

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palopegteriparatid (Yorvipath®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Physiologische Funktionen des Parathormons	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Freisetzung von PTH aus dem Prodrug Palopegteriparatid.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol)
25(OH)D ₃	Calcidiol
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMD	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density)
bzw.	Beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalziumionen
CaSR	Kalziumsensitiver Rezeptor (Calcium Sensing Receptor)
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
d. h.	Das heißt
et al.	Und andere (et alii)
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HPES	Hypoparathyreoidism Patient Experience Scale
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
inkl.	Inklusive
µg	Mikrogramm
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
NPT2	Typ II Natrium-/Phosphat-Kotransporter (Type II Sodium-dependent Phosphate Cotransporter)
N-terminal	Aminoterminal
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PO ₄ ³⁻	Phosphationen
PTH	Parathormon/Parathyroidhormon
PTH[1-31]	Aminosäure 1 - 31 des Parathormons
PTH[1-34]	Aminosäure 1 - 34 des Parathormons
PTH1R	Parathormon-1-Rezeptor (Parathyroid Hormone 1 Receptor)
PZN	Pharmazentralnummer
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor-κB
RANKL	RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand)

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	36-Item Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
TRPV5	Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 5
z. B.	Zum Beispiel

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Palopegteriparatid
Handelsname:	Yorvipath®
ATC-Code:	H05AA05
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke ^a	Packungsgröße
18832215	EU/1/23/1766/001	168 µg Teriparatid	2 Fertigpens
18832221	EU/1/23/1766/002	294 µg Teriparatid	2 Fertigpens
18832238	EU/1/23/1766/003	420 µg Teriparatid	2 Fertigpens

a: Die Angabe der Stärke bezieht sich auf den Teriparatid-Anteil ohne den mPEG-Träger.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Palopegteriparatid (Yorvipath[®]) ist eine Parathormon (PTH)-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist [1].

Das PTH ist ein aus 84 Aminosäuren aufgebautes Peptidhormon, das in den Zellen der Nebenschilddrüse produziert wird [2]. Für die Rezeptoraktivierung und somit die biologische Aktivität ist lediglich das N-terminale Fragment, bestehend aus den Aminosäuren 1 bis 31 (PTH[1-31]) bzw. 1 bis 34 (PTH[1-34]), erforderlich [3]. Die Sekretion von PTH wird streng durch Schwankungen des extrazellulären Kalziums reguliert. Ein niedriger systemischer Kalziumspiegel führt rasch zur Ausschüttung von PTH. Bei einem zu hohen systemischen Kalziumspiegel wird die PTH-Sekretion zunehmend verringert. In beiden Fällen sind die täglichen Schwankungen des zirkulierenden PTHs jedoch gering [4, 5]. Gemeinsam mit Vitamin D nimmt das PTH eine zentrale Rolle in der Kalzium- und Phosphathomöostase ein [6-8]. Diese sind bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus, bei denen unzureichende PTH-Spiegel vorliegen, erheblich beeinträchtigt [9]. In den meisten Fällen ist eine Verletzung der Nebenschilddrüsen in Folge einer Operation im Nackenbereich ursächlich für den Hypoparathyreoidismus. In selteneren Fällen ist die Erkrankung familiär bedingt. Darüber hinaus kann eine sekundäre Ursache für die Entstehung des Hypoparathyreoidismus vorliegen [10].

Physiologische Wirkung des Parathormons

Das PTH hat eine Schlüsselfunktion in diversen physiologischen Vorgängen, wobei die Hauptfunktion in der Regulation der Kalziumhomöostase liegt [7]. Entsprechend wirkt PTH vor allem an den Knochen und an der Niere, sowie indirekt im Darm, wo es zur Kontrolle der Konzentration an zirkulierendem Kalzium beiträgt [11]. Die Sekretion des PTH wird durch G-Protein-gekoppelte kalziumsensitive Rezeptoren (Calcium Sensing Receptor; CaSR), die unter anderem an den Zellen der Nebenschilddrüse lokalisiert sind, kontrolliert [11, 12]. Diese detektieren Veränderungen des extrazellulären Kalziumspiegels. Bei niedrigen extrazellulären Kalziumspiegeln im Blut weisen die CaSR eine geringe Aktivität auf, wodurch die Bildung von PTH und dessen Sekretion aus der Nebenschilddrüse gefördert wird. Liegt dagegen ein hoher Kalziumspiegel im Blut vor, erfolgt eine Aktivierung der CaSR, wodurch die Sekretion von PTH gehemmt wird [13, 14].

Die Ausschüttung von PTH führt zu einer Verstärkung der Kalziumresorption und Phosphatexkretion durch die Nieren, einer Verstärkung der Kalziumabsorption im Darm, der Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen sowie einer Steigerung der Biosynthese von Calcitriol, der aktiven Form des Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D). Hieraus resultiert eine Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut (Abbildung 2-1) [7, 8]. Nachfolgend werden die zugrunde liegenden regulatorischen Prozesse näher erläutert.

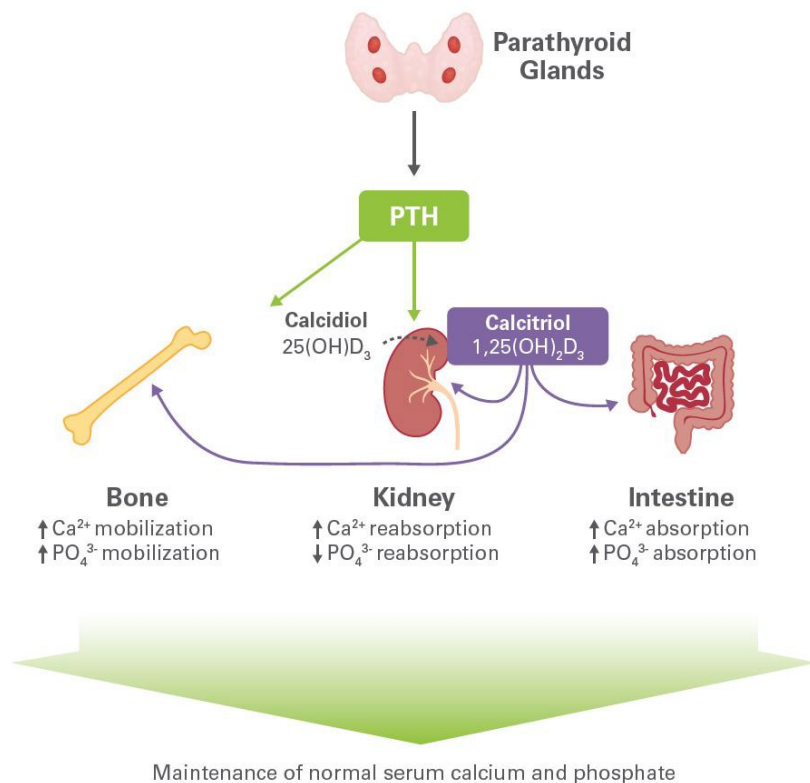


Abbildung 2-1: Physiologische Funktionen des Parathormons

Stimulierende Effekte sind mit einem \uparrow markiert, während inhibierende Effekte mit einem \downarrow gekennzeichnet sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: nach Sinnott 2018 [7]

Renale Wirkungen des Parathormons

In den renalen Tubuli kontrolliert PTH die Resorption von Kalzium und Phosphat [8]. PTH stimuliert die Kalziumresorption im distalen Tubulus der Niere durch die Aktivierung spezifischer Ionenkanäle, wie beispielsweise TRPV5 [15]. Phosphat wird in erster Linie über Typ II Natrium-/Phosphat-Kotransporter (Type II Sodium-dependent Phosphate Cotransporter; NPT2) aus dem Primärharn zurück in die Nierenepithelzellen des proximalen Tubulus transportiert, von wo es wieder in das Blut aufgenommen wird. In Abwesenheit von PTH erhöht dies die Serumphosphatkonzentration. Bei ausreichender Phosphateinnahme durch die Nahrung wird die Phosphatwiederaufnahme durch Ausschüttung von PTH und der damit verbundenen Inaktivierung des NPT2 gehemmt. Die Inaktivierung des NPT2 führt zu einer Ausscheidung von Phosphaten mit dem Urin und somit zu einer Senkung der Serumphosphatkonzentration [16].

Bei hohen Serumphosphatspiegeln kommt es zur Bildung eines schwer löslichen Kalzium-Phosphat-Komplexes im Blutserum, wodurch das Kalzium nicht mehr für zelluläre Vorgänge zur Verfügung steht. Durch eine Reduktion des Serumphosphatspiegels, liegt im Blut wieder freies ionisierbares Kalzium vor, das in den Zielzellen seine Wirkung entfalten kann [17, 18]. Zudem führt ein erhöhtes Vorkommen von Kalzium-Phosphat-Komplexen im Blut zu Ablagerungen in Arterien, Gelenken, Bindegeweben und Organen. Diese Ablagerungen verursachen Durchblutungsstörungen in den betroffenen Bereichen, welche zu Herzinfarkten, Schlaganfällen und Gefäßverschlüssen in den Extremitäten führen können [17, 19, 20].

Einfluss des Parathormons auf den Knochenmetabolismus

Die Freisetzung von PTH führt indirekt zur Reifung und Aktivierung der Osteoklasten, die durch Knochenabbau Kalzium und Phosphat ins Blut freisetzen. Durch Bindung des PTH an die Rezeptoren (PTH1R) der Osteoblasten wird die osteoblastische Produktion des Liganden des Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK-Ligand; RANKL) erhöht. Dieser bewirkt durch Interaktion mit RANK, einem Membranrezeptor, der von Osteoklasten exprimiert wird, eine Förderung der Osteoklastogenese. Hierdurch werden Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt und stehen für andere zelluläre Vorgänge, z. B. im Gehirn oder am Herzen, zur Verfügung. Andererseits fördert PTH die Proliferation und Differenzierung von knochen-aufbauenden Osteoblasten, stimuliert in diesen Zellen die Sekretion des osteoanabolen insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (Insulin-Like Growth Factor 1; IGF-1) und verhindert die Apoptose von Osteoblasten. Durch diese Effekte wird die Knochenneubildung gefördert, womit PTH einen balancierten Knochenmetabolismus bewirkt [21].

Steigerung der Biosynthese von Calcitriol durch das Parathormon

Das PTH steigert die Aktivität der 1α -Hydroxylase, einem Enzym das für die Umwandlung der Speicherform des Vitamin D (Calcidiol bzw. 25-Hydroxycholecalciferol) in die aktive Form des Vitamin D (Calcitriol bzw. 1,25-Dihydroxyvitamin D) verantwortlich ist [8, 22]. Durch vermehrt vorhandenes Calcitriol wird die enterale Kalzium- und Phosphatresorption im Darm erhöht. Dies führt zu einer Erhöhung des Serumkalziums und des Serumphosphats [8]. Die Phosphathomöostase wird darüber hinaus durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23; FGF23), ein Hormon, das vor allem von reifen Osteoblasten und Osteozyten produziert wird, reguliert. Durch FGF23 wird die renale Phosphatresorption und die Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D gehemmt [23].

Pathophysiologie des Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus ist durch fehlende oder nicht ausreichende PTH-Spiegel gekennzeichnet, die zu erheblichen Beeinträchtigungen der Kalzium- und Phosphathomöostase führen [7, 8, 11]. Diese äußern sich bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Auswirkungen auf die Nieren, einschließlich einer chronischen Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease; CKD). Zudem zählt ein anormal verringerter Knochenumsatz, der zu hypermineralisierten Knochen führt, zu einem Anzeichen für Hypoparathyreoidismus [8, 17]. Von den Folgen eines nicht adäquaten PTH-Spiegels sind vor allem die Nieren, der Darm und die Knochen betroffen. Zudem treten durch die gestörte Kalziumhomöostase neuromuskuläre, muskuloskelettale, kardiovaskuläre und neuropsychiatrische Symptome als Folgen des Hypoparathyreoidismus auf. Hierzu zählen beispielsweise Fatigue, Parästhesien, Muskelzuckungen sowie Angstgefühle und Bewusstseinseintrübungen („Brain fog“) [24-26]. Die konventionelle Therapie, in Form von Kalzium und aktivem Vitamin D, wirkt zwar auf die Hypokalzämie und ihre akuten Symptome, ist jedoch nicht in der Lage, die normalen physiologischen Wirkungen von PTH wiederherzustellen. Darüber hinaus kann eine langfristige Behandlung mit der konventionellen Therapie die gefilterte Kalziummenge erhöhen und den Serumphosphatspiegel weiter ansteigen lassen, wodurch sich das Risiko für eine Hyperkalziurie sowie Kalzifikationen inklusive einer Nephrokalzinose und CKD erhöht [27, 28]. Zudem können erhöhte Serumphosphatspiegel die Bildung des Serum-Kalzium-Phosphat-Produkts verstärken und damit das Risiko für eine Ausfällung von Kalzium-Phosphat steigern [20]. Auf diese Weise erhöht eine Hyperkalzämie im Fall einer gleichzeitigen Hyperphosphatämie das Risiko ektopischer Verkalkungen in der Niere und verstärkt bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus das Risiko einer CKD [17].

Wirkungsweise von Palopegteriparatid

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionsherapie für erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus [1]. Es besteht aus dem PTH[1-34], das über den proprietären TransCon-Linker transient an einen Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Träger gebunden ist (Abbildung 2-2) [1, 29, 30]. Hierbei hält der mPEG-Träger das PTH inaktiv und minimiert dessen renale Ausscheidung sowie den enzymatischen Abbau [31]. Bei physiologischem pH-Wert und einer physiologischen Temperatur erfolgt eine Selbstspaltung des TransCon-Linkers die zu einer anhaltenden Freisetzung des aktiven PTH über einen Zeitraum von 24 Stunden führt. Während das freigesetzte PTH an den Zielrezeptoren der Niere und der Knochen binden kann, wird der mPEG-Träger zusammen mit dem TransCon-Linker im Anschluss über die Nieren ausgeschieden (Abbildung 2-2) [1, 32, 33].

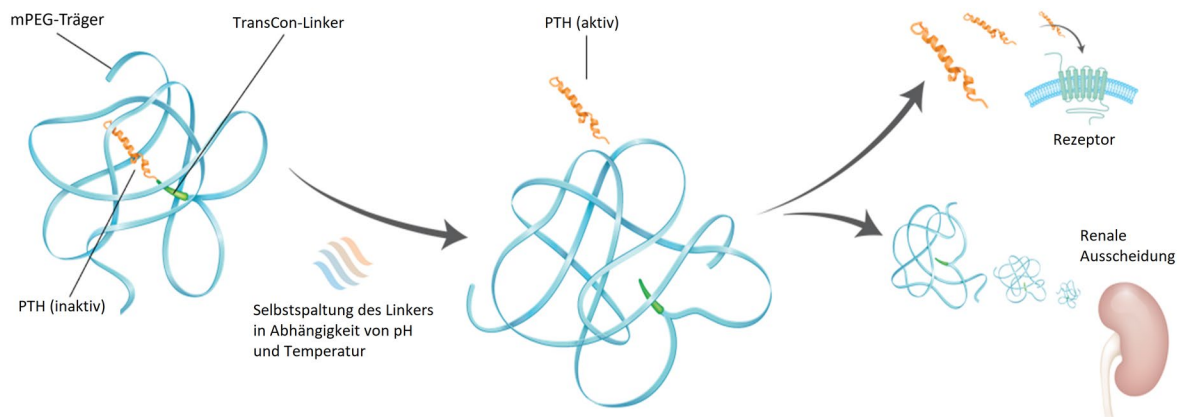


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Freisetzung von PTH aus dem Prodrug Palopegteriparatid

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: nach Khan et al. 2022 [30]

Aktives PTH ist ein Peptid, welches bedingt durch die schnelle Ausscheidung über die Nieren und die Leber, nur eine kurze Serumhalbwertszeit von wenigen Minuten hat [34]. Die anhaltende Freisetzung des PTH aus dem Palopegteriparatid Prodrug führt hierbei zu einem ausgeglichenen PTH-Spiegel innerhalb des physiologischen Normbereichs [1, 32, 35]. Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass eine kontinuierliche subkutane Infusion von PTH[1-34] die endogene PTH-Exposition bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus wirkungsvoll imitieren kann und zu einer Normalisierung der Serumkalzium- und Serumphosphat Spiegel, des Urinkalziumspiegels sowie des Knochenumsatzes führt [35]. Entsprechend wurde bereits im Rahmen des Zulassungsprozesses der PTH-Therapie 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 [36]. Durch den Einsatz der TransCon-Technologie ermöglicht Palopegteriparatid nun die effiziente Substitution des PTH mit lediglich einer Injektion pro Tag [1, 32, 33].

Die Patienten mit Hypoparathyreoidismus weisen durch unzureichende PTH-Spiegel einen zu geringen Knochenumsatz auf. Da PTH durch die Bindung an Rezeptoren der Osteoblasten indirekt die Osteoklastogenese induziert, durch die übermineralisierte Regionen mit erhöhter Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density; BMD) abgebaut werden, liegen bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus eben solche hypermineralisierten Knochenregionen vor [17, 21]. Im Rahmen des klinischen Studienprogramms führte eine Therapie mit Palopegteriparatid bei den Patienten zur Wiederherstellung von Kalzium-, Phosphat-, -und Vitamin D-Spiegeln, die im Normbereich liegen. Zudem nahm der Knochenumsatz zu und die BMD-Regionen, die hauptsächlich trabekuläre Knochen betreffen (d. h. Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals), wurden in alters- und geschlechtsspezifische Normbereiche verkleinert. Die BMD-Regionen, die hauptsächlich aus kortikalem Knochen bestehen (z. B. distales Drittel des Radius), blieben unverändert und innerhalb des Normalbereichs [1, 29].

Palopegteriparatid stellt die normale PTH-Achse wieder her, 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 [33]. Dabei erreichten innerhalb der Studie PaTHway die meisten Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, unter Palopegteriparatid eine Unabhängigkeit von therapeutischen Dosen Kalzium und aktivem Vitamin D, oder konnten zumindest deren Einnahme deutlich verringern [33]. Durch die Verringerung der Kalziumsupplementation und die damit einhergehende Normalisierung der Kalziumausscheidung mit dem Urin ist davon auszugehen, dass Palopegteriparatid im Vergleich zu einer konventionelle Therapie somit das Risiko für schwerwiegende, therapiebedingte Komplikationen, wie beispielsweise eine Nierenschädigung, reduziert [8, 33, 37, 38]. Zusätzlich zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse ist Palopegteriparatid in der Lage die Hypoparathyreoidismus bedingten Symptome zu lindern. Zudem verbessert eine Therapie mit Palopegteriparatid Lebensqualität von Patienten mit Hypoparathyreoidismus, was sich innerhalb der Studie PaTHway sowohl anhand des 36-Item Short Form Survey (SF-36) als auch des erkrankungsspezifischen Fragebogens Hypoparathyreoidism Patient Experience Scale (HPES) – Impact, sowie des Patient Global Impression of Severity (PGIS) – Impact zeigte [33]. Darüber hinaus verfügt Palopegteriparatid über ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, so dass überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auftraten, die nicht zu einem Behandlungsabbruch führten [33]. In der Konsequenz stellt Palopegteriparatid eine einzigartige Behandlungsoption für Patienten, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist, dar, die als Hormonersatztherapie effizient an der Ursache des Hypoparathyreoidismus wirkt und somit die Behandlungslast durch die unzureichende, rein symptomatische und nebenwirkungsreiche konventionelle Therapie verringert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Yorvipath ist eine Parathormon(PTH)-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist ^b	ja ^c	17.11.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>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.</p> <p>c: Bei Palopegteriparatid (Yorvipath[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Die in Tabelle 2-3 angegebenen Informationen sind der Fachinformation von Yorvipath[®] [1] und dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission über die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Palopegteriparatid vom 17.11.2023 [39] zu entnehmen. Die Definition der Zielpopulation wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) entnommen [40].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für Yorvipath® [1]. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigipen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
2. Potts JT, Jr., Murray TM, Peacock M, Niall HD, Tregear GW, Keutmann HT, et al. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. *Am J Med.* 1971; 50(5):639-49.
3. Mohan S, Kutilek S, Zhang C, Shen HG, Kodama Y, Srivastava AK, et al. Comparison of bone formation responses to parathyroid hormone(1-34), (1-31), and (2-34) in mice. *Bone.* 2000;27(4):471-8.
4. el-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous - a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):281-6.
5. Samuels MH, Veldhuis J, Cawley C, Urban RJ, Luther M, Bauer R, et al. Pulsatile secretion of parathyroid hormone in normal young subjects: assessment by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):399-403.
6. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 2016; 6(2):561-601.
7. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism - Review of the Literature 2018. *J Rare Disord Diagn Ther.* 2018;4(3:12).
8. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17055.
9. 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.
10. 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.
11. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-47.
12. Goodman WG. Calcium-sensing receptors. *Semin Nephrol.* 2004;24(1):17-24.
13. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med.* 1995;333(4):234-40.
14. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991;71(2): 371-411.
15. Alexander RT, Dimke H. Effects of parathyroid hormone on renal tubular calcium and phosphate handling. *Acta Physiol (Oxf).* 2023:e13959.
16. Nagai S, Okazaki M, Segawa H, Bergwitz C, Dean T, Potts JT, Jr., et al. Acute down-regulation of sodium-dependent phosphate transporter NPT2a involves predominantly the cAMP/PKA pathway as revealed by signaling-selective parathyroid hormone analogs. *J Biol Chem.* 2011;286(2):1618-26.

17. 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.
18. 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.
19. Goyal R., Jialal I. Hyperphosphatemia. StatPearls. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2022.
20. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine.* 2017; 55(1):273-82.
21. Poole KE, Reeve J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(6):612-7.
22. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-28.
23. Martin A, Kentrup D. The Role of DMP1 in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19(5):500-9.
24. 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.
25. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(5):623-9.
26. Gittoes N, Rejnmark L, Ing SW, Brandi ML, Bjornsdottir S, Hahner S, et al. The PARADIGM (physicians advancing disease knowledge in hypoparathyroidism) registry for patients with chronic hypoparathyroidism: study protocol and interim baseline patient characteristics. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):232.
27. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4): 391-403.
28. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12):4507-14.
29. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, 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;38(1):14-25.
30. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e372-e85.
31. Holten-Andersen L, Pihl S, Rasmussen CE, Zettler J, Maitro G, Baron J, et al. Design and Preclinical Development of TransCon PTH, an Investigational Sustained-Release PTH Replacement Therapy for Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(11):2075-86.
32. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Palopegteriparatid. Studie PaTHway. 2023.
34. Khan M, Jose A, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone. StatPearls. Treasure Island (FL); 2022.
35. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, 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):391-9.
36. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Natpar International non-proprietary name: parathyroid hormone (Procedure No. EMEA H/C/003861/0000). 2017.
37. 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.
38. 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.
39. Europäische Kommission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.11.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Yorvipath - Palopegteriparatid" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2023.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-110. Palopegteriparatid zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen. 2023.