-34 replacement therapy has minimal effect on quality of life in patients with hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(1):68-77. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4452>.
49. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, et al. Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):722-731. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471>.
50. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with transCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 paTHway trial. *J Bone Miner Res.* 2022. (In press).

Khan AA et al., 2019 [3].

Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus

Zielsetzung

To provide practice recommendations for the diagnosis and management of hypoparathyroidism in adults.

Methodik

Methodikernmerkung: Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – teilweise dargelegt: Arbeitsgruppe bestehend aus Expertinnen und Experten zur Nebenschilddrüse sowie Allgemeinen Endokrinologinnen und Endokrinologen; Einbindung von Patientinnen und Patienten nicht identifiziert;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit scheint dargelegt: “Funding was received from Canadian Endocrine Update [Organisation nicht identifiziert], McMaster University and Western University for the completion of the literature review – 2018.”;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt: Es bestehen relevante Unsicherheiten, insbesondere zum Entstehungsprozess von Empfehlungen. Es wurde einzig folgende Information identifiziert: The key questions, results of the literature review and practice recommendations were presented at the Endocrine Society annual meeting in March 2018 in a symposium session entitled ‘2018 Parathyroid Summit: A Focus on Hypoparathyroidism.’ The session included time for attendee feedback, which was incorporated into the current manuscript.”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft nur teilweise zu: Empfehlungen der Leitlinie wurden nicht bewertet;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht identifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

We searched PubMed, MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases from January 2000 to March 2018 using keywords ‘hypoparathyroidism, diagnosis, treatment, calcium, PTH, calcidiol, calcitriol, hydrochlorothiazide and pregnancy’.

LoE

Table 2 Quality assessment criteria (1).

Study design	Quality of evidence	Lower if	Higher if
Randomized trial	High	Risk of bias (-1) Serious (-2) Very serious	Large effect (+1) Large (+2) Very large
	Moderate	Inconsistency (-1) Serious (-2) Very serious	Dose response (+1) Evidence of a gradient
Observational study	Low	Indirectness (-1) Serious (-2) Very serious	All plausible confounding (+1) Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision (-1) Serious (-2) Very serious Publication bias (-1) Likely (-2) Very likely	(+1) Would suggest a spurious effect when results show no effect

GoR

Nicht vorliegend.

Empfehlungen

2. Management of hypoparathyroidism – avoiding complications of treatment

(a) Are long-term complications a real problem?

Long-term complications include renal impairment, renal stones, nephrocalcinosis as well as cataracts and calcification of the basal ganglia and other regions of the brain (5). Several retrospective studies have shown that long-term complications of hypoparathyroidism are commonly seen. A large cohort study determined the rate of complications in 120 patients with permanent hypoparathyroidism with a mean follow-up of 7.4 years (75). While serum calcium levels were maintained within a calcium range of 7.5–9.5 mg/dL (1.9–2.4 mmol/L) for an average of 86% of the time, the 24-h urinary calcium analysis in 53 patients showed that 38% had a least one measurement with hypercalciuria (>300 mg/day). Renal imaging in 54 patients showed renal calcification was present in 31% of the patient population. Compared with age-appropriate historical controls from NHANES, the rates of chronic kidney disease stage 3 or higher were 2- to 17-fold greater in those with hypoparathyroidism. These data have been recently confirmed in another series of 90 patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism (6).

In a large case–control study from a national registry in Denmark, the hazard ratio (HR) for developing kidney stones and renal insufficiency in patients with postsurgical hypoparathyroidism was 4.8 and 3.1, respectively (78). In another Danish case–control study, the HR in patients with nonsurgical hypoparathyroidism for developing renal insufficiency was 6.0 (79).

Cataracts have been reported in approximately 50% of patients with chronic hypoparathyroidism in case series (80, 81). In the case–control studies from Denmark, the risk of cataracts was increased in patients with nonsurgical hypoparathyroidism (HR 4.32) (79), but not in patients with post-surgical hypoparathyroidism (78).

Intracranial calcifications, in particular in the basal ganglia, can develop in patients with hypoparathyroidism (75, 82). The exact cause is not known, however, elevated serum phosphate levels or an elevated calcium-phosphate product are thought to be a contributing factor. The clinical significance of basal ganglia calcifications is unclear; symptoms of Parkinsonism and dystonia have also been described in some cases (82).

Serum phosphate and the calcium-phosphate product should be maintained in the normal reference range (i.e. less than 55 mg²/dL² (4.4 mmol² L²)) as they are thought to contribute to extraskeletal calcifications and other complications when elevated (73, 83, 84). This does however require further prospective evaluation. If serum phosphate levels are high, calcium supplements can be increased and should be given with meals as they are excellent phosphate binders. The calcium-phosphate product may not correlate with basal ganglia calcification and this requires further prospective evaluation as well as other measures including serum phosphate and the 24-h urine calcium, which may be of value in predicting the presence of extraskeletal calcification (85). The dose of the active vitamin D can also be reassessed as 1,25(OH)₂ increases intestinal calcium absorption as well as phosphorus absorption. Dietary modification with a low phosphate diet (low intake of meat, eggs, cola and dairy) may be implemented as needed on an individual basis. A low-salt diet is also helpful as it lowers renal calcium losses.

Key points:

In hypoparathyroidism, long-term renal complications and extraskeletal calcification are commonly seen and may be reduced by lowering urine calcium excretion, serum phosphorus and the calcium-phosphate product.

Quality of evidence: very low.

(b) How should acute hypocalcemia be managed?

Depending on the rate of onset, biochemical severity and clinical symptoms, acute hypocalcemia may require management in hospital with intravenous calcium. Calcium gluconate is the preferred salt to be administered intravenously as it is less irritating to the veins than calcium chloride. A bolus of 1–2 g of 10% calcium gluconate (corresponding to 90–180 mg of elemental calcium) in 50 mL of 5% dextrose may be administered over 20 min followed by a continuous infusion of intravenous calcium with 1–3 mg/kg/h of elemental calcium administered as calcium gluconate. During the calcium bolus and infusion continuous cardiac monitoring is advised. Oral calcium supplements and active vitamin D are also initiated (83, 86). Hypomagnesemia should be corrected (83) and vitamin D levels should be normalized (2, 3). Low serum magnesium leads to further suppression of PTH synthesis and secretion (87). This paradoxical inhibition of the parathyroid involves intracellular signaling pathways of the CaSR with an increase in the activity of

inhibitory G alpha subunits (57). Hypomagnesemia also results in a resistance to the effects of PTH in the tissues. PTH induced bone resorption is impaired in hypomagnesemia (88, 89, 90). Intracellular Mg²⁺ is a cofactor of adenylate cyclase and decreases in intracellular ionized Mg²⁺ lead to resistance to PTH (91, 92, 93). Hypocalcemia combined with magnesium deficiency is resistant to treatment with Ca²⁺ or vitamin D, but rapidly responds to Mg²⁺ supplementation.

There are very little data (largely from case reports) regarding the possible use of rhPTH (1–84) in the management of acute hypocalcemia (94, 95, 96). Hypoparathyroidism is associated with impaired hydroxylation of 25 hydroxyvitamin D in the kidney as PTH stimulates the formation of 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol) (97). Therefore, individuals with hypoparathyroidism have a deficiency of both PTH as well as calcitriol. Active vitamin D metabolites are necessary to correct the hypocalcemia and enhance the intestinal absorption of both calcium and phosphate. Calcitriol can be initiated with doses of 0.25 µg twice daily and gradually titrated upward to a dose of 2.0 µg BID if necessary (2). Occasionally higher doses may be necessary. The half-life of calcitriol is 5–8 h and the dose can be increased in 48–72 h. Alfacalcidol (1α(OH) D₃) can also be used in doses of 0.5–4 µg once daily; however, it has a longer time to offset of action (5–7 days) and is not as potent as calcitriol (98, 99). Close titration is required to avoid hypercalciuria and hypercalcemia which may contribute to the long-term complications of renal and extra skeletal calcification. Parent vitamin D (D₂ or ergocalciferol or D₃ cholecalciferol) is of value to ensure that the 25hydroxyvitamin D levels are in the normal reference range (75 nmol/L or higher) (100).

Key recommendation:

Acute severe hypocalcemia is treated with IV calcium boluses followed by a continuous calcium infusion as well as oral calcium supplements and active vitamin D. Hypomagnesemia must be corrected.

Quality of evidence: low (standard practice).

(c) What are practical strategies to lower urinary calcium?

Reducing the filtered renal load of calcium by decreasing serum calcium is the most effective method to lower urinary calcium in chronic hypoparathyroidism. Thiazide diuretics may also be effective in lowering urinary calcium losses especially when combined with a low-salt diet (101). For individuals with ADH type 1 (ADH 1) and ADH 2, thiazide diuretics may further exacerbate the hypokalemia; therefore, extreme caution must be exercised. Distributing calcium supplements evenly throughout the day can avoid peaks of serum calcium, which may contribute to hypercalciuria. Finally, rhPTH(1–84) replacement therapy may also be considered as discussed below (74).

Key recommendation:

Reduce urinary calcium losses with a low-salt diet and consider hydrochlorothiazide, chlorthalidone or indapamide as tolerated. In the presence of renal complications rhPTH(1–84) may also be considered.

Quality of evidence: low.

Methodikernmerkung: Empfehlungen und Hintergrundinformationen zu Kapitel „3. Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation“ können der Original-LL entnommen werden.

4. rhPTH(1–84) replacement therapy in hypoparathyroidism – when and how to proceed?

A number of key questions arise when considering which patients with chronic hypoparathyroidism should be treated with rhPTH(1–84) replacement therapy. Replacement therapy with rhPTH(1–84) has been approved as an adjunct to conventional therapy by regulatory agencies.

(a) Which criteria confirm that conventional therapy for chronic hypoparathyroidism has failed?

Limitations of conventional therapy with calcium, active vitamin D metabolites and vitamin D include an inability to alleviate the symptoms of hypocalcemia and to improve quality of life. In the absence of PTH, urinary calcium excretion is elevated and contributes to the long-term complications of hypoparathyroidism which include renal insufficiency, nephrocalcinosis as well as nephrolithiasis (153). Guidelines define failure of conventional treatment of chronic hypoparathyroidism as meeting certain

criteria (73, 74): (1) inability to keep serum calcium in the lower half of reference range without symptoms of hypocalcemia, (2) failure to keep serum phosphate within the reference range, (3) inability to keep the calcium-phosphorus product below 55 mg²/ dL² (4.4 mmol² L²), (4) failure to keep serum magnesium within the reference range, (5) inability to keep urinary calcium within the reference range for weight and gender and 6) failure to maintain long-term well-being and QOL.

In addition, compliance with conventional therapy is often poor and is contributed to by the large number of pills required daily as well as gastrointestinal side effects of supplemental calcium.

Key recommendation:

Failure of conventional therapy is confirmed in the presence of poor control of serum calcium, the presence of complications of hypoparathyroidism or the presence of a poor quality of life.

Quality of evidence: low-moderate.

(b) When should rhPTH(1–84) replacement therapy be considered in patients with chronic hypoparathyroidism?

PTH replacement therapy was initially evaluated in hypoparathyroidism with the PTH(1–34) molecule. Subcutaneous twice daily injections of PTH(1–34) maintained mean urine calcium in the normal range, with no difference compared to calcitriol (154, 155), whereas intravenous administration using a pump resulted in a marked decline in mean urine calcium well within the normal range, with a significant difference in comparison to calcitriol (156). More recently, PTH(1–34) in doses of 20 µg BID led to reductions in the dose of calcium and calcitriol required daily and increased serum calcium while lowering serum phosphate (157, 158) [...].

Replacement therapy with PTH(1–84) maintains serum calcium and phosphate levels in the appropriate range, while reducing the daily doses of calcium and active vitamin D metabolites (159, 160). In some patients PTH replacement therapy enables withdrawal of calcium and active vitamin D analogs. The effects on urinary calcium excretion are modest; however, a long-term open-label study suggests a progressive decrease in urinary calcium excretion (161) [...]. Skeletal abnormalities (low turnover status, increased bone mineral density (BMD)) are improved. Bone turnover markers increase within 1 year and subsequently decline to levels that are higher than pretreatment values. BMD increases at the lumbar spine and to a lesser extent at the hip, while there is a progressive decline at the distal 1/3 radius (161). Bone histomorphometry studies have shown reductions in trabecular width and an increase in trabecular number. Intratrabecular tunneling has been demonstrated in about half of the biopsy specimens (161). Cancellous bone matrix mineralization is markedly increased in hypoparathyroid bone compared to normal. rhPTH(1–84) treatment after 1 year is associated with a decrease in the degree of mineralization which returns to the baseline value at year 2 (162). Conversely, the greater heterogeneity detected at 1 year persists (162).

Recently, an increased rate of vertebral fractures has been reported in patients with idiopathic hypoparathyroidism treated with conventional therapy (81). Replacement therapy with rhPTH(1–84) may have positive skeletal effects on bone strength and fracture risk; however, this requires further evaluation [...].

Several studies have shown that quality of life is reduced in patients with hypoparathyroidism (163, 164, 165, 166). Short-term placebo-controlled studies have shown either no effect or modest improvement, whereas a long-term open-label study has shown a benefit in all parameters of the SF-36 scale (163).

PTH replacement therapy is well tolerated and adverse events are mild and transient.

No data are currently available on the potential long-term benefits of rhPTH(1–84) replacement therapy. The FDA has approved rhPTH(1–84) with a 'black box' warning because of an increased risk of osteosarcoma in rats treated with high doses of PTH(1–34); however, an increased rate of osteosarcoma has not been observed in humans despite use in more than a million people (167).

As PTH therapy in hypoparathyroidism has been demonstrated to lower the requirements for calcium and active vitamin D analogs and also lower serum phosphate as well in some studies demonstrated reductions urinary calcium excretion, it has been proposed that PTH replacement be considered in the following circumstances;

1. inadequate control of serum calcium,
2. oral calcium or vitamin D medications required to control serum calcium or symptoms that exceed 2.5 g calcium or >1.5 µg calcitriol per day,

3. hypercalciuria, renal stones, nephrocalcinosis, stone risk or reduced creatinine clearance or eGFR (<60 mL/ min),
4. hyperphosphatemia and/or calcium-phosphate product that exceeds 55 mg² dL² (4.4 mmol² L²) (74).

There are many factors contributing to urine calcium including the filtered calcium load as well as the dose of PTH and frequency of administration of this molecule. Further prospective data will enable refinement of administration with a goal to consistently reduce urine calcium excretion.

PTH replacement may also be of value in individuals who have malabsorption or are intolerant of large doses of oral calcium supplements as well as those who are noncompliant with taking several pills each day. PTH replacement therapy may improve quality of life; however, effects of PTH replacement on quality of life require further study as currently controlled studies have not demonstrated reversal of muscle weakness and fatigue with therapy. Wide fluctuations in serum calcium may occur in certain individuals with hypoparathyroidism particularly following exercise or with intercurrent illness and may result in hospitalization. Overcorrection of hypocalcemia may lead to hypercalcemia and individuals with wide fluctuations in serum calcium require close monitoring ideally with a calcimeter which can provide immediate measures of serum calcium in real time.

Having such devices easily available to patients will enable assessment of serum calcium with the onset of symptoms and allow closer titration of therapy based on current serum calcium. Such close monitoring is expected to revolutionize care for hypoparathyroidism similar to the enhanced care possible for diabetes with the advent of glucometers. Calimeters have been developed and are expected to be released for general use in the near future. The approved indications for PTH replacement therapy may vary depending on the regulatory authorities of each country.

Key recommendation:

rhPTH(1–84) replacement therapy may be considered if the serum calcium is poorly controlled, high doses of calcium or active vitamin D are required, renal complications are present or quality of life is poor or gastrointestinal malabsorption is present.

Quality of evidence: low.

(c) Once rhPTH(1–84) replacement therapy is started, how should therapy be titrated?

The FDA approved starting rhPTH(1–84) at a dose of 50 µg by subcutaneous injection once each day with a concomitant 50% decrease in the dose of active vitamin D metabolites (83, 167). After an appropriate interval of several weeks, the dose may be increased to 75 µg each day, and then 100 µg each day after several more weeks, or reduced to 25 µg each day, as required to meet treatment goals, aiming to discontinue the active vitamin D and reduce calcium supplements to 500 mg daily.

Key recommendation:

rhPTH(1–84) replacement therapy can be initiated at a 50 µg daily dose with close monitoring of serum calcium and phosphate. The dose of rhPTH (1–84) can be gradually titrated upwards or downwards based on the lab profile and the doses of serum calcium and active vitamin D can also be gradually reduced as the dose of the rhPTH(1–84) is gradually increased.

Quality of evidence: low-moderate.

(d) If rhPTH(1–84) replacement therapy is initiated, should it ever be stopped?

This is left to the judgment of the treating physician. rhPTH(1–84) replacement therapy may be stopped if treatment goals cannot be achieved despite appropriate dose adjustment, or patients are unable to tolerate or comply with therapy for any reason. Discontinuation of rhPTH(1–84) requires gradual reductions in the dose over several weeks as abrupt cessation has been associated with hypocalcemia, which may reflect increased bone remodeling favoring formation leading to the hungry bone syndrome (168). While decreasing the rhPTH(1–84) dose treatment with active vitamin D metabolites should be restarted or adjusted, as appropriate.

Key recommendation:

Stop therapy if the treatment goals cannot be achieved despite appropriate dose adjustment or if the patient is unable to tolerate or comply with therapy for any reason.
Quality of evidence: low-moderate.

Referenzen

- 5 Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L & Shoback DM. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3 17055. (<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>)
- 6 Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F & Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic postsurgical hypoparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 57 Qitterer U, Hoffmann M, Friechel M & Lohse M. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits. *Journal of Biological Chemistry* 2001 276 6763–6769. (<https://doi.org/10.1074/jbc.M007727200>)
- 73 Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Van Biesen W & Dekkers OM. European Society of Endocrinology European Journal of Endocrinology Consensus Statement A A Khan and others Diagnosis and management of 180:3 P19 hypoparathyroidism <https://ije.bioscientifica.com> Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European Journal of Endocrinology* 2015 173 G1–G20. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>)
- 74 Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA & Potts JT. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2273–2283. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>)
- 75 Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB & Mannstadt M. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 4507–4514. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>)
- 76 Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, Choyke PL, Hill MC, James R, Yovetich NA, Collins MT & Gafni RI. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 989–994. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2747>)
- 77 Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo CA, Corbo J, Dean AJ, Goldstein RB, Griffey RT, Jay GD et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *New England Journal of Medicine* 2014 371 12. (<https://doi.org/10.1056/NEJMicm1312048>)
- 78 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L & Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 28 2277–2285. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.1979>)
- 79 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L & Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015 30 1738–1744. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>)
- 80 Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W & Allolio B. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *European Journal of Endocrinology* 2002 146 215–222. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1460215>)
- 81 Chawla H, Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Sreenivas V & Goswami R. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 251–258. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-3292>)
- 82 Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A & Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical Endocrinology* 2012 77 200–206. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>)
- 83 Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R & Potts JT. Management of hypoparathyroidism: present and future. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2313–2324. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910>)
- 84 Underbjerg L, Sikjaer T & Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018 33 822–831. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.3368>)
- 85 Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 3045–3053. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>)
- 86 Al-Azem H & Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 26 517–22. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.1101.004>)

- 87 Anast CS, Mohs JM, Kaplan SL & Burns TW. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science* 1972 177 606–608. (<https://doi.org/10.1126/science.177.4049.606>)
- 88 Groenestege WM, Thebault S, Van der Wijst J, Van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, Can De Heuvel LP, Van Custem E, Hoenderop JG et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *Journal of Clinical Investigation* 2007 117 2260–2267. (<https://doi.org/10.1172/JCI31680>)
- 89 Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Furstenberg A, Yang CL, Roeschel T, Paliege A, Howie AJ, Conley J, Bachmann S et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nature Medicine* 2011 17 1304–1309. (<https://doi.org/10.1038/nm.2497>)
- 90 Nijenhuis T, Vallon V, Van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG & Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *Journal of Clinical Investigation* 2005 115 1651–1658. (<https://doi.org/10.1172/JCI24134>)
- 91 Mune T, Yasuda K, Ishii M, Matsunaga T & Miura K. Tetany due to hypomagnesemia induced by cisplatin and doxorubicin treatment for synovial sarcoma. *Internal Medicine* 1993 32 434–437. (<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.32.434>)
- 92 Mori S, Harada S, Okazaki R, Inoue D, Matsumoto T & Ogata E. Hypomagnesemia with increased metabolism of parathyroid hormone and reduced responsiveness to calcitropic hormones. *Internal Medicine* 1992 31 820–824. (<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.31.820>)
- 93 Mihara M, Kamikubo K, Hiramatsu K, Itaya S, Ogawa T & Sakata S. Renal refractoriness to phosphaturic action of parathyroid hormone in a patient with hypomagnesemia. *Internal Medicine* 1995 34 666–669. (<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.666>)
- 94 Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM & El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *European Journal of Endocrinology* 2012 166 1113–1120. (<https://doi.org/10.1530/EJE-11-1094>)
- 95 Cho YH, Tchan M, Roy B, Halliday R, Wilson M, Dutt S, Siew S, Munns C & Howard N. Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism. *Journal of Pediatrics* 2012 160 345–348. (<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.022>)
- 96 Puig-Domingo M, Díaz G, Nicolau J, Fernández C, Rueda S & Halperin I. Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multiple subcutaneous infusion of teriparatide. *European Journal of Endocrinology* 2008 159 653–657. (<https://doi.org/10.1530/EJE-08-0269>)
- 97 Kooh SW, Fraser D, DeLuca HF, Holick MF, Belsey RE, Clark MB & Murray TM. Treatment of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism with metabolites of vitamin D: evidence for impaired conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D. *New England Journal of Medicine* 1975 293 840–844. (<https://doi.org/10.1056/NEJM197510232931702>)
- 98 Neer RM, Holick MF, DeLuca HF & Potts JT. Effects of 10-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism. *Metabolism* 1975 24 1403–1413. ([https://doi.org/10.1016/0026-0495\(75\)90055-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(75)90055-4))
- 99 Halabe A, Arie R, Mimran D, Samuel R & Liberman UA. Hypoparathyroidism – a long-term follow-up experience with 1 alpha-vitamin D₃ therapy. *Clinical Endocrinology* 1994 40 303–307. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03923.x>)
- 100 Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A & Tannenbaum AD. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2008 93 677–681. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2308>)
- 101 Porter RH, Cox BG, Heaney D, Hostetter TH, Stinebaugh BJ & Suki WN. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. *New England Journal of Medicine* 1978 298 577–581.
- 153 Winer KK & Yanovski JA. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *Journal of the American Medical Association* 1996 276 631–636. (<https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540080053029>)
- 154 Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C & Cutler GB. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 4214–4220. (<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736>)
- 155 Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K & Cutler GB. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1–34 versus calcitriol and calcium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 2680–2688. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2464>)
- 156 Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS & Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing

- pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 391–399. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1908>)
- 157 Palermo A, Santonati A, Tabacco G, Bosco D, Spada A, Pedon C, Raggiunti B, Doris T, Maggi D, Grimaldi F et al. PTH (1–34) for surgical hypoparathyroidism: a 2 year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 103 271–280. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555>)
- 158 Liu XX, Zhu XY & Mei GH. Parathyroid hormone replacement therapy in hypoparathyroidism: a meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research* 2016 48 377–383. (<https://doi.org/10.1055/s-0042-106970>)
- 159 Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L & Mosekilde L. The effect of adding PTH (1–84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011 26 2358–2370. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.470>)
- 160 Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser W, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2013 1 275–283. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2))
- 161 Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, Cremer S, Dworakowski E & Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1–84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2742–2750. (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135>)
- 162 Misof BM, Roschger P, Dempster DW, Zhou H, Bilezikian JP, Klaushofer K, Rubin MR PTH(1–84) administration in hypoparathyroidism transiently reduces bone matrix mineralization. *Journal of Bone and Mineral Research* 2016 31 180–189. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.2588>)
- 163 Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Tulley A, Sliney J & Bilezikian JP. The effect of PTH (1–84) on quality of life in hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2356–2361. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1239>)
- 164 Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L & Rejnmark L. Effects of PTH(1–84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporosis International* 2014 25 1717. (<https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6>)
- 165 Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 3045–3053. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>)
- 166 Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, Piccolo R, Krasner A, Shoback DM & Bilezikian JP. Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 722–731. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471>)
- 167 Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH & Masica D. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 27 2429–2437. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.1768>)
- 168 Gafni RI, Guthrie LC, Kelly MH, Brillante BA, Christie CM, Reynolds JC, Yovetich NA, James R & Collins MT. Transient increased calcium and calcitriol requirements after discontinuation of human synthetic parathyroid hormone 1–34 (hPTH 1–34) replacement therapy in hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015 30 2112–2118. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.2555>)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 08.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh hypoparathyroidism]
2	hypoparathyroid*:ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2018 to May 2023

Systematic Reviews in PubMed am 08.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	hypoparathyroidism[mh]
2	hypoparathyroid*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])

#	Suchfrage
5	((#4) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 08.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hypoparathyroidism[mh]
2	hypoparathyroid*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
5	((#4) AND ("2018/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Edafe O, Mech C, Balasubramanian S.** Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(5). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012845.pub2>.
2. **Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al.** Management of hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 2022;37(12):2663-2677.
3. **Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al.** Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and international consensus. Eur J Endocrinol 2019;180(3):P1-p22.
4. **Yao L, Li J, Li M, Lin C, Hui X, Tamilselvan D, et al.** Parathyroid hormone therapy for managing chronic hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res 2022;37(12):2654-2662.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-110

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Datum der Erstellung	20. Juni 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
PTH-Ersatztherapie für die Behandlung von Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Einleitung
<p>Als Hypoparathyreoidismus wird eine Erkrankung bezeichnet, die mit einer verminderten Sekretion von Parathormon (PTH) einhergeht und durch eine Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Hyperkalzurie charakterisiert ist (1). Zu den Ursachen zählen eine Schädigung der Nebenschilddrüsen, eine genetische Erkrankung der Epithelkörperchen oder eine akute reversible Funktionsstörung (z.B. bei Magnesiummangel)(2). Am häufigsten ist der PTH-Mangel durch eine versehentliche Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen während einer Operation im Halsbereich bedingt, z. B. im Rahmen einer totalen Thyreoidektomie oder einer Neck-Dissection bei Kopf-Hals-Tumoren (postoperativer Hypoparathyreoidismus).</p> <p>Der Hypoparathyreoidismus ist selten, die Prävalenzzahlen schwanken je nach untersuchter Population. Nach einer Hochrechnung aus Versicherungsdaten wird die Gesamtprävalenz in den USA auf 37/100.000 Personenjahre geschätzt (3), die des postoperativen Hypoparathyreoidismus auf 19/100.000 (3). Populationsbasierte Studien aus Dänemark und Schottland zeigen eine vergleichbare Prävalenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus von 22/100.000 (4, 5).</p>

Der nicht-chirurgische Hypoparathyreoidismus ist deutlich seltener als der postoperative; je nach untersuchter Population beträgt dessen Prävalenz zwischen 0,7 und 5/100.000 (4).

In Deutschland existieren keine belastbaren Prävalenzdaten. Hochgerechnet aus der Anzahl der Schilddrüsenoperationen und dem Risiko eines permanenten Hypoparathyreoidismus von 1–2 % wäre eine Prävalenz von 1–2/100.000 zu erwarten. Tatsächlich liegt sie jedoch u. a. wegen der nicht vollständigen Erfassung von Operationen im Halsbereich, eines höheren Risikos für Hypoparathyreoidismus bei chirurgischen Eingriffen außerhalb von spezialisierten Zentren und Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung mit hoher Wahrscheinlichkeit höher.

Ein bisher wenig beachtetes und schwierig zu operierendes Kollektiv stellen Kinder dar, von denen 7,3 % nach totaler Thyreoidektomie einen permanenten Hypoparathyreoidismus entwickeln (6).

Zur Therapie des Hypoparathyreoidismus stehen aktuell drei Publikationen zur Verfügung. Neben der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie aus dem Jahr 2015 (7) wurden 2022 europäische Empfehlungen publiziert (8) und ebenfalls 2022 eine internationale Leitlinie zum Hypoparathyreoidismus (9). Allen diesen Publikationen zufolge besteht der Therapiestandard derzeit aus der Gabe von aktiviertem Vitamin D und Kalzium in aufgeteilten Dosierungen in Kombination mit genuinem Vitamin D und Magnesium (schwache Empfehlung, niedrige Evidenz). Wenn diese Therapie nicht ausreichend oder nicht zufriedenstellend ist, kann eine Therapie mit Parathormon in Erwägung gezogen werden (9).

Konventionelle Therapie

Aktuell sind in Deutschland als aktive Vitamin D Präparate Calcitriol und Alfacalcidol für die Therapie erhältlich. Das früher viel verwendetet Dihydrotachysterol ist nicht mehr verfügbar. Nach der Literatur haben beide Präparate vergleichbare Effekte und führen bei optimaler Calciumeinstellung zu vergleichbar hohen Phosphatwerten und zu einer erhöhten Calciumausscheidung (10).

Präparat	Relative Potenz	Wirkeintritt / Wirkdauer	Ungefähre Tagesdosis
Alfacalcidol (1-alpha-Hydroxy- Vitamin D3)	Ca. 1000	1-2 Tage 5-7 Tage	1-3 µg
Calcitriol (1,25-Dihydroxy- Vitamin-D3)	1.000-1.500	1-2 Tage	0,5-2 µg

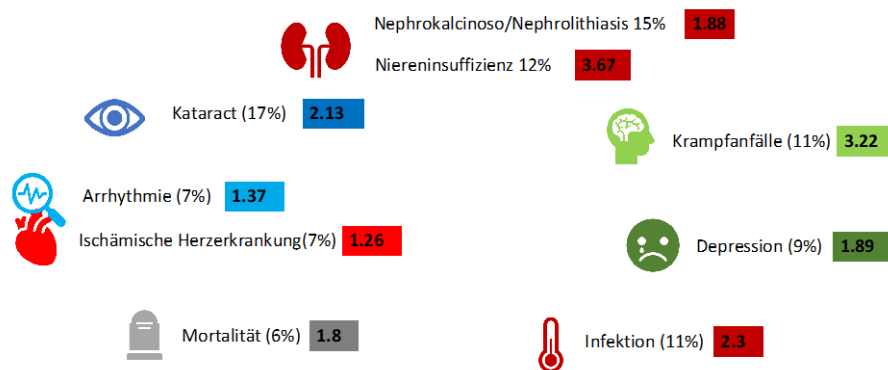
Die Therapie mit aktivem Vitamin D ersetzt die Funktionen von PTH nicht vollständig und ist mit langfristigen Komplikationen assoziiert. Das aktive Vitamin D kann das Calcium im Blut anheben durch vermehrte Resorption im Darm, kann aber den Calciumverlust über die Niere nicht steuern und führt auch zu einer vermehrten Resorption von Phosphat, was zu einem erhöhten Calcium-Phosphat-Produkt führt. Parathormon regelt die Calcium- und Phosphatausscheidung über die Niere, was von aktivem Vitamin D nicht übernommen werden kann.

Komplikationen und Symptome

Die Komplikationen des Hypoparathyreoidismus wurden in einer kürzlichen systematischen Metaanalyse herausgearbeitet (11). Für jeden angegebenen Komplikation mussten mindestens zwei Studien vorliegen, und jeweils im Vergleich zu Kontrollen ohne Hypoparathyreoidismus. In der Abbildung 2 sind die Komplikationen und der relative Effekt dargestellt.

Abb. 2:

Prävalenz und relative Effekte (adjustiert) von Komplikationen und Symptomen



Yao, L., et al., (2022). Complications, Symptoms, Pre-surgical Predictors in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. J Bone Miner Res. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4673>

Symptome und Komplikationen sind somit vielfältig unter der aktuell durchgeführten sogenannten konventionellen Therapie. Als Ursachen der Komplikationen und Symptome werden vor allem hyperkalzämische Phasen, hohe Phosphatwerte und ein erhöhtes Calcium-Phosphat Produkt verantwortlich gemacht (12). Auch die Lebensqualität gemessen mit

spezifischen Fragebögen korreliert zu den biochemischen Parametern und der Therapie (13, 14).

Assoziation zwischen Risiko von Langzeitkomplikationen und abweichender Laborparameter anhand einer dänischen Studie bei 431 Patienten mit HPT:

Biochemische Parameter	Risiko für Langzeitkomplikation*
Niedrige Ca^{2+} Werte, mmol/L	$\leq 1,15$ • Erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (OR 3,01; 95% KI 1,03–0,82)
Hohe P Werte, $mmol^2/L^2$	$\geq 1,28$ • Erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 8,43; 95% KI 2,26–31,53) • Erhöhtes Risiko für Infektionen (OR 2,18; 95% KI 1,12–4,26)
Hohe Ca x P Produkt Werte, $mmol^2/L^2$	$\geq 2,62$ • Erhöhtes Mortalitätsrisiko ¹ (OR 4,47; 95% KI 1,11–17,94)
	$\geq 2,93$ • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 2,07; 95% KI 1,04–4,14)
Anzahl der hypercalcämischen Krisen, n	1 to 3 • Erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 3,39; 95% KI 1,05–10,91) • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 3,05; 95% KI 1,56–5,97)
	≥ 4 • Erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (OR 9,69; 95% KI 2,63–35,79) • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 3,31; 95% KI 1,55–7,08) • Erhöhtes Risiko für Infektionen (OR 2,74; 95% KI 1,19–5,14)

*Alle $P < 0,05$. ¹Hinweis: für $Ca \times P_{\text{u}}$, $\geq 2,93 \text{ mmol}^2/L^2$ lag das erhöhte Risiko für Mortalität bei OR 6,85; 95% KI 1,75–28,88.
Ca, Kalzium; $Ca \times P$, Kalzium-Phosphat-Produkt; KI, Konfidenzintervall; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung; OR, adjustierte Odds Ratio; P, Phosphat; tw, zeit-gewichtete durchschnittliche Konzentrationen; HPT, Hypoparathyreoidismus.

Underbjerg L, et al. J Bone Miner Res. 2018;33(5):822-831

Hormontherapie

Der Hypoparathyreoidismus ist die einzige endokrine Erkrankung, bei der bisher nicht das fehlende Hormon ersetzt wird, sondern eine Ersatzmedikation erfolgt. Nach den aktuellen Leitlinien wird die Hormontherapie empfohlen, wenn die konventionelle Therapie nicht zufriedenstellend durchgeführt werden kann. Ziel der Therapie sind in der folgenden Tabelle dargestellt (7) und entsprechen auch den Zielen der internationalen Leitlinien:

Therapieziele

Empfehlungen und Vorschläge gemäß ESE

Therapieziele gemäß Leitlinien der European Society of Endocrinology (ESE, 2015)³

Vorschläge:

1. Einstellung des Calcium-Niveaus im Serum im unteren Normalbereich oder minimal erniedrigt*
2. Calcium-Ausscheidung über 24h soll innerhalb des geschlechtsspezifischen Intervalls liegen*
3. Phosphat-Wert im Serum soll innerhalb des Referenz-Intervalls liegen*
4. Calcium-Phosphat-Produkt im Serum soll $< 4,4 \text{ mmol}^2/L^2$ ($55 \text{ mg}^2/dl^2$) sein*
5. Magnesium-Wert im Serum soll innerhalb des Referenz-Intervalls liegen*
6. Einstellung eines adäquaten Vitamin D Status*

Empfehlungen:

1. Optimierung des persönlichen Wohlbefindens der Patienten
2. Aufklärung der Patienten

* Qualität der zugrunde liegenden Evidenz wird als sehr gering eingeschätzt

³ Bollerslev J et al. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2):G1-20.

Als Beispiele für die Indikation zu einer Hormonersatztherapie werden angegeben: symptomatische Hypokalziämie, Hyperphosphatämie, Niereninsuffizienz, Hyperkalziurie, reduzierte Lebensqualität, schlechte Compliance, Malabsorption /z.B. nach Adipositasoperation, entzündliche Darmerkrankung), sehr hohe Dosen Calcium ($> 2 \text{ g tgl}$) oder aktiven Vitamin D ($> 2 \mu\text{g tgl}$) (9). Bei Tagesdosen von 2 g Kalzium oder mehr kommt es häufig zu abdominalen Beschwerden und Diarrhoen.

Versorgungspraxis

In Deutschland liegen keine zuverlässigen Daten zum aktuellen Therapievorgehen vor. Die Standardeinstellung wird nach wie vor mit konventioneller Therapie durchgeführt. Die Therapie mit rekombinantem Parathormon (Natpar®) ist zugelassen nur dann, wenn mit konventioneller Therapie keine adäquate Einstellung erreicht werden kann und bleibt somit nur wenigen Betroffenen vorbehalten. Das Präparat ist allerdings nur bis Ende des Jahres 2024 verfügbar, die Firma Takeda hat im Oktober 2022 mitgeteilt, dass sie das Medikament wegen Produktionsproblemen vom Markt nehmen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Im Rahmen einer Schilddrüsenoperation und anderen Eingriffen im Halsbereich können durch Manipulation, Devaskularisierung oder akzidentelle Entfernung Schäden an Nebenschilddrüsen entstehen. Bei zwei Drittel der Patienten normalisiert sich die postoperativ zunächst erniedrigte PTH-Sekretion innerhalb von 4–6 Wochen nach der Operation, bei mehr als 90 % innerhalb von 6 Monaten (7). Die Zeit bis zur Erholung des PTH-Werts bei transientem Hypoparathyreoidismus kann jedoch stark variieren und teilweise mehr als 1 Jahr betragen(15). Ein Zeitraum von 12 Monaten ist daher gut geeignet, um einen permanenten Hypoparathyreoidismus nach der Operation zu definieren. Dieser wird auch von den Leitlinien als Zeitpunkt der Definition eines chronischen Hypoparathyreoidismus angegeben (9).

Somit werden Betroffene mit einem postoperativen Hypoparathyreoidismus im ersten Jahr mit einer konventionellen Therapie eingestellt. In dieser Zeit und im weiteren Verlauf wird versucht die Parameter in den Zielbereich einstellen. Zum Monitoring existiert nahezu keine wissenschaftliche Literatur. International wurde daher eine Expertenbefragung durchgeführt um Empfehlungen zu Kontrollintervallen auszusprechen (16). Somit ist die Therapie auf Best-practice Konzepte angewiesen. Kommt es zu einer ausgeprägten Hyperkalziurie können

Thiaziddiuretika verwendet werden, um die Calciumausscheidung zu reduzieren. Für HCT liegt allerdings ein Rote- Hand-Brief vor, so dass dieses Medikament für die Langzeittherapie nicht in Frage kommt. Alternativ können Chlorthalidon oder Indapamid für die Therapie verwendet werden. Bei erhöhten Phosphatspiegeln kann eine Ernährungsberatung empfohlen werden, ist aber nicht so häufig hilfreich. Die Einnahme von Calcium zu den Mahlzeiten bindet Phosphat und kann helfen den Spiegel zu senken. Daten zu Phosphatbindern bei der Indikation liegen nicht vor, werden in seltenen Fällen kursorisch verwendet. Werden die Therapieziele nicht erreicht oder gibt es Hinweise für Organschäden (eingeschränkte Nierenfunktion, Nierensteine, Nephrokalzinose, Basalganglienverkalkung, Katarakt) oder eine deutlich reduzierte Lebensqualität mit multipler Beschwerdesymptomatik durch die Erkrankung oder die durchgeführte Therapie kann ein Therapieversuch mit rekombinantem Parathormon erfolgen. In Deutschland ist dafür aktuell rhPTH 1-84 (Natpar®) zugelassen, in anderen europäischen Ländern wird dafür auch Teriparatid (PTH1-34) verwendet, was in Deutschland aber nur für die Therapie der manifesten postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist. Daten zur Langzeittherapie mit rekombinantem Parathormon liegen bei Kindern und Erwachsenen bei der insgesamt seltenen Erkrankung nur bei wenigen Betroffenen vor, immerhin gelingt eine Therapie über 5-8 Jahre ohne weitere Komplikationen mit einer gebesserten Lebensqualität vor allem bei denen, bei denen sie zu Beginn extrem eingeschränkt war (17-20).

Referenzliste:

1. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055.
2. Siggelkow H. State of the Art - Standardtherapie und Ausblick bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus. *Endokrinologie Informationen Sonderheft 2017*. 2017(1):11-4.
3. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2284-99.
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, and Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1738-44.
5. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, and Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clinical endocrinology*. 2019;90(2):285-92.
6. Nordenstrom E, Bergenfelz A, and Almquist M. Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: Results from a National Registry. *World journal of surgery*. 2018;42(9):2858-63.
7. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European journal of endocrinology*. 2015;173(2):G1-g20.

8. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *European journal of endocrinology*. 2022;186(2):R33-R63.
9. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2022.
10. Saha S, Sreenivas V, and Goswami R. Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(7):2092-102.
11. Yao L, Hui X, Li M, Li J, Ahmed MM, Lin C, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2022;37(12):2642-53.
12. Underbjerg L, Sikjaer T, and Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018;33(5):822-31.
13. Wilde D, Wilken L, Stamm B, Heppner C, Leha A, Blaschke M, et al. Quantification of Symptom Load by a Disease-Specific Questionnaire HPQ 28 and Analysis of Associated Biochemical Parameters in Patients With Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR plus*. 2020;4(7):e10368.
14. Stamm B, Blaschke M, Wilken L, Wilde D, Heppner C, Leha A, et al. The Influence of Conventional Treatment on Symptoms and Complaints in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR plus*. 2022;6(2):e10586.
15. Villarroja-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, Gallego-Otaegui L, and Sitges-Serra A. Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *European journal of endocrinology*. 2018;178(1):103-11.
16. Van Uum S, Shrayyef M, M'Hiri I, Dandurand K, Ali DS, Bilezikian JP, et al. Initial Assessment and Monitoring of Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Current Practice Survey. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2022;37(12):2630-41.
17. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):275-83.
18. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5136-47.
19. Tabacco G, Tay YD, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(7):2748-56.
20. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5601-10.