

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Palopegteriparatid (Yorvipath®)*

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 22.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist .....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist .....	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist.....	17
Tabelle 1-10: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist.....	19
Tabelle 1-11: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Verträglichkeit – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist.....	20
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Charakteristische Symptome und Komplikation des Hypoparathyreoidismus .	29
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
A/S	Aktiengesellschaft
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimension 5 Level
ESE	Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HPES	Hypoparathyroidism Patient Experience Scale
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikation
inkl.	Inklusive
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Least-Square Mittelwertsdifferenz
MCS	Komponenten der psychischen Gesundheit (Mental Component Summary)
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ml	Milliliter
n	Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind
N	Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation
Nr.	Nummer
PCS	Komponenten der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary)
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PTH	Parathormon/Parathyroidhormon
PTH[1-84]	Aminosäure 1 - 84 des Parathormons
PZN	Pharmazentralnummer
QT <sub>c</sub>	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
SF-36	36-Item Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
WLQ	Work Limitation Questionnaire
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Ascendis Pharma Endocrinology GmbH
<b>Anschrift:</b>	Im Neuenheimer Feld 584 69120 Heidelberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
<b>Anschrift:</b>	Tuborg Boulevard 12 2900 Hellerup Dänemark



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Palopegteriparatid
<b>Handelsname:</b>	Yorvipath®
<b>ATC-Code:</b>	H05AA05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	Die ASK-Nummer war zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht bekannt.
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18832215 18832221 18832238
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E20.0 E20.8 E20.9 E89.2
<b>Alpha-ID</b>	I2213: Autoimmuner Hypoparathyreoidismus I2212: Idiopatischer Hypoparathyreoidismus I14257: Hypoparathyreoidismus
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Yorvipath® ist eine Parathormon (PTH)-Substitutions-therapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist. <sup>b</sup>	17.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>c</sup>	PTH (Natpar) <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
c: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.  
d: Derzeit ist in Deutschland, neben Palopegteriparatid, nur das Arzneimittel Natpar als PTH-Therapie zur Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen. Für das vorliegende Dossier wird daher Natpar mit der vom G-BA benannten zVT PTH gleichgesetzt.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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). Im vorliegenden Verfahren hat die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (im Folgenden: 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV hat am 14.07.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2023-B-110). 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 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. Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sofern indiziert, zusätzlich zur PTH-Therapie eine Substitution mit Kalzium und aktivem Vitamin D erhalten.

Ascendis folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zVT sowie der Zielpopulation.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die 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. Als bestverfügbare Evidenz wird daher die pivotale RCT PaTHway (NCT04701203, Palopegteriparatid vs. Placebo) herangezogen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, die 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.

In den Tabellen 1-7 bis 1-11 sind die Ergebnisse zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus der 26-wöchigen RCT-Phase der PaTHway für die Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Morbidität**

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Ansprechen auf die Behandlung</b>				
Palopegteriparatid	39	29 (74,4)	5,8549 [0,9380; 36,5473]	< 0,0001
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26</i>				
Palopegteriparatid	39	30 (76,9)	1,5723 [0,8609; 2,8714]	0,0652
Placebo	12	6 (50,0)		
<i>Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten</i>				
Palopegteriparatid	39	38 (97,4)	3,9440 [1,4569; 10,6771]	< 0,0001
Placebo	12	3 (25,0)		
<i>Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten</i>				
Palopegteriparatid	39	35 (89,7)	7,5023 [1,2299; 45,7619]	< 0,0001
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments benötigten</i>				
Palopegteriparatid	39	35 (89,7)	1,5542 [0,9582; 2,5208]	0,0103
Placebo	12	7 (58,3)		
<b>Verbesserung des HPES – Symptom: Gesamtscore</b>				
Palopegteriparatid	39	23 (59,0)	1,9326 [0,8494; 4,3970]	0,0561
Placebo	12	4 (33,3)		
<i>Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome</i>				
Palopegteriparatid	39	19 (48,7)	1,2711 [0,6168; 2,6193]	0,4959
Placebo	12	5 (41,7)		
<i>Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome</i>				
Palopegteriparatid	39	22 (56,4)	1,8467 [0,8074; 4,2235]	0,0856
Placebo	12	4 (33,3)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Verbesserung des PGIS – Symptom</b>				
<i>Verbesserung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt</i>				
Palopegteriparatid	39	21 (53,8)	1,0835 [0,5783; 2,0299]	0,8017
Placebo	12	6 (50,0)		
<i>PGIS – Symptom: physische Symptome</i>				
Palopegteriparatid	39	22 (56,4)	1,0822 [0,5857; 1,9996]	0,8024
Placebo	12	6 (50,0)		
<i>PGIS – Symptom: kognitive Symptome</i>				
Palopegteriparatid	39	17 (43,6)	0,6646 [0,3802; 1,1615]	0,1906
Placebo	12	8 (66,7)		
<b>Verbesserung der EQ-5D VAS</b>				
Palopegteriparatid	39	14 (35,9)	2,2305 [0,5813; 8,5585]	0,1984
Placebo	12	2 (16,7)		
<b>Verbesserung des WLQ</b>				
<i>Verbesserung des WLQ: Zeitmanagement</i>				
Palopegteriparatid	39	6 (15,4)	4,7273 [0,2876; 77,7020]	0,1260
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>Verbesserung des WLQ: körperliche Anstrengungen</i>				
Palopegteriparatid	39	4 (10,3)	1,3750 [0,1715; 11,0224]	0,7636
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>Verbesserung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen</i>				
Palopegteriparatid	39	8 (20,5)	6,1818 [0,3856; 99,1068]	0,0693
Placebo	12	0 (0,0)		
<i>Verbesserung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen</i>				
Palopegteriparatid	39	8 (20,5)	1,3750 [0,3425; 5,5195]	0,6481
Placebo	12	2 (16,7)		
<b>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h)</b>				
Palopegteriparatid	39	26 (66,7)	3,9414 [1,0610; 14,6412]	<b>0,0038</b>
Placebo	12	2 (16,7)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (<math>\leq 250</math> mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline</b>				
Palopegteriparatid	39	29 (74,4)	4,4570 [1,2143; 16,3594]	<b>0,0006</b>
Placebo	12	2 (16,7)		
<b>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (<math>\leq 250</math> mg/24 h) die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin <math>\geq 250</math> mg/24 h zu Baseline hatten</b>				
Palopegteriparatid	39	18 (64,3)	3,4375 [0,9450; 12,5044]	<b>0,0164</b>
Placebo	12	2 (18,2)		
<b>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (<math>\leq 250</math> mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin <math>\geq 250</math> mg/24 h zu Baseline hatten</b>				
Palopegteriparatid	39	21 (75,0)	4,1250 [1,1530; 14,7577]	<b>0,0019</b>
Placebo	12	2 (18,2)		
<b>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (<math>\leq 250</math> mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin <math>&gt; 300</math> mg/24 h zu Baseline hatten</b>				
Palopegteriparatid	39	13 (61,9)	5,0000 [0,7527; 33,2131]	<b>0,0297</b>
Placebo	12	1 (11,1)		
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.				
b: Ein RR $> 1$ zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	LS-MWD [95%-KI] <sup>b,c</sup> Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
<b>Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore</b>			
Palopegteriparatid	39	-6,790 [-15,320; 1,739] -0,45 [-1,108; 0,207]	0,1187
Placebo	12		
<b>Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome</b>			
Palopegteriparatid	39	-8,482 [-18,125; 1,160] -0,36 [-1,018; 0,293]	0,0847
Placebo	12		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	LS-MWD [95%-KI] <sup>b,c</sup> Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
<b>Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome</b>			
Palopegteriparatid	39	-4,800 [-13,993; 4,393]	0,3061
Placebo	12	-0,46 [-1,113; 0,202]	
<b>Veränderung des PGIS – Symptom</b>			
<b>Veränderung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt</b>			
Palopegteriparatid	39	-6,9 [-21,4; 7,6]	0,3426
Placebo	12	-0,07 [-0,721; 0,581]	
<b>Veränderung des PGIS – Symptom: physische Symptome</b>			
Palopegteriparatid	39	-7,3 [-21,9; 7,3]	0,3175
Placebo	12	-0,12 [-0,767; 0,536]	
<b>Veränderung des PGIS - Symptom: kognitive Symptome</b>			
Palopegteriparatid	39	3,7 [-10,6; 18,0]	0,6026
Placebo	12	0,29 [-0,366; 0,942]	
<b>Veränderung der EQ-5D VAS</b>			
Palopegteriparatid	39	6,7 [-1,3; 14,8] <sup>c</sup>	0,0995
Placebo	12	0,50 [-0,156; 1,162]	
<b>Veränderung des WLQ</b>			
<b>Veränderung des WLQ: Zeitmanagement</b>			
Palopegteriparatid	17	-9,935 [-20,139; 0,268]	0,0557
Placebo	5	-0,64 [-1,659; 0,375]	
<b>Veränderung des WLQ: körperliche Anforderungen</b>			
Palopegteriparatid	17	-14,342 [-25,857; -2,827]	<b>0,0173</b>
Placebo	6	-0,66 [-1,613; 0,290]	
<b>Veränderung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen</b>			
Palopegteriparatid	17	-13,208 [-21,901; -4,515]	<b>0,0049</b>
Placebo	6	-1,08 [-2,066; -0,093]	
<b>Veränderung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen</b>			
Palopegteriparatid	17	-6,66 [-16,46; 3,14]	0,1713
Placebo	6	-0,22 [-1,151; 0,715]	
<b>Veränderung der Kalzium-Dosis</b>			
Palopegteriparatid	39	-1.529,97 [-2.620,77; -439,16]	<b>0,0070</b>
Placebo	12	-0,55 [-1,210; 0,107]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	LS-MWD [95%-KI] <sup>b,c</sup> Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
<b>Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis</b>			
Palopegteriparatid	39	-0,687 [-0,955; -0,419]	<b>&lt; 0,0001</b>
Placebo	12	-0,84 [-1,514; -0,173]	
<b>Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin</b>			
Palopegteriparatid	39	-3,307 [-5,063; -1,550]	<b>0,0004</b>
Placebo	12	-0,78 [-1,470; -0,087]	
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.  b: Ein LS-MWD &lt; 0 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an.  c: Im Fall der EQ-5D VAS zeigt ein LS-MWD &gt; 0 einen Vorteil für Palopegteriparatid an.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 1-9: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Verbesserung des HPES – Impact: Gesamtscore</b>				
Palopegteriparatid	39	17 (43,6)	1,4170 [0,5984; 3,3552]	0,4021
Placebo	12	4 (33,3)		
<b>Verbesserung des HPES – Impact: physische Funktion</b>				
Palopegteriparatid	39	16 (41,0)	0,7355 [0,3994; 1,3545]	0,3617
Placebo	12	7 (58,3)		
<b>Verbesserung des HPES – Impact: Alltagsaktivitäten</b>				
Palopegteriparatid	39	15 (38,5)	0,9961 [0,4637; 2,1396]	0,9921
Placebo	12	5 (41,7)		
<b>Verbesserung des HPES – Impact: psychologisches Wohlbefinden</b>				
Palopegteriparatid	39	12 (30,8)	0,9873 [0,3921; 2,4858]	0,9788
Placebo	12	4 (33,3)		
<b>Verbesserung des HPES – Impact: Sozialeben und Beziehung</b>				
Palopegteriparatid	39	14 (35,9)	0,9273 [0,4258; 2,0195]	0,8537
Placebo	12	5 (41,7)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Verbesserung des SF-36</b>				
<i>Verbesserung des SF-36: PCS</i>				
Palopegteriparatid	39	9 (23,1)	2,7422 [0,3717; 20,2316]	0,2827
Placebo	12	1 (8,3)		
<i>Verbesserung des SF-36: MCS</i>				
Palopegteriparatid	39	12 (30,8)	1,9746 [0,5123; 7,6103]	0,2897
Placebo	12	2 (16,7)		
<b>Verbesserung des PGIS – Impact</b>				
<i>Verbesserung des PGIS – Impact: Lebensqualität</i>				
Palopegteriparatid	39	23 (59,0)	1,8447 [0,7926; 4,2935]	0,0974
Placebo	12	4 (33,3)		
<i>Verbesserung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion</i>				
Palopegteriparatid	39	21 (53,8)	1,1152 [0,5869; 2,1192]	0,7345
Placebo	12	6 (50,0)		
<i>Verbesserung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden</i>				
Palopegteriparatid	39	20 (51,3)	1,3047 [0,6289; 2,7067]	0,4520
Placebo	12	5 (41,7)		
<i>Verbesserung des PGIS – Impact: physische Funktion</i>				
Palopegteriparatid	39	17 (43,6)	1,0984 [0,5141; 2,3469]	0,8080
Placebo	12	5 (41,7)		
<i>Verbesserung des PGIS – Impact: soziale Funktion</i>				
Palopegteriparatid	39	15 (38,5)	1,2012 [0,4882; 2,9553]	0,6858
Placebo	12	4 (33,3)		
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.				
b: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

<b>Endpunkt Behandlungsarm</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MWD [95%-KI]<sup>b,c</sup> Hedges' g [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Veränderung des HPES – Impact: Gesamtscore</b>			
Palopegteriparatid	39	-5,449 [-14,269; 3,370]	0,2259
Placebo	12	-0,22 [-0,876; 0,429]	
<b>Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore physische Funktion</b>			
Palopegteriparatid	39	-6,478 [-17,310; 4,354]	0,2412
Placebo	12	-0,18 [-0,834; 0,471]	
<b>Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Alltagsaktivitäten</b>			
Palopegteriparatid	39	-4,591 [-14,739; 5,557]	0,3753
Placebo	12	-0,18 [-0,836; 0,469]	
<b>Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore psychologisches Wohlbefinden</b>			
Palopegteriparatid	39	-5,390 [-15,296; 4,515]	0,2862
Placebo	12	-0,22 [-0,877; 0,428]	
<b>Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Sozialleben und Beziehung</b>			
Palopegteriparatid	39	-5,247 [-16,073; 5,579]	0,3421
Placebo	12	-0,19 [-0,845; 0,459]	
<b>Veränderung des SF-36</b>			
<b>Veränderung des SF-36: PCS</b>			
Palopegteriparatid	39	2,315 (-2,135; 6,765) <sup>c</sup>	0,3079
Placebo	12	0,31 [-0,343; 0,966]	
<b>Veränderung des SF-36: MCS</b>			
Palopegteriparatid	39	1,320 (-3,703; 6,344) <sup>c</sup>	0,6065
Placebo	12	0,16 [-0,492; 0,812]	
<b>Veränderung des PGIS – Impact</b>			
<b>Veränderung des PGIS – Impact: Lebensqualität</b>			
Palopegteriparatid	39	-11,8 [-25,1; 1,4]	0,0791
Placebo	12	-0,35 [-1,003; 0,307]	
<b>Veränderung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion</b>			
Palopegteriparatid	39	-5,3 [-18,0; 7,4]	0,4077
Placebo	12	-0,12 [-0,769; 0,534]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	LS-MWD [95%-KI] <sup>b,c</sup> Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
<b>Veränderung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden</b>			
Palopegteriparatid	39	-8,0 [-21,6; 5,7]	0,2459
Placebo	12	-0,21 [-0,864; 0,441]	
<b>Veränderung des PGIS – Impact: physische Funktion</b>			
Palopegteriparatid	39	-5,7 [-19,6; 8,1]	0,4085
Placebo	12	-0,09 [-0,740; 0,563]	
<b>Veränderung des PGIS – Impact: soziale Funktion</b>			
Palopegteriparatid	39	-1,5 [-14,3; 11,4]	0,8207
Placebo	12	-0,05 [-0,698; 0,605]	
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.			
b: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an.			
c: Im Fall des SF-36 zeigt ein LS-MWD > 0 einen Vorteil für Palopegteriparatid an.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**Verträglichkeit**

Tabelle 1-11: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Verträglichkeit – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Übersicht der UE</b>				
<b>UE (gesamt)</b>				
Palopegteriparatid	39	31 (79,5)	0,7949 [0,6777; 0,9323]	0,0907
Placebo	12	12 (100,0)		
<b>SUE</b>				
Palopegteriparatid	39	3 (7,7)	2,2750 [0,1256; 41,1963]	0,3268
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE (mild)</b>				
Palopegteriparatid	39	19 (48,7)	0,8352 [0,4693; 1,4864]	0,5640
Placebo	12	7 (58,3)		
<b>UE (moderat)</b>				
Palopegteriparatid	39	11 (28,2)	0,6769 [0,2934; 1,5617]	0,3842
Placebo	12	5 (41,7)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>UE (schwer)</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE, die zum Tod führten</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6) <sup>c</sup>	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>Übersicht der UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse<sup>c</sup></b>				
<b>UE (gesamt)</b>				
Palopegteriparatid	39	31 (79,5)	1,0598 [0,7368; 1,5244]	0,7435
Placebo	12	9 (75,0)		
<b>SUE</b>				
Palopegteriparatid	39	2 (5,1)	1,6250 [0,0833; 31,7121]	0,4281
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE (mild)</b>				
Palopegteriparatid	39	20 (51,3)	0,8791 [0,4983; 1,5509]	0,6718
Placebo	12	7 (58,3)		
<b>UE (moderat)</b>				
Palopegteriparatid	39	10 (25,6)	1,5385 [0,3896; 6,0751]	0,5257
Placebo	12	2 (16,7)		
<b>UE (schwer)</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>UE, die zum Tod führten</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6) <sup>d</sup>	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei <math>\geq 10</math> % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<sup>c</sup></b>				
<b><i>PT: Reaktion an der Injektionsstelle</i></b>				
Palopegteriparatid	39	12 (30,8)	8,1250 [0,5160; 127,9347]	<b>0,0296</b>
Placebo	12	0 (0,0)		
<b><i>PT: Hypokalzämie<sup>e</sup></i></b>				
Palopegteriparatid	39	5 (12,8)	0,2564 [0,0948; 0,6935]	<b>0,0067</b>
Placebo	12	6 (50,0)		
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>				
Palopegteriparatid	39	11 (28,2)	7,4750 [0,4724; 118,2713]	<b>0,0397</b>
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm</b>				
Palopegteriparatid	39	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei $\geq 5$ % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.		
Placebo	12			
<b>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm</b>				
Palopegteriparatid	39	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei $\geq 5$ % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.		
Placebo	12			
<b>UE von besonderem Interesse</b>				
<b><i>UE, von besonderem Interesse (gesamt)<sup>f</sup></i></b>				
Palopegteriparatid	39	6 (15,4)	4,2250 [0,2550; 70,0057]	0,1521
Placebo	12	0 (0,0)		
<b><i>Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom</i></b>				
Palopegteriparatid	39	2 (5,1)	1,6250 [0,0833; 31,7121]	0,4281
Placebo	12	0 (0,0)		
<b><i>Palpitationen</i></b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b><i>Schwindel orthostatisch</i></b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Kopfschmerz</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>Synkope</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<b>Blutdruck orthostatisch erniedrigt</b>				
Palopegteriparatid	39	1 (2,6)	0,9750 [0,0422; 22,5003]	0,5791
Placebo	12	0 (0,0)		
<p>a: Anzahl Patienten in der Safety-Population.  b: Ein RR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an.  c: Die folgende PT wurden als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert: „Hypokalzämie“, „Parästhesie“, „Muskelspasmen“ und „Hypoparathyreoidismus“.  d: Dieses Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation.  e: Es werden nur diejenigen UE dargestellt, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.  f: Innerhalb der Studie PaTHway traten ausschließlich UE von besonderem Interesse auf, die dem Schweregrad „nicht schwer“ zugeordnet wurden.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>c</sup>	ja <sup>d</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.  d: Die im Dossier dargestellte Studie PaTHway erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar). Dennoch ist Ascendis der Ansicht, dass Palopegteriparatid aufgrund seines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, den hohen therapeutischen Bedarf innerhalb der Zielpopulation deckt und somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

### Morbidität

Das endogene PTH ist ein wichtiger Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase. Bei reduzierter oder fehlender Synthese des Hormons kommt es zu einer mangelnden intestinalen sowie renalen Kalziumresorption, einer erhöhten renalen Phosphatresorption und einer mangelnden Kalzium- und Phosphatfreisetzung durch den Knochenumsatz, wodurch Patienten eine Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie sowie eine Hypermineralisierung der Knochen entwickeln. In Folge leiden die Patienten unter einer Vielzahl an Symptomen, die das kardiovaskuläre, das muskuläre und das zentralnervöse System betreffen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, bei denen ein Hypoparathyreoidismus diagnostiziert wird, erhalten zunächst Kalzium und aktives Vitamin D (konventionelle Therapie) zur Kontrolle und Milderung ihrer Symptomatik. Da durch die konventionelle Therapie nur die Symptome des Kalziummangels, jedoch nicht die eigentliche Krankheitsursache, der Mangel an PTH, behandelt wird, können auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase nicht vollumfänglich wiederhergestellt werden. Somit treten bei diesen Patienten ungeachtet der bestehenden Therapie des Hypoparathyreoidismus weiterhin Symptome wie Fatigue, Muskelkrämpfe, Schweregefühle in den Beinen und Kribbelgefühle von moderater bis schwerer Intensität auf. Infolge bleibt bei einem Großteil der Patienten ein hoher Leidensdruck bestehen.

Patienten, deren Symptome nicht hinreichend mit Kalzium und aktivem Vitamin D kontrolliert werden können, können auf eine Therapie mit dem PTH Natpar (neben Palopegteriparatid die einzige in Deutschland zugelassene PTH-Therapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus) umgestellt werden. Die pharmakokinetischen Studien zeigen allerdings, dass mittels Natpar keine anhaltenden physiologischen Plasmaspiegel des PTH erreicht werden, da zwar 5 bis 30 Minuten nach Anwendung sehr hohe maximale Plasmaspiegel vorliegen, die Halbwertszeit jedoch bei nur etwa drei Stunden liegt. In Anbetracht dieser Pharmakokinetik ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering sind. Dies führt in der Konsequenz zu einer Hyperkalziurie. 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. In der Gesamtschau besteht somit ein ungedeckter Bedarf an einer Therapie des Hypoparathyreoidismus, die in der Lage ist, die Symptombelastung zu verringern und dabei langfristige Komplikationen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

Die Studie PaTHway umfasste 51 Patienten (39 im Palopegteriparatid-Arm und 12 im Placebo-Arm), für die gemäß der in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3 definierten Kriterien, eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen. Diese Patienten zeigten ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit Palopegteriparatid. So erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid alle Kriterien, die einem Ansprechen zu Grunde gelegt wurden. Dagegen erfüllte keiner der Patienten, des Kontrollarms die Kriterien dieses zusammengesetzten Endpunkts. Unter Palopegteriparatid konnte nicht nur die Dosis der konventionellen Therapie drastisch reduziert werden, sondern es 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 %). Dies ist insbesondere von Vorteil, da die Langzeit-supplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führt. Infolge der Ablagerung von überschüssigem Kalzium in den Geweben kommt es zur Entwicklung von Kalzifikationen und damit verbundenen negativen Auswirkungen wie einer Nieren- oder Hirnverkalkung. Somit weisen Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse im

Vergleich zu Personen ohne Hypoparathyreoidismus auf. 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. 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.

Zu den Therapiezielen bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus zählt das Erreichen eines albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs. Dieses Ziel erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid, was einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm darstellt, in dem lediglich bei 50 % der Patienten eine Normalisierung des albuminkorrigierten Serumkalziumwerts 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 im Allgemeinen unter Palopegteriparatid im Vergleich zum Kontrollarm, als auch im Besonderen in der Verringerung von Hypokalzämie-Ereignissen. Im Einklang mit der objektiven Betrachtung der Symptomlast und der erkrankungsbezogenen UE berichteten die Patienten im Palopegteriparatid-Arm auch von einer stärkeren Verbesserung ihrer Hypoparathyreoidismus bedingten Symptome, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Patienten mit Hypoparathyreoidismus leiden häufig unter Müdigkeit, kognitiven Beeinträchtigungen („Brain fog“) sowie unter einem veränderten Geisteszustand mit Depressionen und Angstzuständen. Viele Patienten mit Hypoparathyreoidismus erleben durch die Symptome und durch die Behandlung der chronischen Erkrankung eine beträchtliche Einschränkung in ihrem alltäglichen Leben sowie in ihrer Erwerbstätigkeit. Insgesamt übt der Hypoparathyreoidismus somit einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. 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.

***Verträglichkeit***

Palopegteriparatid verfügt über ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, so dass innerhalb der Studie PaTHway überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auftraten, die nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. In der Gesamtschau der UE zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Vergleichsarm, in dem die Patienten Placebo erhielten. Das günstige Verträglichkeitsprofil ist ebenso innerhalb der Detaildarstellung nach SOC und PT ersichtlich. Darüber hinaus führte die Therapie mit Palopegteriparatid zu einer statistisch signifikanten Verringerung von Hypokalzämiefällen gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit der konventionellen Therapie.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Anhand der im Dossier dargestellten Ergebnisse 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 aktivem 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 Symptomlast sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität ein.

Allerdings erlaubt die im Dossier dargestellte Studie PaTHway keinen Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar). Dennoch ist Ascendis der Ansicht, dass Palopegteriparatid aufgrund seines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils den hohen therapeutischen Bedarf innerhalb der Zielpopulation deckt und somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht.

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

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

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

Der Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung, die durch einen Mangel an PTH gekennzeichnet ist und zu einer gestörten Kalzium- und Phosphathomöostase führt. Das PTH spielt eine Schlüsselrolle in vielen physiologischen Vorgängen, wobei hauptsächlich die Regulation der Kalziumhomöostase beeinflusst wird. Die Ausschüttung von PTH führt zu einer Verstärkung der Kalziumresorption 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.

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. Der Hypoparathyreoidismus führt zu dieser Vielzahl an Symptomen, die das kardiovaskuläre, das muskuläre, das renale und das zentralnervöse System betreffen, da Kalzium und Phosphat eine Schlüsselfunktion in vielen physiologischen Prozessen haben (siehe Tabelle 1-13). Neben den physischen Symptomen bestehen bei vielen Patienten zusätzlich kognitive Symptome. Besonders häufig treten hierbei Bewusstseins-eintrübungen („Brain fog“) auf, die sich unter anderem durch Gedächtnisverlust, Lethargie oder Schwierigkeiten dabei klare Gedanken zu fassen äußern. 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 Symptomen verbunden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Charakteristische Symptome und Komplikation des Hypoparathyreoidismus

Organsystem	Symptom bzw. Komplikation	Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation
Generelle Verfassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Kurzatmigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektion</li> </ul>
Neurologische Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kribbeln, Taubheitsgefühle, Parästhesien</li> <li>• Muskelzuckungen</li> <li>• Bewusstseinsbeeinträchtigung („Brain fog“)</li> <li>• Kopfschmerz</li> <li>• Hitzeintoleranz</li> <li>• Konzentrationsschwäche</li> <li>• Vergesslichkeit</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Ängstlichkeit</li> <li>• Depression</li> <li>• Traurigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krampfanfall</li> <li>• Kalzifikation der Basalganglien<sup>a</sup></li> <li>• Morbus Parkinson<sup>a</sup></li> <li>• Dystonie</li> <li>• Tetanie</li> </ul>
Muskuloskeletale Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskelschmerz</li> <li>• Muskelkrampf</li> <li>• Rückenschmerz</li> <li>• Gelenkschmerz</li> <li>• Knochenschmerz</li> <li>• Muskelschwäche</li> <li>• Hohe Knochenmineraldichte</li> <li>• Spondyloarthropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchospasmus</li> <li>• Laryngospasmus</li> </ul>
Kardiovaskuläre Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrhythmie</li> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankung<sup>a</sup></li> <li>• Kardiomyopathie</li> </ul>
Renale Symptome und Komplikationen <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewebskalzifikation</li> <li>• Nierenstein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Niereninsuffizienz</li> <li>• Nierenversagen</li> </ul>
Andere Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katarakt<sup>a</sup></li> <li>• Papillenödem</li> <li>• Veränderung der Zahnstruktur</li> <li>• Trockene Haut</li> <li>• Dünnes bzw. brechendes Haar</li> <li>• Psoriasis pustulosa</li> </ul>	

a: Folge der Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Um die Therapieziele zu erreichen stehen in Deutschland Calcitriol- und Alfacalcidolpräparate sowie das rekombinant hergestellte PTH[1-84] Natpar als zugelassene Therapieoptionen bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus zur Verfügung. Zudem ist der Einsatz von freiverkäuflichen Kalziumpräparaten bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erstattungsfähig.

Die ESE empfiehlt primär eine symptomatische Behandlung unter Einsatz von aktiven Vitamin D-Analoga (Alfacalcidol oder Calcitriol) in Kombination mit Kalziumpräparaten. Eine Therapie mit PTH oder PTH-Analoga wird derzeit für Patienten empfohlen, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist. Pharmakokinetische 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. Entsprechend ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering sind. Zudem hat Takeda bekannt gegeben, die Produktion von Natpar Ende 2024 aufgrund von ungelösten Herstellungsproblemen weltweit einzustellen und somit das Produkt vom Markt zurückzuziehen. Demzufolge stünden den betroffenen Patienten, ohne Palopegteriparatid, dann nur symptomatische Behandlungsmethoden mit Kalzium- und Vitamin D-Präparaten im deutschen Versorgungskontext zur Verfügung.

Palopegteriparatid übernimmt durch bioäquivalente Wirkung zum endogenen PTH die Funktion des fehlenden Hormons, so dass die physiologische Funktion des Körpers wiederhergestellt wird. Zudem verfügt Palopegteriparatid über ein sehr gutes, mit Placebo vergleichbares Verträglichkeitsprofil. Somit stellt Palopegteriparatid eine einzigartige Behandlungsoption dar, die als Hormonersatztherapie effizient die Ursachen des Hypoparathyreoidismus behebt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>b</sup>	19.545 [18.327 - 20.822]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>b</sup>	Zielpopulation	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>	19.545 [18.327 - 20.822]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.  
c: Die im Dossier dargestellte Studie PaTHway erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar). Dennoch ist Ascendis der Ansicht, dass Palopegteriparatid aufgrund seines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, den hohen therapeutischen Bedarf innerhalb der Zielpopulation deckt und somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>b</sup>	126.844,41 € - 253.688,82 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus <sup>b</sup>	PTH (Natpar)	Zielpopulation	95.124,83 € - 190.249,66 € <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Population wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) durch den G-BA als Zielpopulation von Palopegteriparatid benannt.

c: Aufgrund des anhaltenden Lieferengpass für die Dosisstärke Natpar 100 µg, der bis zur Einstellung der Produktion bestehen bleiben wird, sollen Patienten, die eine Dosis von 100 µg benötigen, zwei separate Injektionen mit einer Dosis von 50 µg erhalten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

- Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des Hypoparathyreoidismus eingeleitet und überwacht werden.
- Haltbarkeit: 3 Jahre bei 2 °C - 8 °C; nach Anbruch 14 Tage bei < 30 °C, nicht einfrieren
- Patientenindividuell festzulegende Dosierung (6 - 60 µg, die empfohlene Startdosis beträgt einmal täglich 18 µg s. c.)
- Besondere Patientengruppen
  - Ältere: keine Dosisanpassung erforderlich
  - Patienten mit Leberfunktionsstörung: Es liegen keine Daten vor.
  - Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min sollte der Blutkalziumspiegel öfter gemessen werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) liegen keine Daten vor.
  - Pädiatrische Patienten: Es liegen keine Daten vor.
- Gegenanzeigen
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff/einen der sonstigen Bestandteile
  - Pseudohypoparathyreoidismus
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
  - Hyperkalzämien: Das Risiko für schwere Hyperkalzämie ist bei Therapiebeginn oder Erhöhung der Dosis am höchsten. Während der Behandlung sollte das Serumkalzium gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie beobachtet werden. Schwere Hyperkalzämien sollten gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden. Eine Anpassung der Palopegteriparatid-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.
  - Hypokalzämien: Das Risiko für schwerwiegende Fälle von Hypokalzämie ist am höchsten, wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird, kann aber jederzeit auftreten. Das Serumkalzium sollte gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie beobachtet werden. Schwere Hypokalzämien sollten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden. Eine Anpassung der Palopegteriparatid-Dosis sowie der Dosis von aktivem Vitamin D und/oder Kalziumpräparaten sollte in Betracht gezogen werden.
- Gleichzeitige Anwendung mit Herzglykosiden: Eine Hyperkalzämie jeglicher Ursache kann zu einer Prädisposition für eine Digitalis-Toxizität führen. Bei Patienten, die Palopegteriparatid gleichzeitig mit Herzglykosiden anwenden, sollten die Serumkalzium- und Herzglykosidspiegel überwacht werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität beobachtet werden.
  - Schwere Nieren- oder Lebererkrankung: Es liegen keine Daten vor. Es wird empfohlen, die Serumkalziumspiegel engmaschig zu überwachen.
  - Patienten mit erhöhtem Osteosarkomrisiko: Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung sollte bei folgenden Patienten mit Vorsicht erfolgen:
    - Patienten mit maligner Skeletterkrankung und Knochenmetastasen
    - Patienten, die eine Strahlentherapie des Skeletts erhalten oder erhalten haben
    - Patienten mit nicht abgeklärter Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase
    - Patienten mit metabolischer Knochenerkrankung, bei denen ein erhöhtes Baseline-Risiko für ein Osteosarkom besteht
  - Patienten mit Osteoporose: Das Screening auf Osteoporose und die diesbezügliche Überwachung sollten bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit erhöhtem Risiko von Fragilitätsfrakturen der vor Ort vorherrschenden klinischen Praxis entsprechen.
  - Interaktion mit anderen Arzneimitteln
    - Herzglykoside werden durch Kalzium beeinflusst (siehe gleichzeitige Anwendung mit Herzglykosiden)
    - Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln erhalten, die einen Einfluss auf das Serumkalzium haben (z. B: Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifendiuretika, systemische Kortikosteroide und Lithium) sind auf Veränderungen des Serumkalziums zu überwachen.
  - Schwangerschaft: Es liegen keine/nur begrenzte Daten vor. Es wird empfohlen das Serumkalzium bei schwangeren Frauen genau zu überwachen.
  - Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Palopegteriparatid in die Muttermilch übergeht. Da Palopegteriparatid nicht oral aufgenommen wird, ist eine unerwünschte Wirkung auf das gestillte Neugeborene unwahrscheinlich. Es wird empfohlen, den mütterlichen Serumkalziumspiegel engmaschig zu überwachen.
  - Fertilität: Es liegen keine klinischen Daten vor.