

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palopegteriparatid (Yorvipath®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 3 A

Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus

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

Stand: 22.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Charakteristische Symptome und Komplikation des Hypoparathyreoidismus ...	15
Tabelle 3-2: Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus.....	26
Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland nach Alter und Geschlecht (2021)	29
Tabelle 3-4: Übersicht der Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland im Vergleich zum chronischen Hypoparathyreoidismus (2021).....	30
Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland nach Alter und Geschlecht (2021)	30
Tabelle 3-6: Trendberechnung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland (2018 bis 2026)	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-17: Empfohlener Plan für die Anwendung einer Palopegteriparatid-Dosierung mit > 30 µg/Tag.....	66
Tabelle 3-18: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	72
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Physiologische Funktionen des Parathormons	14
Abbildung 3-2: Titration von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D und Kalzium- Präparaten.....	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol
25(OH)D ₃	Calcidiol
Abs.	Absatz
AIRE	Autoimmunregulator
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMD	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density)
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
Ca ²⁺	Kalziumionen
CaSR	Kalziumsensitiver Rezeptor (Calcium Sensing Receptor)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
C-terminal	Carboxyterminal
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DDD	Daily Defined Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESE	Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology)
et al.	Und andere (et alii)
etc.	Et cetera

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
HAP	Herstellerabgabepreis
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
MwSt.	Mehrwertsteuer
NPT2	Typ II Natrium-/Phosphat-Kotransporter (Type II Sodium-dependent Phosphate Cotransporter)
Nr.	Nummer
N-termial	Aminoterminal
OD	Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
pmol	Pikomol
PO ₄ ³⁻	Phosphationen
PTH	Parathormon/Parathyroidhormon

Abkürzung	Bedeutung
PTH[1-34]	Aminosäure 1 - 34 des Parathormons
PTH1R	Parathormon-1-Rezeptor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B
RANKL	RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B-Ligand)
RMP	Risk-Management-Plan
S.	Seite
s. c.	Subkutan
SF-36	36-Item Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA2	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2
u. a.	Unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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; OD) [2, 3]. Im vorliegenden Verfahren hat die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend: 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.

Ascendis folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sowie der Zielpopulation. Entsprechend werden dem vorgelegten Nutzendossier Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, als Zielpopulation zu Grunde gelegt. Hieraus ergibt sich eine PTH-Therapie (Natpar) als zVT [4].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 14.07.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2023-B-110) [4]. Der G-BA hat im Rahmen der Beratung Parathyroidhormon (PTH, auch als Parathormon bezeichnet) 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 [4-7]. Da Palopegteriparatid eine PTH-Therapie darstellt („Yorvipath ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus“) geht der G-BA davon aus, dass für die Palopegteriparatid-Patienten eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und diese somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen [4]. Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sofern indiziert, zusätzlich zur PTH-Therapie eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D (Calcitriol, Alfacalcidol) erhalten [4].

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.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Palopegteriparatid wurden der Fachinformation entnommen [1]. Der OD-Status von Palopegteriparatid wurde am 19.10.2020 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products; COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) festgestellt und am 20.11.2023 bestätigt [2, 3].

Die Benennung der zVT erfolgte gemäß des G-BA anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigpen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-hydro-omega-methoxy, ether with N-[[[2-[[[6-[[1-[3-[[3-(2,3-dihydroxypropoxy)propyl]amino]-3-oxopropyl]-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]thio]hexyl]amino]ethyl]amino]carbonyl]-2-methylalanylteriparatide (2:1) for the treatment of hypoparathyroidism (10.02.2021). 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Yorvipath (palopegteriparatide). Treatment of hypoparathyroidism. EU/3/20/2350. (20.11.2023). 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-110. Palopegteriparatid zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen. 2023.

5. Edafe O, Mech CE, Balasubramanian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5(5):CD012845.
6. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al. Management of Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2022;37(12):2663-77.
7. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. Eur J Endocrinol. 2019;180(3):P1-P22.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das humane Parathormon

Das endogene PTH ist ein aus 84 Aminosäuren aufgebautes Peptidhormon, das in den Zellen der Nebenschilddrüse produziert wird. Die N-terminalen Aminosäuren 1 bis 34 bilden hierbei das biologisch aktive Zentrum des Peptids [1]. Die Sekretion von PTH wird streng durch Schwankungen des extrazellulären Kalziums mittels G-Protein-gekoppelter kalziumsensitiver Rezeptoren (Calcium Sensing Receptor; CaSR), die unter anderem an den Zellen der Nebenschilddrüse lokalisiert sind, kontrolliert. Ein niedriger systemischer Kalziumspiegel inaktiviert die CaSR und führt rasch zur Ausschüttung von PTH. Bei einem zu hohen systemischen Kalziumspiegel werden die CaSR aktiviert und die PTH-Sekretion zunehmend verringert. Die täglichen Schwankungen des zirkulierenden PTH sind in beiden Fällen jedoch gering [2-5].

Das PTH spielt eine Schlüsselrolle in vielen physiologischen Vorgängen, wobei hauptsächlich die Regulation der Kalziumhomöostase beeinflusst wird [4, 6]. 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 (1,25-Dihydroxyvitamin D). Diese Prozesse resultieren in einer Erhöhung des Serumkalziumspiegels [4]. Im Folgenden werden die zugrunde liegenden physiologischen Prozesse näher erläutert.

Renale Wirkungen des Parathormons

PTH steigert im renalen Tubulussystem die Kalziumresorption, wobei die Resorption überwiegend im distalen Tubulus erfolgt, und hemmt gleichzeitig die Phosphatresorption [4, 7]. Damit kann die renale Kalziumausscheidung stark reduziert werden und die Serumkalziumkonzentration wieder steigen [7]. Die Phosphatresorption wird bei ausreichender Phosphataufnahme mit der Nahrung durch Ausschüttung von PTH und der damit verbundenen Inaktivierung des Typ II Natrium-/Phosphat-Kotransporters (Type II Sodium-dependent Phosphate Cotransporter; NPT2) inhibiert. Das Phosphat wird in erster Linie durch den NPT2 aus dem Primärharn zurück in die Nierenepithelzellen transportiert, von wo es wieder in das Blut aufgenommen wird. Die Serumphosphatkonzentration wird somit in Abwesenheit von PTH erhöht. Die Inaktivierung des NPT2 führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphaten mit dem Urin und somit letztendlich zu einer Senkung der Serumphosphatkonzentration [7, 8].

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 (Parathormon-1-Rezeptor; 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 knochenaufbauenden Osteoblasten, stimuliert in diesen Zellen die Sekretion des osteoanabolen, insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1; IGF-1) und verhindert die Apoptose von Osteoblasten. Durch diese Effekte wird die Knochenneubildung gefördert, womit PTH einen ausbalancierten Knochenmetabolismus bewirkt [9].

Steigerung der Biosynthese von Calcitriol durch das Parathormon

Das PTH fördert die Aktivität der 1α -Hydroxylase, einem Enzym das für die Umwandlung der Speicherform des Vitamin D (Calcidiol bzw. 25-Hydroxycholecalciferol) in die bioaktive Form des Vitamin D (Calcitriol bzw. 1,25-Dihydroxycholecalciferol) verantwortlich ist [4, 10]. Durch vermehrt vorhandenes Calcitriol verstärkt PTH so, über einen indirekten Mechanismus, im Gastrointestinaltrakt den transepithelialen Transport von Kalzium und Phosphat und steigert dadurch deren enterale Resorption. Dies führt zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels und des Phosphatspiegels [7, 11]. Die aktive Umwandlung zu Calcitriol wird durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23; FGF23), einem Hormon, das vor allem von reifen Osteoblasten und Osteozyten produziert wird, unterdrückt. Zudem reguliert FGF23 die renale Resorption von Phosphat [12].

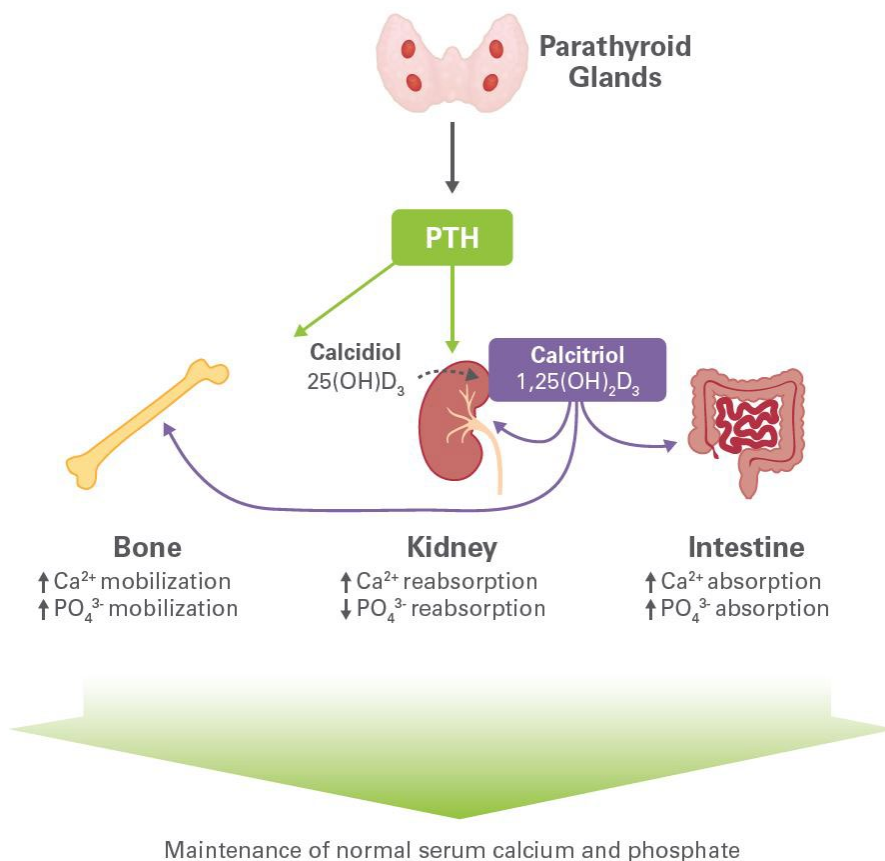


Abbildung 3-1: Physiologische Funktionen des Parathormons

Stimulierende Effekte sind mit einem ↑ markiert während inhibierende Effekte mit einem ↓ gekennzeichnet sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: nach Sinnott 2018 [6]

Der Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung, die durch einen Mangel an PTH gekennzeichnet ist und zu einer gestörten Kalzium- und Phosphathomöostase führt [13, 14]. Die geschätzte Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in der Europäischen Union (EU) liegt bei etwa 10 bis 40 Fällen pro 100.000 Einwohnern [3, 13, 15]. Die Erkrankung kann sowohl transient, als auch chronisch verlaufen [3, 14, 15]. Eine einheitliche Definition des chronischen Hypoparathyreoidismus besteht jedoch nicht. Je nach herangezogener Leitlinie wird hierbei eine Krankheitsdauer von mindestens sechs bzw. zwölf Monaten vorausgesetzt [16, 17].

Ursachen des Hypoparathyreoidismus

Die Hauptursache des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen stellt eine Verletzung der Nebenschilddrüse im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff dar ($\geq 75\%$ der Fälle) [15, 18]. So wird die etwa reiskorngroße (durchschnittlich 3 bis 5 mm im Durchmesser) Nebenschilddrüse bei etwa 0,12 bis 4,6 % der Operationen im vorderen Halsbereich versehentlich verletzt oder entfernt [15, 19, 20]. Davon führen 3 bis 30 % der Eingriffe zu einem chronischen Hypoparathyreoidismus, mit einer Krankheitsdauer von mehr als sechs Monaten [14, 19, 21]. Zu den weiteren Ursachen eines Hypoparathyreoidismus zählen genetische Ursachen, sowie Autoimmun- oder infiltrative Erkrankungen (z. B. Hämochromatose, Thalassämie). Einige Fälle ohne klar definierte Ätiologie oder Assoziationen werden als idiopathisch bezeichnet [15, 19, 22].

Klinische Manifestation des Hypoparathyreoidismus und seine Auswirkungen auf die Lebensqualität

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 [4, 23]. Der Hypoparathyreoidismus führt zu einer 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. Im Folgenden werden häufig berichtete Symptome und Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus stehen, tabellarisch dargestellt (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Charakteristische Symptome und Komplikation des Hypoparathyreoidismus

Organsystem	Symptom bzw. Komplikation	Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation
Generelle Verfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Kurzatmigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion
Neurologische Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln, Taubheitsgefühle, Parästhesien • Muskelzuckungen • Bewusstseinsintrübung („Brain fog“) • Kopfschmerz • Hitzeintoleranz • Konzentrationsschwäche • Vergesslichkeit • Schlafstörungen • Ängstlichkeit • Depression • Traurigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Kalzifikation der Basalganglien^a • Morbus Parkinson^a • Dystonie • Tetanie

Organsystem	Symptom bzw. Komplikation	Schwerwiegendes Symptom bzw. schwerwiegende Komplikation
Muskuloskelettale Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschmerz • Muskelkrampf • Rückenschmerz • Gelenkschmerz • Knochenschmerz • Muskelschwäche • Hohe Knochenmineraldichte • Spondyloarthropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchospasmus • Laryngospasmus
Kardiovaskuläre Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängertes QTc-Intervall 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrhythmie • Kardiovaskuläre Erkrankung^a • Kardiomyopathie
Renale Symptome und Komplikationen ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Gewebskalzifikation • Nierenstein 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Niereninsuffizienz • Nierenversagen
Andere Symptome und Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Katarakt^a • Papillenödem • Veränderung der Zahnstruktur • Trockene Haut • Dünnes bzw. brechendes Haar • Psoriasis pustulosa 	
<p>a: Folge der Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [3, 4, 23-26]</p>		

Fatigue stellt das am häufigsten berichtete Symptom des Hypoparathyreoidismus dar [25-28]. Darüber hinaus leiden die Patienten an Sensibilitätsstörungen, die sich durch Parästhesien, Kribbel- und Taubheitsgefühle äußern. Neurologische Symptome manifestieren sich zudem bei einem Großteil der Patienten in Form von Muskelzuckungen und Tetani [23, 25, 28]. Die muskuloskelettalen Folgen des Hypoparathyreoidismus zeigen sich verbreitet in Schmerzen, die sowohl an Muskeln als auch an Gelenken und an Knochen auftreten [28]. Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe in den Extremitäten treten ebenfalls vermehrt auf [23, 25, 28]. Ein Anzeichen für die muskuloskelettalen Komplikationen des Hypoparathyreoidismus ist ein verminderter Knochenumsatz, der folglich zu vermehrt auftretenden hypermineralisierten Knochen führt, die über eine erhöhte Knochenmasse und Knochendichte verfügen [14, 15, 19, 21]. Diese physischen Symptome treten bei Patienten mit einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit einer milden Erkrankung gehäuft auf [28].

Neben den physischen Symptomen bestehen bei vielen Patienten zusätzlich kognitive Symptome. Besonders häufig treten hierbei Bewusstseinsstörungen („Brain fog“) auf, die sich unter anderem durch Gedächtnisverlust, Lethargie oder Schwierigkeiten dabei klare Gedanken zu fassen äußern [15, 23, 28, 29]. So berichten die Betroffenen beispielsweise davon, sich bereits Sekunden nachdem sie die Bekanntschaft einer neuen Person gemacht haben, nicht mehr an ihren Namen erinnern zu können („*I can't remember somebody's name that they just told me 2 s ago, and I can't remember my last thought that I was just thinking about, and I'm only 49 and it's like, I'll say, 'Oh my gosh, I'm hopefully not getting early Alzheimer's.' I'm like, 'No, no, no, it's just my calcium must be low,' and I have to remind myself.*“) oder vergessen, dass sie etwas auf den Herd gestellt haben („*I have left stuff on the barbeque grill cooking and not remembered that it's there. I've done that on the stove, cooking.*“) [23].

Neben den ohnehin naheliegenden Einschränkungen der Lebensqualität durch die Schmerzen und das Unwohlsein erleben die Patienten sowohl in ihrem Privatleben als auch im Berufsleben starke Einschränkungen [26]. Aufgrund der Vielzahl an Symptomen und Komplikationen, die mit dem Hypoparathyreoidismus einhergehen, wird die Vereinbarkeit dieser Faktoren mit dem Sozialleben durch die Patienten häufig als herausfordernd empfunden („*Because the symptoms aren't easy to see I often feel like no one understands and feel very isolated.*“) [29]. Selbst enge Sozialkontakte wie beispielsweise die Beziehung zu Lebens- oder Ehepartnern gehen hierbei, nach Auftreten der mit der Erkrankung verbundenen Symptome, mit einer Verschlechterung einher [26]. Infolge der physischen Symptome wird darüber hinaus das Arbeitsleben der Patienten negativ beeinflusst, so dass sie Einschränkungen bei der Ausübung einer vorher bestehenden Vollzeitbeschäftigung erleben, wodurch die Betroffenen permanent oder vorübergehend auf Sozialversicherungsleistungen angewiesen sind [26, 30].

Auch für Patienten, die eine konventionelle Therapie erhalten, besteht weiterhin ein hoher Leidensdruck. Da diese nur das Symptom des Kalziummangels, aber nicht die eigentliche Krankheitsursache, den Mangel an PTH behandelt, können auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase nicht vollumfänglich wiederhergestellt werden. Somit treten bei diesen Personen ungeachtet der bestehenden Therapie des Hypoparathyreoidismus weiterhin Symptome wie Fatigue, Muskelkrämpfe, Schweregefühle in den Beinen und Kribbelgefühle von moderater bis schwerer Intensität auf [26, 28]. Zudem kann neben den krankheitsbedingten Symptomen gerade die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führen. Die Ablagerung von überschüssigem Kalzium in den Geweben führt zur Entwicklung von Kalzifikationen und damit verbundenen negativen Auswirkungen wie einem vierfach erhöhtem Risiko für Nierensteine, einer Niereninsuffizienz, sowie Kalzifikationen der Basalganglien im Gehirn, Katarakten und kardiovaskulären Plaques [4, 26, 31]. Innerhalb des PARADIGM Registers, einem globalen Register zur Erfassung von Langzeitdaten über Patienten mit Hypoparathyreoidismus, die jedwede Form der Therapie erhalten, wiesen 30 % der Patienten Kalzifikationen an den Nieren auf, die bei 11 % der Patienten zu Nierensteinen und bei 6 % der Patienten zu einer chronischen Niereninsuffizienz führten. Darüber hinaus traten bei 23 % der Patienten Kalzifikationen im Gehirn und bei 18 % der Patienten Kalzifikationen im kardiovaskulären System auf. Fast alle der beobachteten Patienten erhielten im Rahmen der Therapie des Hypoparathyreoidismus

Kalzium (91 %) und Vitamin D (84 %) [25, 32]. Die mit der Supplementation einhergehenden Nebenwirkungen und Spät komplikationen führen zu unmittelbar und mittelbar spürbaren Symptomen bei den Patienten [4, 29]. Das Wissen um die weitreichenden Nebenwirkungen der Therapie beunruhigt die Patienten, da sich diese häufig um die zuvor beschriebenen Langzeitfolgen der konventionellen Therapie sorgen. Dem kommt hinzu, dass die mit der notwendigen Supplementation verbundene Pillenlast von einem Großteil der Patienten als hohe Belastung empfunden wird [29].

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 [3]. Infolge der extrem niedrigen Kalziumspiegel kann ein Kalzium-Crash zu Tetanien, Bronchospasmen, Laryngospasmen, Krampfanfällen und/oder Arrhythmien führen, die notfallmedizinisch behandelt werden müssen [4, 6, 23]. Eine Real-World-Erhebung von Astolfi et al. (2020) zeigt, dass mehr als zwei Drittel der Patienten mit Hypoparathyreoidismus innerhalb eines Jahres vor der Befragung einen Kalzium-Crash erlebten. Bei 43 % dieser Patienten kam es wöchentlich oder monatlich zu einem Kalzium-Crash und bei 4 % der Patienten kam es sogar täglich dazu. Im Rahmen der Erhebung gaben zudem 42 % der Patienten an, dass sie innerhalb von zwei Jahren vor der Befragung auf Grund von Symptomen des Hypoparathyreoidismus eine Notaufnahme besucht haben. Bei 63 % von ihnen war die Notwendigkeit einer intravenösen Kalziumgabe aufgrund eines Kalzium-Crashes ursächlich für den Aufenthalt in der Notaufnahme [29]. Das Wissen um das Risiko eines Kalzium-Crashes ist für die Patienten sehr belastend. Die starke Angst vor dieser Form der Exazerbation des Hypoparathyreoidismus resultiert bei etwa der Hälfte der Betroffenen in Angststörungen bis hin zur Entwicklung einer Depression [28, 30].

In der Gesamtschau weisen Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Personen ohne Hypoparathyreoidismus auf [33, 34]. Einhergehend mit den schwerwiegenden Symptomen des Hypoparathyreoidismus und den Nebenwirkungen der eingesetzten Therapie besteht für Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [35, 36]. So zeigen Patienten mit postoperativem, chronischen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Patienten ohne Hypoparathyreoidismus, bei einer Nachbeobachtungszeit von vier Jahren, ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko [36]. Einhergehend mit den weitreichenden Symptomen des Hypoparathyreoidismus und den Nebenwirkungen der aktuellen konventionellen Therapie zeigen Studien aus unterschiedlichen Ländern (u. a. USA, Vereinigtes Königreich und Norwegen) einheitlich einen maßgeblichen negativen Einfluss des Hypoparathyreoidismus auf die Lebensqualität der Patienten [6, 30, 37, 38]. So zeigte sich in der von Siggelkow et al. (2020) durchgeführten Erhebung zur Lebensqualität von Patienten mit Hypoparathyreoidismus, dass die Vielzahl und Vielfalt gravierender physischer und psychischer Symptome, die im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus stehen, zu verringerten Scores im anerkannten Lebensqualitätsfragebogen 36-Item Short Form Survey (SF-36) führen. Hierbei wiesen sowohl die physische Komponente (Score: 45,6), als auch die mentale Komponente (Score: 48,4) einen mittleren Score unterhalb des Wertes der durchschnittlichen Bevölkerung auf [26, 39].

Somit besteht für die Patienten eine gravierende Einschränkung in der Lebensqualität. Zudem gaben postoperative Patienten mit Hypoparathyreoidismus signifikant schlechtere Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität, einschließlich des allgemeinen Gesundheitszustands, der Fähigkeit sozialen Aktivitäten nachzugehen, der Muskelschwäche, der Muskelkrämpfe und der medikamentösen Beeinträchtigung des täglichen Lebens an, als es bei der präoperativen Kontrolle der Fall war [40]. Dieser Effekt war erheblich stärker ausgeprägt als es durch die Chirurgen der Endokrinologie erwartet wurde [40].

Diagnose des Hypoparathyreoidismus

Die Diagnose des Hypoparathyreoidismus basiert in der Regel auf Symptomen, die im Zusammenhang mit einer Hypokalzämie stehen. Sie wird in erster Linie durch eine körperliche Untersuchung, die Krankengeschichte und eine Blutuntersuchung bezüglich der Kalzium- und PTH-Spiegel gestützt. Dabei deuten niedrige Spiegel von albuminkorrigiertem Serumkalzium oder ionisiertem Kalzium, sowie niedrige bzw. nicht nachweisbare PTH-Spiegel im Rahmen von mindestens zwei Untersuchungen, die im Abstand von mindestens zwei Wochen erfolgten, auf die Differentialdiagnose Hypoparathyreoidismus hin [15, 41]. Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie wird empfohlen Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel von < 2 mmol/l mit der konventionellen Therapie zu behandeln, sofern diese Symptome eines Hypoparathyreoidismus zeigen [17].

Zusätzliche Tests während der Diagnose können eine Erhebung des Vitamin D-Spiegels, die Aufzeichnung eines grundlegenden Stoffwechselprofils (Basic Metabolic Panel) und Urintests (z. B. Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin), sowie die Erfassung der glomerulären Filtrationsrate umfassen. Zudem können die Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density; BMD), Nierensteine und andere Anzeichen von Kalzifikationen erhoben werden. Im Falle eines familiär gehäuften Auftretens des Hypoparathyreoidismus kann darüber hinaus ein Gentest durchgeführt werden [15, 41]. Der Test auf Genmutationen des Transkriptionsfaktors AIRE wird gemäß der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology; ESE) für alle Patienten mit Hypoparathyreoidismus-Symptomen empfohlen, bei denen eine chirurgische Ursache nicht sofort erkennbar ist [24].

Charakterisierung der Zielpopulation

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus [42]. Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) hat der G-BA, gemäß des derzeitigen allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse, Patienten für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, als Zielpopulation für Palopegteriparatid definiert [43].

Die Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapieziele für die Behandlung des Hypoparathyreoidismus bestehen aus den folgenden Aspekten [44]:

- Linderung der Symptome, die aus der Hypokalzämie resultieren
- Aufrechterhaltung des Serumkalziumspiegels im nüchternen Zustand innerhalb oder knapp unterhalb des Normbereichs
- Aufrechterhaltung des Serumphosphatspiegel im nüchternen Zustand innerhalb oder knapp oberhalb des Normbereichs
- Vermeidung oder Minimierung einer Hyperkalziurie
- Aufrechterhaltung des Kalzium-Phosphat-Produkts unterhalb des oberen Limits des Normbereichs
- Vermeidung einer ektopischen Verkalkung der Niere und anderer Gewebe

Um diese Therapieziele zu erreichen, stehen in Deutschland Calcitriol- und Alfacalcidol-Präparate, sowie das rekombinant hergestellte PTH[1-84] Natpar als zugelassene Therapieoptionen bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus zur Verfügung [45-47]. Zudem ist der Einsatz von freiverkäuflichen Kalzium-Präparaten bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erstattungsfähig [48].

Die ESE empfiehlt primär eine symptomatische Behandlung unter Einsatz von aktiven Vitamin D Analoga (Alfacalcidol oder Calcitriol) in Kombination mit Kalzium-Präparaten. Sofern keine aktiven Vitamin D Analoga zur Verfügung stehen, kann alternativ auch Calciferol, bevorzugt als Cholecalciferol verwendet werden. Eine Therapie mit PTH oder PTH-Analoga wird derzeit für Patienten empfohlen, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist [17, 24]. Explizit für Deutschland liegt gegenwärtig keine Leitlinie für die Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen vor.

Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten mit Kalzium und aktivem Vitamin D

Die konventionelle Therapie des Hypoparathyreoidismus besteht aus der Supplementation mit oralem Kalzium und aktivem Vitamin D, mit dem Ziel die Symptome des Hypoparathyreoidismus zu lindern und die physiologischen Funktionen, die von einem normalen Kalziumspiegel abhängig sind, wiederherzustellen [3, 24]. Gemäß Expertenempfehlungen sollten alle Kalzium-Präparate im Zusammenhang mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Aufnahme zu verbessern und die Phosphatbindung zu erhöhen [3]. Die Patienten benötigen häufig zwischen 1 bis 3 g Kalzium aufgeteilt in zwei bis vier Dosen täglich, wobei einige Patienten bis zu 9 g Kalzium pro Tag benötigen [3, 49]. Die Patienten benötigen zusätzlich eine Supplementation mit aktivem Vitamin D, da PTH für die Umwandlung von inaktivem 25-Hydroxyvitamin D zu aktivem 1,25-Dihydroxyvitamin D verantwortlich ist. Bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus erlaubt in der Regel eine Dosis von 0,5 bis 2 µg/Tag Alfacalcidol oder eine Dosis von 0,5 bis 1,0 µg/Tag Calcitriol das Erreichen akzeptabler Kalziumspiegel [17, 24]. Gemäß der ESE-Leitlinie können jedoch Alfacalcidol-Dosen bis 4,0 µg pro Tag und Calcitriol-Dosen von bis zu 2,0 µg pro Tag erwogen werden [17, 24].

Da Magnesium ebenfalls einen Einfluss auf die PTH-Sekretion ausübt, kann es im Falle einer Hypomagnesiämie zum Auftreten eines funktionalen Hypoparathyreoidismus kommen. Zudem können niedrige Magnesiumspiegel ähnliche physische und psychische Symptome wie die Hypokalzämie hervorrufen [24]. Entsprechend benötigen die Patienten möglicherweise zusätzlich eine Magnesiumsupplementation. Dies wird für gewöhnlich täglich oral als Magnesiumoxid verabreicht.

Im Falle schwerer Kalzium-Crashes umfasst die Notfallbehandlung die rasche intravenöse Verabreichung von elementarem Kalzium (Kalziumglukonat 10 % oder Kalziumchlorid 10 %) und die anschließende kontinuierliche Infusion, während der Patient mit einer oralen Therapie stabilisiert wird. Hierbei wird eine Überwachung mittels Elektrokardiogramm (EKG) empfohlen [3, 4, 23].

Folgen der Therapie mit hohen Dosen an Kalzium und aktivem Vitamin D

Die dauerhafte Supplementation von hohen Dosen an Kalzium in Verbindung mit aktiven Vitamin D Supplementen kann zu kurz- und langfristigen Komplikationen wie Hyperphosphatämie und einer Erhöhung der Kalziumausscheidung im Urin führen [50, 51]. Dies wiederum erhöht das Risiko einer Nephrokalzinose und einer Nephrolithiasis (Nierensteine), was langfristig eine Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich einer chronischen Niereninsuffizienz und einem Nierenversagen, zur Folge haben kann. Außerdem kann es zu Gewebeverkalkungen im Gehirn, im Herz-Kreislaufsystem und im Augenapparat kommen [25, 33, 50, 51]. Die regelmäßige Einnahme hoher Dosen an aktivem Vitamin D kann zusätzlich zu einer Toxizität führen, da Vitamin D die enterale Kalzium- und Phosphatabsorption sowie den Knochenumsatz fördert. Dies kann bei einem zu hohen Blutspiegel an Vitamin D das bestehende mineralische Ungleichgewicht der Kalzium- und Phosphathomöostase verstärken [24, 52]. Daher ist bei einer Gabe von hohen Dosen Kalzium und aktivem Vitamin D eine regelmäßige Überwachung des Patienten in Hinblick auf den Serumkalzium- und Serumphosphat Spiegel, sowie die Kalziumkonzentration im Urin erforderlich [33]. Entsprechend stellt der Bedarf für hohe Dosen der konventionellen Therapie, gemäß europäischem Konsens, ein Kriterium zur Einleitung einer PTH-Therapie dar [17].

Auswirkungen der konventionellen Therapie auf die Einhaltung der Behandlung

Die Sorge der Patienten vor den schweren Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme ihrer konventionellen Therapie stehen, führen bei einem großen Anteil der Patienten zu einer verringerten Einnahme ihrer empfohlenen Dosis der konventionellen Therapie. Darüber hinaus erfordert die täglich notwendige Einnahme mehrerer Supplementpräparate ein teils kompliziertes Einnahmeschema, was bei den Patienten zu einem hohen zeitlichen und logistischen Aufwand führt [53, 54]. Insbesondere leidet aber ein Großteil der Patienten trotz einer bestehenden konventionellen Therapie unter einer hohen Symptomlast ihrer Erkrankung. Ungeachtet einer Supplementation von Kalzium und Vitamin D zur Einstellung physiologischer Kalziumspiegel, treten bei der Mehrheit der Patienten weiterhin schwerwiegende physische und kognitive Symptome auf, die auf unzureichende Kalziumspiegel zurückzuführen sind [55]. Das Auftreten dieser Symptome trotz der konventionellen Therapie, die Sorge der Patienten vor möglichen Langzeitfolgen der konventionellen Therapie und der damit verbundene logistische Aufwand schränkt die Compliance der Patienten deutlich ein.

Folgen der Nichtbehandlung der Hyperphosphatämie

Das PTH reguliert neben der Kalziumhomöostase auch die Phosphatsekretion der Niere. Die somit erhöhten Serumphosphat Spiegel sind durch die konventionelle Therapie nicht behandelbar, da der zugrunde liegende Pathogenitätsmechanismus durch die Einnahme von aktivem Vitamin D und Kalzium nicht angesprochen, sondern sogar noch verstärkt wird [56, 57]. Dies führt bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus zu einem hohen Risiko einer anhaltenden Hyperphosphatämie [4, 58]. Diese kann allenfalls durch eine phosphatarmer Ernährung oder die Einnahme von Phosphatbindern, zur Senkung der Serumphosphatwerte, behandelt werden [24]. Die hiermit verbundene zusätzliche Pillenlast sowie Einschränkungen in der Ernährung stellen für die Patienten eine weitere Belastung dar.

In Verbindung mit der erhöhten Kalziumeinnahme kann es zur Bildung schwer löslicher Kalzium-Phosphat-Komplexe im Blut kommen, wodurch das Kalzium nicht mehr für zelluläre Vorgänge zur Verfügung steht [21]. 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 einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder Gefäßverschlüsse in den Extremitäten verursachen können [34, 58].

In der Gesamtschau weisen Patienten, deren Symptomatik durch eine Behandlung mit der konventionellen Therapie nicht ausreichend kontrollierbar ist, einschließlich Patienten mit Langzeitkomplikationen durch die konventionelle Therapie, einen großen therapeutischen Bedarf für eine kausale Therapie des Hypoparathyreoidismus auf, die die normale PTH-Achse wiederherstellt.

PTH-Therapie

Im Jahr 2017 wurde mit Natpar die erste PTH-Therapie zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus in Europa zugelassen. Natpar ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert, deren Erkrankung sich durch die konventionelle Therapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt. Es wird einmal täglich in einer Dosierung von 25 bis 100 µg subkutan (s. c.) verabreicht [47].

Bei Natpar handelt es sich um ein, mittels einer rekombinanten DNA-Technologie hergestelltes, PTH-Präparat, welches die gleiche Aminosäuresequenz wie das endogene PTH besitzt. Die N-terminalen Aminosäuren 1 bis 34 sind hierbei der bioaktive Teil des Parathormons, während die C-terminalen Aminosäuren 35 bis 84 vor dem metabolischen Abbau schützen sollen. Es wurde angenommen, dass Natpar die Funktion des fehlenden PTH bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus übernehmen kann und somit zur Wiederherstellung einer physiologischen Kalzium- und Phosphathomöostase führt. Die pharmakokinetischen Studien zeigen allerdings, dass mittels Natpar keine anhaltenden physiologischen Plasmaspiegel des PTH erreicht werden, da sehr hohe maximale Plasmaspiegel 5 bis 30 Minuten nach Anwendung vorliegen und die Halbwertszeit bei nur etwa drei Stunden liegt [47]. In Anbetracht dieser Pharmakokinetik ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering sind.

Der Hersteller Takeda hat bekannt gegeben, die Produktion von Natpar Ende 2024 weltweit aufgrund von ungelösten Herstellungsproblemen einzustellen und somit das Produkt vom Markt zurückzuziehen [59]. Schon jetzt besteht ein Lieferengpass für die Dosisstärke 100 µg, der auch bis zur Einstellung der Produktion bestehen bleiben wird [59]. Kurz nach Produktionsende ist dies auch für die weiteren Dosisstärken zu erwarten. Demzufolge stünden den betroffenen Patienten im deutschen Versorgungskontext, ohne Palopegteriparatid, dann ausschließlich die symptomatische Behandlung mit Kalzium- und aktiven Vitamin D-Präparaten zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Palopegteriparatid

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen. Bei Palopegteriparatid handelt es sich um ein inaktives Prodrug, das den bioaktiven Strukturbereich des PTH (PTH[1-34]) enthält und somit eine kausale Therapie des Hypoparathyreoidismus darstellt [42, 60, 61]. Das innovative Design von Palopegteriparatid mittels der TransCon-Technologie ermöglicht eine einmal tägliche Gabe des PTH, das andernfalls durch die schnelle Ausscheidung über die Nieren eine sehr kurze Halbwertszeit hat, und führt zu einer anhaltenden Freisetzung des PTH[1-34]. Somit wird eine kontinuierliche systemische PTH-Exposition innerhalb des physiologischen Normbereichs ermöglicht [42].

Im Rahmen der klinischen Phase III-Studie PaTHway konnte gezeigt werden, dass 74 % der Patienten, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend war, unter Palopegteriparatid eine Unabhängigkeit von therapeutischen Dosen an Kalzium und aktivem Vitamin D erreichten und dabei einen albuminkorrigierten Serumkalziumwert im Normbereich zeigten [62]. Durch die Verringerung der Kalziumsupplementation und der Normalisierung des Kalzium- und Phosphatpiegels im Urin reduziert Palopegteriparatid im Vergleich zur konventionellen Therapie somit das Risiko für die Bildung von Kalzium-Phosphat-Produkten sowie Kalzifikationen in den Nieren, am Gehirn und in den Blutgefäßen. Demzufolge sinkt das Risiko für Spätkomplikationen des Hypoparathyreoidismus, wie z. B. Niereninsuffizienz, Katarakte, Herzinfarkte und Schlaganfälle, durch die Hormonersatztherapie mit Palopegteriparatid. Zudem werden die teils schwerwiegenden Symptome, die durch unzureichende Serumkalziumspiegel hervorgerufen werden (u. a. Parästhesien, Fatigue, Bewusstseinsstörungen, Schmerzen in den Extremitäten), vermindert. Dem kommt hinzu, dass auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lebensbedrohlichen Kalzium-Crashes verringert wird [4, 29, 31, 63, 64].

Patienten mit Hypoparathyreoidismus weisen durch zu niedrige oder fehlende PTH-Spiegel einen zu geringen Knochenumsatz auf, was zu Bereichen mit einer erhöhten BMD durch eine Übermineralisierung der Knochen und somit zu einem erhöhten Risiko für Frakturen führt. Häufig sind die trabekulären Knochen wie Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals betroffen und gerade Frakturen an diesen Knochen können zu starken Komplikationen in Verbindung mit einer vollständigen Immobilität der Patienten führen [65]. Die PTH-Substitution mit Palopegteriparatid führt bei den Patienten neben der Normalisierung ihrer Kalzium-, Phosphat-, und Vitamin D-Spiegeln im Blut zur Zunahme des Knochenumsatzes. Damit einher geht eine Normalisierung der hypermineralisierten Regionen, so dass alters- und geschlechtsspezifische Normbereiche erreicht werden [61, 64].

Palopegteriparatid übernimmt durch seine bioäquivalente Wirkung zum endogenen PTH die Funktion des fehlenden Hormons, so dass die physiologische Funktion des Körpers ermöglicht wird. Insgesamt stellt sich somit für die Patienten eine Verringerung der Symptomlast, sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität ein. Zudem verfügt Palopegteriparatid über ein sehr gutes, mit Placebo vergleichbares Verträglichkeitsprofil [61-64]. Somit stellt Palopegteriparatid eine einzigartige Behandlungsoption für Patienten dar, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist, indem es als Hormonersatztherapie effizient die Ursachen des Hypoparathyreoidismus behebt und die normale PTH-Achse wiederherstellt. Folglich kann ein Großteil der Patienten auf die belastende und nebenwirkungsreiche konventionelle Therapie verzichten [61-64].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Der Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung [13]. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung im europäischen Raum sind nur in begrenztem Umfang verfügbar [30, 66-69]. Insbesondere für Deutschland existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Publikationen, die Auskunft über die Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus geben.

Europäische Erhebungen zur Prävalenz variieren zwischen 0,94 bis 3,21 Fällen pro 10.000 Einwohner [30, 68, 69]. Hierbei entfallen 1,81 bis 2,22 Fälle pro 10.000 Einwohner auf einen Hypoparathyreoidismus infolge einer Operation und 0,23 bis 1,40 Fälle pro 10.000 Einwohner auf andere Ursachen des Hypoparathyreoidismus [30, 66-69]. Für die Inzidenz werden Raten von 0,80 Fällen pro 10.000 Einwohner für den postoperativen Hypoparathyreoidismus und 1 bis 4 Fälle pro 10.000 Einwohner für den Hypoparathyreoidismus mit einer anderen Ätiologie angegeben [66, 68]. Eine Übersicht der Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Europa ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Aufgrund der begrenzten Daten aus der Literatur wurden Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung Hypoparathyreoidismus in Deutschland anhand einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) auf Basis von Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) der Jahre 2018 bis 2021 bestimmt. Zudem wurden die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz sowohl nach Alter als auch nach Geschlecht stratifiziert, um potenzielle Unterschiede aufzuzeigen [70].

Tabelle 3-2: Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus

Publikation zur Studie	Region	Prävalenz/Inzidenz pro 10.000 Einwohner		
		Gesamt	postoperativ	nicht operativ
Prävalenz				
Underbjerg 2013 [66]	Dänemark	-	2,22	-
Underbjerg 2015 [67]	Dänemark	-	-	0,23
Astor 2016 [30]	Norwegen	0,94	0,64	0,30
Vadivelloo 2018 [68]	Schottland	3,21 ^a	1,81	1,40
Cianferotti 2018 [69]	Italien	2,70	1,81 ^b	0,89 ^b
Inzidenz				
Underbjerg 2013 [66]	Dänemark	-	0,80	-
Vadivelloo 2018 [68]	Schottland	-	-	1 - 4
<p>a: Schätzung nach dem Ausschluss von Fällen mit einem niedrigen Kalziumspiegel für weniger als sechs Monate sowie von Fällen mit einem niedrigen Serumalbuminspiegel und einem PTH-Spiegel > 1,6 pmol/l. b: Aus der Publikation ging keine Aufteilung zwischen dem postoperativen und dem nicht operativem Hypoparathyreoidismus hervor. Die angegebenen Werte wurden auf Basis der gewichteten Mittelwerte aller Studien bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Herleitung der Prävalenz und Inzidenz mittels GKV-Routineanalyse

Datenbasis

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von etwa neun Millionen GKV-Versicherten aus über 50 verschiedenen deutschen Krankenkassen. In der InGef-Datenbank sind neben soziodemographischen Angaben auch Informationen zu Arzneimittelverschreibungen sowie ambulante und stationäre Behandlungen über einen Zeitraum von sechs aufeinanderfolgenden Kalenderjahren erfasst, die longitudinal miteinander verknüpft sind. Projekte zur Versorgungsforschung können auf Basis einer in der InGef-Datenbank integrierten Forschungsdatenbank durchgeführt werden [71].

Die Daten der InGef-Forschungsdatenbank können zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung herangezogen werden, da es als belegt gilt, dass die enthaltenen erkrankungsbezogenen Daten auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind [71].

Für die hier dargelegte GKV-Routinedatenanalyse wurde ein Studienpool aus insgesamt 4.321.057 Versicherten aus der InGef-Datenbank herangezogen. Dieser wurde gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) adjustiert, so dass die deutsche Gesamtbevölkerung in Bezug auf die Faktoren Alter und Geschlecht widergespiegelt wird. Ausgehend von 73.294.342 GKV-Versicherten und 83.237.124 Einwohnern in Deutschland stellt der verwendete Studienpool für das Jahr 2021 5,9 % der GKV-Versicherten in Deutschland und 5,2 % der deutschen Gesamtbevölkerung dar [70].

Methodik zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland

Die Analyse der anonymisierten Daten in der Forschungsdatenbank wurde durch das InGef durchgeführt und ausgewertet. Es wurden alle verfügbaren Kalenderjahre der Forschungsdatenbank (2016 bis 2021) in die Analysen eingeschlossen, um die Ein-Jahres-Prävalenz bzw. -Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in der Gesamtbevölkerung für Deutschland für die Jahre 2018 bis 2021 zu bestimmen. Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland wurden die Ergebnisse bis in das Jahr 2026 fortgeschrieben [70].

Ein-Jahres-Prävalenz

Für die Erfassung der Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus auf Basis der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank wurden Selektionsschritte definiert. Hierbei erfolgte die Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz für die Kalenderjahre 2018 bis 2021 analog zueinander. Nachfolgend werden daher die Herleitungsschritte für das Jahr 2021 beschrieben:

Herleitungsschritt 1

Im ersten Herleitungsschritt wurden alle Versicherten, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2021 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden, eingeschlossen. Personen, die innerhalb dieses Zeitraums geboren wurden oder im Jahr 2021 verstarben, wurden ebenfalls eingeschlossen. Dieser Studienpool diente als zugrunde liegende Analysestichprobe für die folgenden Analyseschritte.

Herleitungsschritt 2

Im zweiten Herleitungsschritt erfolgte eine Einschränkung auf Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 mindestens eine stationäre Diagnose des Hypoparathyreoidismus (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder mindestens zwei ambulante Diagnosen des Hypoparathyreoidismus (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) in zwei unterschiedlichen Quartalen erhielten. Die Diagnosen wurden anhand der Codes der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification; ICD-10-GM) definiert und umfassten die folgenden Codes:

- E20.0 idiopathischer Hypoparathyreoidismus
- E20.8 anderer Hypoparathyreoidismus
- E20.9 Hypoparathyreoidismus, nicht spezifiziert
- E89.2 Hypoparathyreoidismus nach einem Eingriff

Ein-Jahres-Inzidenz

Die Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz erfolgte für die Kalenderjahre 2018 bis 2021 jeweils analog. Die Bestimmung der Ein-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2021 basierte auf der Herleitung der Prävalenz für dieses Jahr. Patienten, die im Jahr 2021 prävalent waren, wurden als inzident gewertet, sofern sie innerhalb eines Vorbeobachtungszeitraums von zwei Jahren (2019 und 2020) keine Diagnose eines Hypoparathyreoidismus erhielten.

Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland

Für die Ergebnisse der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz im Jahr 2021 erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung. Hierbei wurde der Bevölkerungsstand in Deutschland für das Jahr 2021 den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 2021: 83.237.124) [70, 72]. Da die Studienpopulation der InGef-Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden [71]. Die Hochrechnung erfolgte anhand folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2021)} \cdot \text{Bevölkerungsstand (2021)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls wurden zudem Konfidenzintervalle mit einem Konfidenzniveau von 95 % berechnet.

Trendberechnung zur Prävalenz und Inzidenz

Um die Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2022 bis 2026 abzuschätzen, erfolgte eine Fortschreibung mittels linearer Regression [70].

Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland

Die Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in der deutschen Gesamtbevölkerung sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz des chronischen Hypoparathyreoidismus zu analysieren, wurde hierbei zudem eine Aufteilung nach Alter sowie nach Geschlecht vorgenommen.

Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland nach Alter und Geschlecht (2021)

	Anzahl prävalenter Patienten in Deutschland [95 %-KI]
Nach Alter (in Jahren)	
0 – 17	324 [177; 544]
18 – 29	1.366 [1.040; 1.761]
30 – 39	3.541 [3.002; 4.149]
40 – 49	7.869 [7.055; 8.752]
50 – 59	15.530 [14.377; 16.751]
60 – 69	17.451 [16.228; 18.742]
70 – 79	16.039 [14.867; 17.279]
≥ 80	11.086 [10.116; 12.125]
Nach Geschlecht	
männlich	17.289 [16.072; 18.575]
weiblich	55.918 [53.711; 58.192]
Summe	73.207 [70.679; 75.802]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [70]	

Anhand der Analyse der Ingef-Datenbank ergibt sich eine Anzahl von 73.207 prävalenten Patienten mit Hypoparathyreoidismus in Deutschland. Hieraus ergibt sich eine Prävalenzrate von 87,95 Patienten pro 100.000 Einwohner. Mit 55.918 weiblichen gegenüber 17.289 männlichen Patienten ist ein deutlich höherer Anteil weiblicher Patienten zu beobachten. Zudem ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenz bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr zu beobachten (Tabelle 3-3) [70].

Im Rahmen einer zusätzlichen Analyse wurde der Anteil der prävalenten Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus bestimmt. Hierfür erfolgte eine weitere Einschränkung auf Versicherte in der InGef-Datenbank, die mindestens drei stationäre (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder ambulante (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) Diagnosen des Hypoparathyreoidismus in drei unterschiedlichen Quartalen zwischen 2019 und 2021 aufweisen. Diese Analyse ergibt, dass in Deutschland etwa 92 % der Patienten mit Hypoparathyreoidismus chronisch erkrankt sind (Tabelle 3-4) [70].

Tabelle 3-4: Übersicht der Ein-Jahres-Prävalenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland im Vergleich zum chronischen Hypoparathyreoidismus (2021)

	Anzahl prävalenter Patienten in Deutschland	Anzahl prävalenter Patienten in der deutschen GKV
Hypoparathyreoidismus	73.207	64.492
Chronischer Hypoparathyreoidismus	67.467	59.408

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [70]

Ein-Jahres-Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland

Die Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in der deutschen Gesamtbevölkerung sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz des Hypoparathyreoidismus zu analysieren, wurde hierbei zudem eine Aufteilung nach Alter sowie nach Geschlecht vorgenommen.

Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland nach Alter und Geschlecht (2021)

	Anzahl inzidenter Patienten in Deutschland [95 %-KI]
Nach Alter (in Jahren)	
0 – 17	139 [51; 302]
18 – 29	347 [194; 573]
30 – 39	602 [393; 882]
40 – 49	1.088 [799; 1.447]
50 – 59	1.944 [1.551; 2.407]
60 – 69	2.245 [1.821; 2.739]
70 – 79	1.412 [1.080; 1.814]
≥ 80	625 [412; 909]
Nach Geschlecht	
männlich	2.083 [1.675; 2.560]
weiblich	6.319 [5.591; 7.114]
Summe	8.402 [7.559; 9.312]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [70]

Anhand der Analyse der Ingef-Datenbank ergibt sich eine Anzahl von 8.402 inzidenter Patienten mit Hypoparathyreoidismus in der deutschen Gesamtbevölkerung. Hieraus ergibt sich eine Inzidenzrate von 10,09 Patienten pro 100.000 Einwohner. Anhand der erhobenen Daten zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten im Alter von 40 bis 79 Jahren erkrankt. Mit 6.319 weiblichen gegenüber 2.083 männlichen Patienten ist ein deutlich höherer Anteil weiblicher Patienten mit neu diagnostiziertem Hypoparathyreoidismus zu beobachten (Tabelle 3-5) [70]. Sowohl für die Altersverteilung als auch für die Geschlechtsverteilung ist hierbei eine Korrelation mit der Durchführung von Schilddrüsenoperationen zu erkennen, die zu den Hauptursachen für einen Hypoparathyreoidismus zählen [15, 18-20, 73].

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

Trendberechnung zur Prävalenz und Inzidenz

Die Trendberechnung der Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus sind nachfolgend in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Trendberechnung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in Deutschland (2018 bis 2026)

Jahr	Ein-Jahres-Prävalenz		Ein-Jahres-Inzidenz	
	pro 100.000	Gesamtbevölkerung	pro 100.000	Gesamtbevölkerung
Ergebnisse der GKV-Routineanalyse				
2018	84,54	70.188	9,84	8.165
2019	87,25	72.559	10,30	8.570
2020	87,27	72.567	9,31	7.741
2021	87,95	73.207	10,09	8.402
Trendberechnung				
2022	89,32	74.396	9,83	8.189
2023	90,34	75.302	9,80	8.177
2024	91,37	76.209	9,78	8.165
2025	92,39	77.115	9,75	8.153
2026	93,42	78.021	9,73	8.141
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [70]				

Auf Basis der dargestellten Prognose deutet sich eine Zunahme der Prävalenz des Hypoparathyreoidismus an, während die Inzidenz auf einem weitestgehend konstanten Niveau verbleibt (Tabelle 3-6) [70]. Die Hauptursache des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen stellt eine Verletzung der Nebenschilddrüse im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff im Halsbereich, insbesondere Schilddrüsenoperationen, dar [15, 18-20]. Da die Anzahl der Schilddrüsenoperationen insgesamt rückläufig ist und ihre Durchführung vermehrt in spezialisierten Zentren unter Verbesserung der Operationstechniken erfolgt, ist die Häufigkeit der Hauptursache eines Hypoparathyreoidismus ebenfalls rückläufig. Dies führt entgegen der dargestellten Trendberechnung zu der Annahme, dass sowohl Prävalenz als auch Inzidenz der Erkrankung zukünftig sinken werden. Somit wird insgesamt von einer Überschätzung der vorhergesagten Patientenzahlen ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Palopegteriparatid	22.196 [20.813 – 23.646] ^a	19.545 [18.327 – 20.922] ^a
<p>a: 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [70]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland zu bestimmen, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2021 durchgeführt.

Herleitung der Zielpopulation mittels GKV-Routineanalyse

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus [42]. Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) hat der G-BA, gemäß des derzeitigen allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse, Patienten für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, als Zielpopulation für Palopegteriparatid definiert [43].

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Palopegteriparatid erfolgte anhand folgender Herleitungsschritte:

Herleitungsschritt 1

Im ersten Herleitungsschritt wurden alle Versicherten, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2021 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden, eingeschlossen. Personen, die im Jahr 2021 verstarben, wurden ebenfalls eingeschlossen. Dieser Studienpool diente als zugrunde liegende Analytestichprobe für die folgenden Analyseschritte.

Herleitungsschritt 2

Im zweiten Herleitungsschritt erfolgte eine Einschränkung auf Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 mindestens eine stationäre Diagnose des Hypoparathyreoidismus (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder mindestens zwei ambulante Diagnosen des Hypoparathyreoidismus (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) in zwei unterschiedlichen Quartalen erhielten. Die Diagnosen wurden anhand der Codes der ICD-10-GM definiert und umfasste die folgenden Codes:

- E20.0 idiopathischer Hypoparathyreoidismus
- E20.8 anderer Hypoparathyreoidismus
- E20.9 Hypoparathyreoidismus, nicht spezifiziert
- E89.2 Hypoparathyreoidismus nach einem Eingriff

Herleitungsschritt 3

Im dritten Herleitungsschritt erfolgte eine Einschränkung auf Versicherte mit chronischem Hypoparathyreoidismus. Hierfür mussten prävalente Patienten mit Hypoparathyreoidismus (Herleitungsschritt 2) mindestens drei stationäre (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder ambulante (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) Diagnosen des Hypoparathyreoidismus in drei unterschiedlichen Quartalen zwischen 2019 und 2021 aufweisen.

Herleitungsschritt 4

Da Palopegteriparatid für Erwachsene zugelassen ist, erfolgte in Herleitungsschritt 3 eine Einschränkung auf Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren zum Zeitpunkt 31.12.2021. Hierfür wurde das Alter der Patienten mittels folgender Formel berechnet:

$$2021 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter zum 31.12.2021}$$

Herleitungsschritt 5

Gemäß der Definition des G-BA stellen Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, die Zielpopulation von Palopegteriparatid dar [43]. Um die Analysepopulation entsprechend einzuschränken, wurden diejenigen Patienten aus Herleitungsschritt 4 eingeschlossen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt im Jahr 2021, für den Hypoparathyreoidismus in der Haupt- oder Nebendiagnose dokumentiert wurde.
- Patienten, die im Jahr 2021 mindestens eine stationäre Diagnose der nachfolgend aufgeführten Komorbiditäten (primäre oder sekundäre Diagnose) und/oder mindestens zwei entsprechende ambulante Diagnosen (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) in zwei unterschiedlichen Quartalen erhielten.
 - E83.39 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase, nicht näher bezeichnet
 - E83.38 Sonstige Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase
 - R82.9 Sonstige und nicht näher bezeichnete abnorme Urinbefunde
 - N18.- Chronische Nierenkrankheit
 - N19.- Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
 - N20.- Nieren- und Ureterstein
- Patienten, für die im Jahr 2021 eine Verschreibung von PTH (ATC-Code: H05AA03) vorliegt. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend war.

- Patienten, die im Jahr 2021 mindestens eine Verschreibung eines der nachfolgend benannten Vitamin D-Präparate im ambulanten Bereich erhielten, deren Dosis höher ist als die zugelassene Tagesdosis (Daily Defined Dose; DDD).
 - Dihydrotachysterol (ATC-Code: A11CC02; DDD: 1 mg)
 - Alfacalcidol (ATC-Code: A11CC03; DDD: 3 µg)
 - Calcitriol (ATC-Code: A11CC04; DDD: 1 µg)

Die Auswertung der Verordnungen erfolgte auf Ebene der Pharmazentralnummer (PZN). Die Berechnung der durchschnittlichen Tagesdosis wurde anhand der folgenden Formel vorgenommen:

$$\frac{\text{Verordnete Dosis zwischen der letzten und ersten Verschreibung (2021)}}{\text{Anzahl der beobachteten Tage zwischen der letzten und ersten Verschreibung (2021)}}$$

Berechnung der Zielpopulation von Palopegteriparatid

Die Berechnung der Zielpopulation von Palopegteriparatid pro 100.000 Personen wurde ermittelt, indem die Anzahl der identifizierten Patienten mit Hypoparathyreoidismus im Jahr 2021 in Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt wurde, die im Jahr 2021 kontinuierlich beobachtet werden konnten (vgl. Herleitungsschritt 1; Studienpool). Hierfür wurde die folgende Formel angewendet:

$$\frac{\text{Zielpopulation von Palopegteriparatid (2021)}}{\text{Studienpool der InGefForschungsdatenbank (2021)}} * 100.000$$

Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Für die Zielpopulation im Jahr 2021 erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung. Hierbei wurde der Bevölkerungsstand in Deutschland für das Jahr 2021 den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 2021: 83.237.124) [70, 72]. Da die Studienpopulation der InGef-Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden [71]. Die Hochrechnung erfolgte anhand folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2021)*Bevölkerungsstand (2021)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls wurden zudem Konfidenzintervalle mit einem Konfidenzniveau von 95 % berechnet.

Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Population

Für die Zielpopulation im Jahr 2021 erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche GKV-Population. Hierbei wurde die Anzahl der Patienten in einer GKV im Jahr 2021 den veröffentlichten Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (GKV-Versicherte in 2021: 73.294.342) [74]. Die Hochrechnung erfolgte anhand folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2021)} \cdot \text{deutsche GKV-Population (2021)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls wurden zudem Konfidenzintervalle mit einem Konfidenzniveau von 95 % berechnet.

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten des InGef durchgeführt. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind [71]. Daher beruht die Herleitung auf einer validen und bereits anerkannten Methode. Im Rahmen der dargelegten Herleitung werden relevante ICD-10-GM Codes für Hypoparathyreoidismus zur Identifikation der relevanten Patienten berücksichtigt. Zudem wird die chronische Natur der Erkrankung durch eine Diagnose in mindestens drei Quartalen einbezogen. Hiermit wurde leitlinienkonform eine minimale Krankheitsdauer von sechs Monaten sichergestellt [17].

Eine Einschränkung auf Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, ist auf Basis der GKV-Routinedaten nur näherungsweise möglich. Gemäß der ESE-Leitlinie stellen die folgenden Parameter Kriterien für die Einleitung einer PTH-Therapie und somit für eine unzureichende konventionelle Therapie dar [17, 24]:

- Patienten, mit unzureichender Kontrolle der Kalziumkonzentration
- Patienten, die Kalzium-Dosen von mehr als 2,5 g elementarem Kalzium oder hohe Dosen aktiver Vitamin D-Analoga benötigen, um den Kalziumspiegel oder die Symptome zu kontrollieren
- Patienten mit Hyperkalziurie, Nierensteinen, Nephrokalzinose oder einer eingeschränkten Nierenfunktion
- Patienten mit Hyperphosphatämie und/oder erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt
- Patienten mit Störungen des Magen-Darm-Trakts in Verbindung mit Malabsorption
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Lebensqualität

Diese wurden sofern möglich im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse für die Identifikation von Patienten innerhalb der Zielpopulation von Palopegteriparatid herangezogen und in ICD-10-GM Codes sowie Verschreibungen übersetzt, die Rückschlüsse auf die genannten Kriterien zulassen. Kalzium-Präparate sind frei verkäuflich zu erhalten, weshalb ihre Verwendung nicht aussagekräftig durch die GKV-Routinedaten abgebildet werden kann.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus ^a	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ^b	19.545 [18.327 – 20.822]
<p>a: 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>b: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [42, 70]</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten im Anwendungsgebiet von Palopegteriparatid (Yorvipath®) entspricht, wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht. 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.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5) wurden die Ergebnisse aus einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen [70]. Diese wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien „Gute Epidemiologischer Praxis“ und „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels der „Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA2) durchgeführt. Die Analyse wurde detailliert und verbindlich im Vorfeld der Auswertung festgelegt. Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalysen wurden gemäß STROSA2 systematisch im Studienbericht beschrieben und deren Limitationen diskutiert [70]. Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des DESTATIS und des BMG entnommen [72, 74].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Potts JT, Jr., Murray TM, Peacock M, Niall HD, Tregear GW, Keutmann hat, et al. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. *Am J Med.* 1971; 50(5):639-49.
2. 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.
3. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-47.
4. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17055.
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. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism - Review of the Literature 2018. *J Rare Disord Diagn Ther.* 2018;4(3:12).
7. Levine MA. Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D. *Endocr Dev.* 2003;6:14-33.
8. 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.
9. Poole KE, Reeve J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(6):612-7.
10. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289(1):F8-28.
11. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4): 391-403.
12. Martin A, Kentrup D. The Role of DMP1 in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2021; 19(5):500-9.
13. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-hydro-omega-methoxy, ether with N-[[[2-[[[6-[[1-[3-[[3-(2,3-dihydroxypropoxy)propyl]amino]-3-oxopropyl]-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]thio]hexyl]amino]ethyl]amino]carbonyl]-2-methylalanyl]teriparatide (2:1) for the treatment of hypoparathyroidism (10.02.2021). 2021.
14. 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.
15. 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.

16. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12):2568-85.
17. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2): R33-R63.
18. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47(2):537-42.
19. 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.
20. Cavallaro G, Iorio O, Centanni M, Porta N, Iossa A, Gargano L, et al. Parathyroid Reimplantation in Forearm Subcutaneous Tissue During Thyroidectomy: A Simple and Effective Way to Avoid Hypoparathyroidism. *World J Surg.* 2015;39(8):1936-42.
21. 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.
22. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):417-22.
23. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). *Patient.* 2020;13(2):151-62.
24. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20.
25. Clarke BL, Ing S., Khan A., Mannstadt M., McDermott M., Piccolo R., et al. Chronic hypoparathyroidism disease profile from 492 patients in the PARADIGHM™ natural history global registry. Abstract: EP291. 19th European Congress of Endocrinology (20.-23.05.2017). *Endocrine Abstracts.* 2017;49(EP291).
26. 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.
27. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(5):623-9.
28. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014;20(7):671-9.
29. 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.
30. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-53.

31. David K, Moyson C, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):71-78.
32. 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.
33. Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Econ.* 2019;22(11):1141-52.
34. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021;38(8):4246-57.
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822-31.
36. Almquist M, Ivarsson K, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018; 105(10):1313-8.
37. Hepsen S, Akhanli P, Sakiz D, Sencar ME, Ucan B, Unsal IO, et al. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):75.
38. McIntyre C, Marco A, Cox J, Robinson S, Palazzo F, Tolley N. The impact of permanent hypoparathyroidism on quality of life. *European Journal of Surgical Oncology.* 2017;43:2397.
39. Maruish M.E. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2011.
40. Cho NL, Moalem J, Chen L, Lubitz CC, Moore FD, Jr., Ruan DT. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2014;20(5):427-46.
41. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-37.
42. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigpen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-110. Palopegteriparatid zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen. 2023.
44. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2313-24.
45. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Alfacalcidol Aristo 0,25 Mikrogramm/0,5 Mikrogramm/1 Mikrogramm (Alfacalcidol). Stand: 10/2022. 2022.
46. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Decostriol® 0,25/0,50 Mikrogramm Weichkapsel (Calcitriol). Stand: 08/2023. 2023.

47. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Fachinformation Natpar (PTH[1-84]). Stand: 04/2023. 2023.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsaußchlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs-ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2023.
49. Maeda S, Moreira C, Bobra V. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018;62(1):106-124.
50. Betancur JF, Adams-Sánchez C, Restrepo-Giraldo L, Arévalo-Novoa J, Ramírez B, Llano JF, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a patient with secondary hypoparathyroidism: A case report. *Radiol Case Rep*. 2022;17(12):4589-93.
51. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36.
52. Efsa Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2813.
53. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, Faki S, Topaloglu O, Ersoy R, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Abstract: P231. *Endocrine Abstracts*. 2018;56.
54. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2663-77.
55. Büttner M, Krogh D, Siggelkow H, Singer S. What are predictors of impaired quality of life in patients with hypoparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(3):268-75.
56. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 6):631-56.
57. 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.
58. Goyal R., Jialal I. Hyperphosphatemia. *StatPearls*. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2022.
59. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Einstellung der Produktion von NATPAR (Parathormon) Ende 2024 und Update zum Lieferengpass bei der 100-Mikrogramm-Dosis. 2022.
60. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Studienprotokoll. 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 (TCP-304, Version 5.0). 2021.
61. 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.
62. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Palopegteriparatid. Studie PaTHway. 2023.
63. 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.

64. 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.
65. Florschutz AV, Langford JR, Haidukewych GJ, Koval KJ. Femoral neck fractures: current management. *J Orthop Trauma.* 2015;29(3):121-9.
66. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-85.
67. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-44.
68. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3):478-85.
69. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Marcucci G, Cipriani C, Pepe J, et al. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(2):144-50.
70. Ascendis Pharma GmbH. Prevalence and Incidence of Patients with Hypoparathyroidism and the Target Population of Palopegteriparatide in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Palopegteriparatide. 2023.
71. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-9.
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2023 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1636625973529&code=12411#abreadcrumb>].
73. Winter H, Jauch K. 57. Schilddrüsenoperationen. In: *Chirurgie Basisweiterbildung 3* Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2022.
74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Stand: 31.03.2022). 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-9 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus [1].

Die nachfolgende Berechnung der Therapiekosten wurde mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

Die nachfolgenden Angaben der Stärke beziehen sich, wie in der Fachinformation, auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Trägers [1].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	Zielpopulation ^a	kontinuierlich: täglich 6 - 60 µg/Tag (s. c.)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	kontinuierlich: täglich 25 - 100 µg/Tag (s. c.)	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung und Herleitung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 dargelegt.

Palopegteriparatid

Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Palopegteriparatid wurden der Fachinformation entnommen [1]. Entsprechend wird Palopegteriparatid täglich als s. c. Injektion verabreicht. Die empfohlene Initialdosis für Palopegteriparatid beträgt 18 µg. In Abhängigkeit des Therapieerfolgs erfolgt eine patientenindividuelle Dosistitration in Schritten von 3 µg pro Dosisanpassungsschritt innerhalb einer Spanne von 6 bis 60 µg/Tag. Diese Spanne dient nachfolgend der Berechnung der entsprechenden Jahrestherapiekosten. Die Initialdosis wird bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht separat berücksichtigt, da diese bezogen auf die Gesamtkosten der Therapie vernachlässigbar sind und bereits durch die angewendete Dosispanne abgedeckt wird. Aus diesem Behandlungsmodus heraus ergeben sich, basierend auf 365 Tagen pro Jahr, 365 Behandlungen pro Jahr mit jeweils einem Behandlungstag.

PTH (Natpar)

Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von PTH (Natpar) wurden der Fachinformation entnommen [2]. Demnach wird PTH (Natpar) täglich als s. c. Injektion verabreicht. Die empfohlene Initialdosis beträgt 50 µg. In Abhängigkeit des Therapieerfolgs erfolgt eine patientenindividuelle Dosistitration in Schritten von 25 µg innerhalb einer Spanne von 25 bis 100 µg/Tag. Diese Spanne wird nachfolgend der Berechnung der entsprechenden Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt. Anhand des Behandlungsmodus von PTH (Natpar) ergeben sich, basierend auf 365 Tagen pro Jahr, 365 Behandlungen pro Jahr mit jeweils einem Behandlungstag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	Zielpopulation ^a	kontinuierlich: täglich 6 - 60 µg/Tag (s. c.)	365
Zielpopulation			
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	kontinuierlich: täglich 25 - 100 µg/Tag (s. c.)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p>			

Palopegteriparatid

Bei 365 Behandlungen pro Jahr, die jeweils einen Tag umfassen, ergeben sich für die Behandlung mit Palopegteriparatid 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

PTH (Natpar)

Bei 365 Behandlungen pro Jahr, die jeweils einen Tag umfassen, ergeben sich für die Behandlung mit PTH (Natpar) 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	Zielpopulation ^a	365	untere Grenze: 6 µg/Tag	untere Grenze: 2.190 µg (≙ 13,04 Packungen) ^b
			obere Grenze: 60 µg/Tag	obere Grenze: 21.900 µg (≙ 26,07 Packungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	365	untere Grenze: 25 µg/Tag	untere Grenze: 9.125 µg (≙ 13,04 Packungen)
			obere Grenze: 100 µg/Tag	obere Grenze: 36.500 µg (≙ 26,07 Packungen) ^c
<p>a: 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>b: Die Verabreichung einer Dosis von 6 µg Palopegteriparatid erfolgt gemäß der Fachinformation unter Verwendung des 168 µg pro 0,56 ml Pens. Da der Pen nach Anbruch nur 14 Tage lang verwendet werden darf ergibt sich hierbei ein Verwurf. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden entsprechend 13,04 Packungen Palopegteriparatid benötigt.</p> <p>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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1-3]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Palopegteriparatid

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Palopegteriparatid wurde gemäß den Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation bestimmt [1]. Der Patient erhält demzufolge Palopegteriparatid an 365 Tagen im Jahr in einer Dosierung zwischen 6 µg und 60 µg täglich. Die Verabreichung einer Dosis von 6 µg erfolgt unter Verwendung des 168 µg pro 0,56 ml Pens, während für eine Dosis von 60 µg gemäß der Fachinformation zwei Injektionen mit jeweils 30 µg unter Verwendung des 420 µg pro 1,4 ml Pens zu nutzen sind [1]. Daraus ergibt sich durch Multiplikation der Anzahl an Behandlungstagen und der eingesetzten Dosis ein Jahresverbrauch von 2.190 µg bis 21.900 µg an Palopegteriparatid. Dies entspricht einer benötigten Packungsanzahl von 13,04 bis 26,07 Packungen pro Jahr [4].

PTH (Natpar)

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von PTH (Natpar) wurde gemäß den Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation bestimmt [2]. Der Patient erhält demzufolge PTH (Natpar) an 365 Tagen im Jahr in einer Dosierung zwischen 25 µg und 100 µg täglich. Daraus ergibt sich durch Multiplikation der Anzahl an Behandlungstagen und der eingesetzten Dosis ein Jahresverbrauch von 9.125 µg bis 36.500 µg an PTH (Natpar). Dieser Verbrauch entspricht einer Packungsanzahl von 13,04 bis 26,07 Packungen pro Jahr. Hierbei wurde der anhaltenden Lieferengpass für die Dosisstärke Natpar 100 µg, der bis zur Einstellung der Produktion bestehen bleiben wird, berücksichtigt [3, 4]. Entsprechend sollen Patienten, die eine Dosis von 100 µg benötigen zwei separate Injektionen mit einer Dosis von 50 µg erhalten, was zu einer Verdopplung der benötigten Packungsanzahl führt [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	10.782,53 € zwei Pens à 168 µg Palopegteriparatid	9.730,53 € [2,00 € ^a ; 1.050,00 € ^b]
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	10.782,53 € zwei Pens à 294 µg Palopegteriparatid	9.730,53 € [2,00 € ^a ; 1.050,00 € ^b]
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	10.782,53 € zwei Pens à 420 µg Palopegteriparatid	9.730,53 € [2,00 € ^a ; 1.050,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
PTH (Natpar)	8.077,41 € zwei Patronen à 350 µg Natpar	7.290,25 € [2,00 € ^a ; 785,16 € ^b]
PTH (Natpar)	8.077,41 € zwei Patronen à 700 µg Natpar	7.290,25 € [2,00 € ^a ; 785,16 € ^b]
PTH (Natpar)	8.077,41 € zwei Patronen à 1.050 µg Natpar	7.290,25 € [2,00 € ^a ; 785,16 € ^b]
PTH (Natpar)	8.077,41 € zwei Patronen à 1.400 µg Natpar ^c	7.290,25 € [2,00 € ^a ; 785,16 € ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung). b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V. c: Für die Dosisstärke Natpar 100 µg liegt ein anhaltender Lieferengpass vor, der bis zur Einstellung der Produktion bestehen bleiben wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [3, 5-8]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Palopegteriparatid

Palopegteriparatid ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Palopegteriparatid ist in drei verschiedenen Ausführungen verfügbar (zwei Pens à 168 µg, zwei Pens à 294 µg und zwei Pens à 420 µg) [1]. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden hierbei die Packungen mit 168 µg und 420 µg berücksichtigt.

Die Kosten pro Packung mit zwei Pens sind unabhängig von der jeweiligen Stärke und betragen nach AVP 10.782,53 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 1.050,00 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 9.730,53 € pro Packung [4].

PTH (Natpar)

PTH (Natpar) ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem AVP inklusive MwSt., abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 12 % auf den HAP berücksichtigt. Natpar ist in vier verschiedenen Stärken gelistet (zwei Patronen à 350 µg, zwei Patronen à 700 µg, zwei Patronen à 1.050 µg und zwei Patronen à 1.400 µg) [2]. Für die Stärke von 1.400 µg je Patrone besteht jedoch ein anhaltender Lieferengpass [3].

Die Kosten pro Packung sind unabhängig von der jeweiligen Stärke und betragen nach AVP 8.077,41 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 785,16 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 7.290,25 € pro Packung [5-8].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palopegteriparatid	Zielpopulation ^a	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Therapie mit Palopegteriparatid an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G × 8 mm	1 - 2 ^b	365 - 730 ^b
<p>a: 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>b: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden jeweils nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen.

Palopegteriparatid

Gemäß der Fachinformation fallen für die Behandlungen mit Palopegteriparatid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1].

PTH (Natpar)

Natpar ist mithilfe eines wiederverwendbaren Pens zu injizieren, der nicht in der Packung enthalten ist und separat bezogen werden muss [2]. Da die Verschreibung des Pens initial zu Behandlungsbeginn erfolgt und anschließend nicht regelhaft erfolgt, werden die Kosten des Pens bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus werden Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G × 8 mm benötigt, die ebenfalls nicht in der Packung enthalten sind [2]. Für jede Injektion ist eine neue sterile Nadel zu verwenden [2, 3]. Entsprechend sind pro Behandlungstag und Patient ein bis zwei zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erforderlich, woraus sich 365 bis 730 zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ergeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Therapie mit Palopegteriparatid an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G × 8 mm (PZN: 05524156)	0,25 € ^a
a: Eine Packung enthält 100 Pen-Nadeln. Die Kosten einer Packung betragen gemäß DAK Hilfsmittelvertrag PG 03 Applikationshilfen 24,99 €. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1, 2, 9]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Palopegteriparatid

Gemäß der Fachinformation fallen für die Behandlungen mit Palopegteriparatid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Hierbei wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen könnten [1].

PTH (Natpar)

Die Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung „Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G x 8 mm“ belaufen sich gemäß DAK Hilfsmittelvertrag PG 03 Applikationshilfen auf 0,25 € je Leistung [9].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Therapie mit Palopegteriparatid an.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G × 8 mm	91,21 € - 182,43 €
<p>a: 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2, 9]</p>			

Palopegteriparatid

Laut der Fachinformation fallen für die Behandlung mit Palopegteriparatid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Hierbei wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen könnten [1].

PTH (Natpar)

Die Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung „Ypsomed Clickfine Pen-Nadeln der Größe 31 G x 8 mm“ belaufen sich gemäß DAK Hilfsmittelvertrag PG 03 Applikationshilfen auf 91,21 € bis 182,43 € pro Jahr [9].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Palopegteriparatid (Yorvipath®)	Zielpopulation ^a	untere Grenze: 126.844,41 €	-	-	untere Grenze: 126.844,41 €
		obere Grenze: 253.688,82 €	-	-	obere Grenze: 253.688,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
PTH (Natpar)	Zielpopulation ^a	untere Grenze: 95.033,62 €	untere Grenze: 91,21 €	-	untere Grenze: 95.124,83 €
		obere Grenze: 190.067,23 € ^b	obere Grenze: 182,43 € ^b	-	obere Grenze: 190.249,66 € ^b
<p>a: 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>b: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3-9]</p>					

Palopegteriparatid

Es ergeben sich für Palopegteriparatid Jahrestherapiekosten von 126.844,41 € bis 253.688,28 € [4].

PTH (Natpar)

Für PTH (Natpar) ergeben sich Jahrestherapiekosten von 95.124,83 € bis 190.249,66 € [4].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In der Indikation chronischer Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen sind in Deutschland neben Palopegteriparatid aktive Vitamin D-Präparate (Alfacalcidol und Calcitriol) zugelassen [10, 11]. Zudem ist der Einsatz von freiverkäuflichen Kalzium-Präparaten bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erstattungsfähig [12, 13]. Darüber hinaus ist Natpar als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert, deren Erkrankung sich durch die konventionelle Therapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt [2]. Daher wird davon ausgegangen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht alle Patienten, die für eine Therapie mit Palopegteriparatid in Frage kommen würden, in der Versorgungsrealität damit behandelt werden.

Demzufolge ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Palopegteriparatid behandelt werden unter der Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation bleiben wird. Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Palopegteriparatid ist in Abschnitt 3.2.4 mit 19.545 Patienten angegeben.

Patienten mit Kontraindikation

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Palopegteriparatid bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Palopegteriparatid oder einen der verwendeten Hilfsstoffe (Bernsteinsäure, Mannitol, Metacresol, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke) und bei Vorliegen eines Pseudohypoparathyreoidismus kontraindiziert [1].

Da keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vorliegen, können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Palopegteriparatid im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Dementsprechend können Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt werden. Auf Basis der pivotalen Studie PaTHway lässt sich jedoch von einer guten Therapieadhärenz im Versorgungsalltag ausgehen. Innerhalb der 26-wöchigen doppelblinden Studienphase kam es bei keinem der 39 Studienteilnehmer des Palopegteriparatid-Arms (Zielpopulation) zu einem Behandlungsabbruch, der in Zusammenhang mit der Therapie stand. Alle Studienteilnehmer, die die doppelblinden Studienphase beendeten, traten in die anschließende Open Label Extensionsphase der Studie über [14, 15].

Patientenpräferenz

Die Behandlung mit Palopegteriparatid ist im Allgemeinen für die Patienten sehr gut verträglich und stellt eine gezielte Therapie an der Krankheitsursache dar. Die derzeitige konventionelle Therapie mit Kalzium und aktivem Vitamin D führt häufig zu Spätkomplikationen an der Niere, dem kardiovaskulären System und dem Nervensystem. Diese Spätkomplikationen bereiten den Patienten große Sorgen [16]. Zudem ist die rein symptomatische, konventionelle Therapie nicht in der Lage den Mangel an PTH vollumfänglich zu behandeln [17-19]. Vor dem Hintergrund des angekündigten Marktrücktritts von Natpar ist davon auszugehen, dass diejenigen Patienten, die gegenwärtig Natpar erhalten eine Umstellung auf Palopegteriparatid einer unzureichenden konventionellen Therapie vorziehen [3]. Dennoch können keine näheren Angaben zur Patientenpräferenz gemacht werden, da hierzu keine konkreten Daten vorliegen.

Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich

Die Behandlung des Hypoparathyreoidismus mit Palopegteriparatid wird in der Regel ambulant erfolgen. Da einige Patienten aufgrund eines Kalzium-Crashes dennoch stationär behandelt werden müssen, ist eine stationäre Behandlung mit Palopegteriparatid nicht auszuschließen. Allerdings ist davon auszugehen, dass die ambulante Versorgung mit Palopegteriparatid deutlich überwiegen wird.

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und dem Verbrauch von Palopegteriparatid und PTH (Natpar) in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2, sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.3 wurden den Fachinformationen entnommen [1, 2]. Die Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigpen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
2. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Fachinformation Natpar (PTH[1-84]). Stand: 04/2023. 2023.
3. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Einstellung der Produktion von NATPAR (Parathormon) Ende 2024 und Update zum Lieferengpass bei der 100-Mikrogramm-Dosis. 2022.
4. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Kostenberechnung Palopegteriparatid. 2023.
5. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand 15.12.2023): NATPAR 100 Mikrogramm/Dosis Plv. u. LM z.H.e.Inj.-L. 2023.
6. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand 15.12.2023): NATPAR 75 Mikrogramm/Dosis Plv. u. LM z.H.e.Inj.-L. 2023.

7. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand 15.12.2023): NATPAR 50 Mikrogramm/Dosis Plv. u. LM z.H.e.Inj.-L. 2023.
8. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand 15.12.2023): NATPAR 25 Mikrogramm/Dosis Plv. u. LM z.H.e.Inj.-L. 2023.
9. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand 15.12.2023): MYLIFE Clickfine Pen-Nadeln 8 mm. 2023.
10. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Alfacalcidol Aristo 0,25 Mikrogramm/0,5 Mikrogramm/1 Mikrogramm (Alfacalcidol). Stand: 10/2022. 2022.
11. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Decostriol® 0,25/0,50 Mikrogramm Weichkapsel (Calcitriol). Stand: 08/2023. 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2023.
13. Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG. Fachinformation Calcium Verla® 600 mg. Stand: 09/2021. 2021.
14. 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.
15. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Palopegteriparatid. Studie PaTHway. 2023.
16. 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.
17. 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.
18. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. Endocr Pract. 2014;20(7):671-9.
19. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. Eur J Endocrinol. 2022;186(2): R33-R63.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation von Palopegteriparatid entnommen [1].

Anwendungsgebiet

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, des weiteren medizinischen Personals sowie an die Diagnose

Die Behandlung sollte von Ärzten oder Angehörigen von Gesundheitsberufen mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Hypoparathyreoidismus eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist drei Jahre haltbar. Nach dem Anbrechen darf das Arzneimittel nicht über 30 °C gelagert werden und muss nach 14 Tagen entsorgt werden. Die Penkappe ist auf dem Fertigpen zu lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung mit aufgesetzter Penkappe aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingung nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen für Palopegteriparatid beziehen sich auf μg PTH[1-34]. Die Dosis ist individuell für jeden Patienten auf der Grundlage des Blutkalziumspiegels festzulegen. Die optimale Dosis nach der Titration ist die Mindestdosis, die zur Vorbeugung einer Hypokalzämie erforderlich ist. Dies ist die Dosis, bei der der Blutkalziumspiegel im Normalbereich bleibt, ohne dass Bedarf an aktiven Formen von Vitamin D oder an Kalzium-Präparaten besteht, die über die empfohlene Nahrungsergänzung für die Allgemeinbevölkerung hinausgehen (im Allgemeinen unter 600 mg pro Tag). Die Dosen von aktiven Formen von Vitamin D sowie von Kalzium-Präparaten müssen vor Beginn und während der Behandlung mit Palopegteriparatid basierend auf dem Kalziumwert im Serum angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Patienten, die die maximale Dosis von 60 μg Palopegteriparatid pro Tag erhalten und weiterhin an Hypokalzämie leiden, ist möglicherweise eine gleichzeitige Gabe von therapeutischem Kalzium und/oder aktiven Formen von Vitamin D erforderlich.

Die empfohlene Anfangsdosis ist 18 μg einmal täglich mit anschließenden Dosisanpassungen in Schritten von 3 μg alle sieben Tage (siehe Abbildung 3-2). Der Dosisbereich ist 6 bis 60 μg pro Tag.

Beginn der Behandlung mit Palopegteriparatid

Zu Beginn der Behandlung mit Palopegteriparatid müssen die Dosen von aktivem Vitamin D oder Kalzium-Präparaten angepasst werden:

- Wenn aktives Vitamin D angewendet wird:
 - Wenn Kalzium im Serum $\geq 2,07$ mmol/l [$\geq 8,3$ mg/dl] ist, muss aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) am Tag der ersten Dosis von Palopegteriparatid abgesetzt werden. Die Dosen von Kalzium-Präparaten sollten beibehalten werden.
 - Wenn Kalzium im Serum $< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl] ist, muss aktives Vitamin D am Tag der ersten Dosis von Palopegteriparatid um $\geq 50\%$ reduziert werden. Die Dosen von Kalzium-Präparaten sollten beibehalten werden.
- Wenn kein aktives Vitamin D angewendet wird:
 - Kalzium-Präparate sollten am Tag der ersten Dosis von Palopegteriparatid um mindestens 1.500 mg reduziert werden. Werden Dosen von elementarem Kalzium ≤ 1.500 mg angewendet, sollten Kalzium-Präparate ganz abgesetzt werden.
- Wenn Kalzium-Präparate für den Ernährungsbedarf indiziert sind, kann die Fortführung von Kalzium als Nahrungsmittelergänzung in Dosen von ≤ 600 mg pro Tag in Betracht gezogen werden, statt Kalzium ganz abzusetzen.

Dosisanpassung und -erhaltung von Palopegteriparatid

Die Konzentration von Kalzium im Serum muss während der Titration überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Dosis von Palopegteriparatid kann in Schritten von 3 µg erhöht werden, wenn mindestens sieben Tage seit der letzten Dosisänderung vergangen sind (siehe Abbildung 3-2). Die Dosis darf nicht öfter als alle sieben Tage erhöht werden. Als Reaktion auf eine Hyperkalzämie darf die Dosis von Palopegteriparatid nicht öfter als alle drei Tage in Schritten von 3 µg gesenkt werden (siehe Abbildung 3-2).

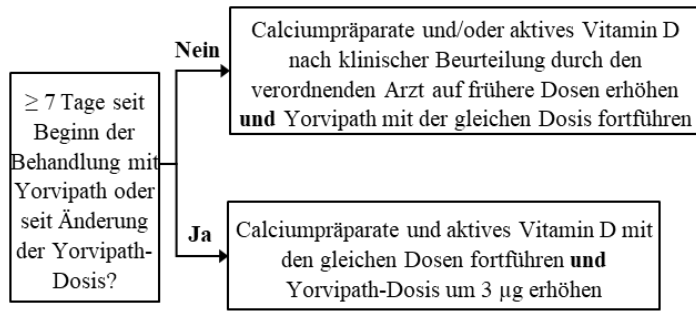
Kalzium im Serum sollte sieben Tage nach der ersten Dosis gemessen werden, und anhand von Abbildung 3-2 ist die richtige Dosierung von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D und Kalzium-Präparaten zu bestimmen. Nach jeder nachfolgenden Änderung der Dosis von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D oder Kalzium-Präparaten sollte Kalzium im Serum innerhalb von 7 bis 14 Tagen gemessen und Patienten sollten auf klinische Symptome einer Hypokalzämie oder Hyperkalzämie überwacht werden. Die Dosis von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D und/oder Kalzium-Präparaten sollte entsprechend Abbildung 3-2 angepasst werden. Änderungen der Dosis von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D oder Kalzium-Präparaten sind am gleichen Tag vorzunehmen.

Die Erhaltungsdosis sollte die Dosis sein, bei der Kalzium im Serum im Normalbereich bleibt, ohne dass Bedarf an aktiven Formen von Vitamin D oder an therapeutischen Dosen von Kalzium besteht. Optional können Kalzium-Präparate in ausreichender Dosis für den Ernährungsbedarf (≤ 600 mg pro Tag) fortgeführt werden. Kalzium und 25(OH)-Vitamin D im Serum sollten entsprechend dem Therapiestandard gemessen werden, wenn eine Erhaltungsdosis erreicht wird. Möglicherweise ist die Gabe eines 25(OH)-Vitamin D-Präparats (nicht-aktives Vitamin D) erforderlich, um normale Serumwerte zu erreichen.

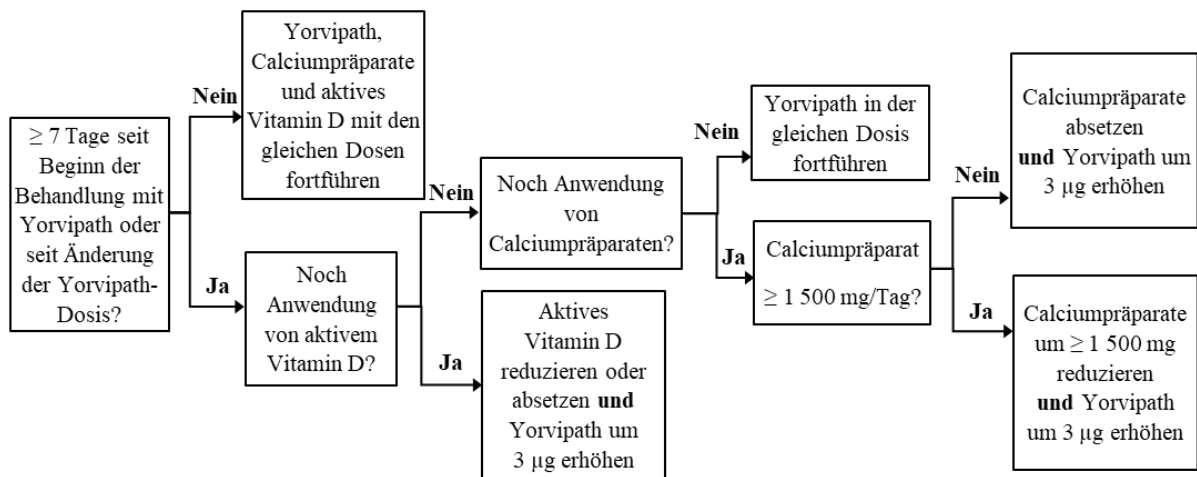
Kalzium im Serum sehr hoch ($\geq 3,00$ mmol/l [$\geq 12,0$ mg/dl])

Die Behandlung sollte für zwei bis drei Tage ausgesetzt werden, und dann sollte das Kalzium im Serum erneut kontrolliert werden. Wenn Kalzium im Serum nachfolgend $< 3,00$ mmol/l [< 12 mg/dl] ist, sollte die Titration von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D und Kalzium-Präparaten entsprechend dem zugehörigen Abschnitt der Abbildung 3-2 anhand des zuletzt bestimmten Blutkalziumspiegels wieder aufgenommen werden. Bleibt der Kalziumspiegel im Serum bei $\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl], sollte Palopegteriparatid weitere zwei bis drei Tage ausgesetzt werden, und dann sollte das Kalzium im Serum erneut kontrolliert werden. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bzgl. Informationen zu Hyperkalzämie.

Calcium im Serum niedrig (< 2,07 mmol/l [$< 8,3$ mg/dl]):



Calcium im Serum normal (≥ 2,07 bis < 2,64 mmol/l [≥ 8,3 bis < 10,6 mg/dl]):



Calcium im Serum hoch (≥ 2,65 bis < 3,00 mmol/l [≥ 10,7 bis < 12,0 mg/dl]):

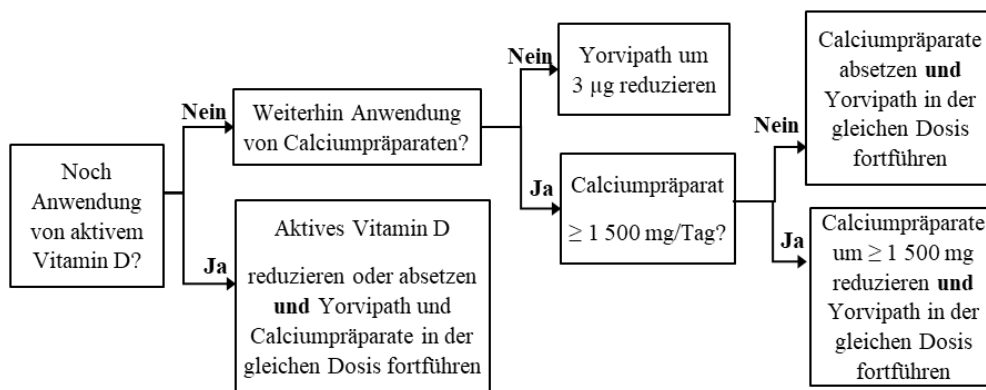


Abbildung 3-2: Titration von Palopegteriparatid, aktivem Vitamin D und Kalzium-Präparaten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1]

Hinweise zur Anwendung

Palopegteriparatid muss als s. c. Injektion in die Bauchdecke oder in die Vorderseite eines Oberschenkels angewendet werden. Die Injektionsstelle sollte jeden Tag zwischen vier möglichen Stellen gewechselt werden; Bauchdecke (links oder rechts) und Vorderseite des Oberschenkels (links oder rechts).

Alle Dosen > 30 µg pro Tag sollten als zwei Einzeldosen hintereinander in unterschiedliche Injektionsstellen injiziert werden (siehe Tabelle 3-17). Es wird empfohlen, für die zweite tägliche Injektion einen anderen Palopegteriparatid-Pen zu verwenden, auch wenn der Druckknopf an den beiden Pens die gleiche Farbe (gleiche Stärke) aufweist.

Tabelle 3-17: Empfohlener Plan für die Anwendung einer Palopegteriparatid-Dosierung mit > 30 µg/Tag

Dosis	Dosierungsplan	Pen-Kombination
33 µg/Tag	15 µg/Tag + 18 µg/Tag.	Zwei Fertigpens mit Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml (oranger Druckknopf) ^a
36 µg/Tag	18 µg/Tag + 18 µg/Tag	
39 µg/Tag	18 µg/Tag + 21 µg/Tag	
42 µg/Tag	21 µg/Tag + 21 µg/Tag	
45 µg/Tag	21 µg/Tag + 24 µg/Tag	Ein Fertigpen mit Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml (oranger Druckknopf) + Ein Fertigpen mit Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml (dunkelroter Druckknopf) ^b
48 µg/Tag	24 µg/Tag + 24 µg/Tag	Zwei Fertigpens mit Yorvipath 420 µg/1,4 ml (dunkelroter Druckknopf)
51 µg/Tag	24 µg/Tag + 27 µg/Tag	
54 µg/Tag	27 µg/Tag + 27 µg/Tag	
57 µg/Tag	27 µg/Tag + 30 µg/Tag	
60 µg/Tag	30 µg/Tag + 30 µg/Tag	
<p>a: Yorvipath 294 µg/0,98 ml appliziert 15, 18 oder 21 µg PTH[1-34] (mit orangem Druckknopf). b: Yorvipath 420 µg/1,4 ml appliziert 24, 27 oder 30 µg PTH[1-34] (mit dunkelrotem Druckknopf). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]</p>		

Ein neuer Palopegteriparatid-Pen sollte 20 Minuten vor dem Anbrechen aus dem Kühlschrank genommen werden. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein. Das Arzneimittel nicht injizieren, wenn es trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Jeder Fertigpen ist für die Verwendung durch einen einzelnen Patienten bestimmt. Ein Fertigpen darf auf keinen Fall von mehreren Patienten verwendet werden, auch nicht, wenn die Kanüle gewechselt wird.

Wenn ein Fertigpen eingefroren oder Hitze ausgesetzt wurde, muss er entsorgt werden.

Jedes Mal, wenn ein Fertigpen für die Verabreichung vorbereitet wird, muss eine neue Kanüle aufgesetzt werden. Kanülen dürfen nicht wiederverwendet werden, um eine Verstopfung der Kanüle, eine Kontamination, eine Infektion, ein Auslaufen der Lösung und Dosierungsungenauigkeiten zu verhindern. Die Injektionsnadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen sollte ohne aufgesetzte Kanüle aufbewahrt werden. Die Kanülen nach jeder Injektion entsorgen.

Bezüglich einer Anleitung zur Zubereitung und Anwendung von Palopegteriparatid sind die Packungsbeilage und die Anwendungshinweise zu beachten.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig medizinisch überwacht werden.

Eine Überdosierung kann eine Hyperkalzämie verursachen, die sich als Dehydratation, Palpitationen, Auffälligkeiten im EKG, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche und Verwirrtheit äußern kann. Eine schwere Hyperkalzämie erfordert möglicherweise ärztliche Hilfe und eine sorgfältige Überwachung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ein Fall einer unabsichtlichen Überdosierung der ungefähr 3-fach verordneten Dosis über mehr als sieben aufeinanderfolgende Tage führte zu einem Kalzium im Serum von bis zu 16,1 mg/dl, der Patient war symptomatisch und erforderte ein medizinisches Eingreifen. Nach Aussetzen von Palopegteriparatid, Kalzium und aktivem Vitamin D erholte sich der Patient wieder und die Behandlung konnte in der richtigen Dosis fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Palopegteriparatid wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min sollte der Blutkalziumspiegel öfter gemessen werden. Palopegteriparatid wurde bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus und schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palopegteriparatid bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Palopegteriparatid darf nicht bei Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkalzämie

Schwerwiegende Hyperkalzämie-Ereignisse wurden bei Anwendung von Palopegteriparatid berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Risiko ist am höchsten, wenn mit der Anwendung begonnen oder die Dosis erhöht wird. Während der Behandlung sollte das Kalzium im Serum gemessen werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Hyperkalzämie sollte eine Behandlung gemäß den klinischen Leitlinien erfolgen, und eine Anpassung der Palopegteriparatid-Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypokalzämie

Schwerwiegende Hypokalzämie-Ereignisse wurden bei Anwendung von Palopegteriparatid berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Risiko ist am größten, wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird, kann aber jederzeit auftreten. Während der Behandlung sollte das Kalzium im Serum gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Hypokalzämie sollte eine Behandlung nach den klinischen Leitlinien erfolgen, und es sollte eine Anpassung der Palopegteriparatid-Dosis in Betracht gezogen werden. Außerdem sollte eine Anpassung der aktuell angewendeten Dosis von aktivem Vitamin D und/oder Kalzium-Präparaten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Herzglykosiden

Eine Hyperkalzämie jeglicher Ursache kann zu einer Prädisposition für eine Digitalis-Toxizität führen. Bei Patienten, die Palopegteriparatid gleichzeitig mit Herzglykosiden (wie Digoxin oder Digitoxin) anwenden, sollten das Kalzium im Serum und der Herzglykosidspiegel überwacht werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwere Nieren- oder Lebererkrankung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei diesen Patientenpopulationen ist bei der Anwendung Vorsicht geboten. Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min können eine höhere Anfälligkeit für hyperkalzämische Reaktionen und eine vorübergehende Verringerung der eGFR, vor allem zu Beginn der Behandlung, aufweisen. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung eingeleitet wird, wird empfohlen, das Kalzium im Serum engmaschig zu überwachen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Osteosarkomrisiko

Yorvipath wurde bei Patienten, auf die Folgendes zutrifft, nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- 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 (z. B. Morbus Paget der Knochen)

Anwendung bei 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 (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Herzglykoside (wie Digoxin oder Digitoxin) haben eine geringe therapeutische Breite und werden durch Kalzium beeinflusst. Die Patienten sollten bei der Einnahme von Palopegteriparatid und Herzglykosiden auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität überwacht werden.

Andere Arzneimittel können Auswirkungen auf das Kalzium im Serum haben und das therapeutische Ansprechen auf Palopegteriparatid verändern, beispielsweise Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifendiuretika, systemische Kortikosteroide und Lithium. Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln erhalten, sind im Hinblick auf Veränderungen des Kalziums im Serum zu überwachen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palopegteriparatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für die schwangere Frau oder den sich entwickelnden Fötus kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit Palopegteriparatid während einer Schwangerschaft zu beginnen oder abbrechen, sind die möglichen Risiken den Vorteilen für die schwangere Frau gegenüberzustellen. Es wird empfohlen, das Kalzium im Serum bei schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, insbesondere, wenn sie mit Palopegteriparatid behandelt werden.

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 muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Palopegteriparatid zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, das Kalzium im Serum bei stillenden Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, auch, wenn sie mit Palopegteriparatid behandelt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Palopegteriparatid auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von Palopegteriparatid die Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palopegteriparatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten kam es jedoch zum Auftreten von Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope und/oder Orthostasesyndrom. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome weder ein Fahrzeug lenken noch Maschinen bedienen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risik-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die im Risk-Management-Plan aufgeführten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-18 dargestellt [2].

Tabelle 3-18: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
Wichtige identifizierte Risiken		
Hyperkalzämie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation, sowie die entsprechenden Abschnitte der Gebrauchsinformation. • Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fachinformation Abschnitt 4.2: Dosierungsschema ○ Routinemäßige Labortests und Überwachung der Kalziumwerte ○ Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung von Hyperkalzämien durch die Befolgung der empfohlenen Dosierung, der Informationen zur Überwachung und der Befragung der Patienten zu den Symptomen. 	-

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsempfehlungen bei Auftreten einer schweren Hyperkalzämie. ○ Fachinformation Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die das Serumkalzium beeinflussen. ○ Fachinformation Abschnitt 4.9: Überdosierung. <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: keine</p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
keine	-	-
Fehlende Informationen		
Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation • Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fachinformation Abschnitt 4.6: Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Laktation. <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: keine</p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	-
Verwendung bei Patienten mit schwerer und chronischer Niereninsuffizienz	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation, sowie die entsprechenden Abschnitte der Gebrauchsinformation. • Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fachinformation Abschnitt 4.2: Beschreibung der Erfordernisse bei schwerer Niereninsuffizienz. ○ Fachinformation Abschnitt 4.4: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. ○ Fachinformation Abschnitt 5.2: Erläuterung der PK-Eigenschaften in Bezug auf Nierenfunktionsstörungen. 	-

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
	Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: keine Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.	
Langfristige Sicherheit (einschließlich langfristiger Auswirkungen auf die Knochengesundheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die möglicherweise mit der mPEG-Exposition zusammenhängen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> keine Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: keine Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [2]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über die oben beschriebenen hinausgehen und die in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem RMP beschrieben sind.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 dargelegten Informationen wurden der aktuellen Fach- und Produktinformation [1, 3] sowie dem RMP [2] des zu bewertenden Arzneimittels Palopegteriparatid entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigpen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
2. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. EU Risk Management Plan for Yorvipath (Palopegteriparatid). Version 0.4. 2022.
3. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Produktinformation zu Yorvipath® (Palopegteriparatid). 0000.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Serumkalziumkonzentration	Die Konzentration von Kalzium im Serum muss während der Titration überwacht werden. (S. 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja
2	Überwachung auf Anzeichen einer Hyperkalzämie	Während der Behandlung sollte das Kalzium im Serum gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie beobachtet werden. (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
3	Überwachung auf Anzeichen einer Hypokalzämie	Während der Behandlung sollte das Kalzium im Serum gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie beobachtet werden. (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Überwachung auf Anzeichen einer Digitalis-Toxizität	Bei Patienten, die Yorvipath gleichzeitig mit Herzglykosiden (wie Digoxin oder Digitoxin) anwenden, sollten das Kalzium im Serum und der Herzglykosidspiegel überwacht werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität beobachtet werden. (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	nein
5	Überwachung von Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min	Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min können eine höhere Anfälligkeit für hyperkalzämische Reaktionen und eine vorübergehende Verringerung der eGFR, vor allem zu Beginn der Behandlung, aufweisen. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung eingeleitet wird, wird empfohlen, das Kalzium im Serum engmaschig zu überwachen. (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	nein
6	Überwachung von 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. (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	nein
7	Überwachung von Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln erhalten	Andere Arzneimittel können Auswirkungen auf das Kalzium im Serum haben und das therapeutische Ansprechen auf Yorvipath verändern, beispielsweise Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifendiuretika, systemische Kortikosteroide und Lithium. Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln erhalten, sind im Hinblick auf Veränderungen des Kalziums im Serum zu überwachen. (S. 3 - 4, Abschnitt 4.5 der Fachinformation)	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Überwachung von schwangeren Frauen	Es wird empfohlen, das Kalzium im Serum bei schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, insbesondere, wenn sie mit Yorvipath behandelt werden. (S. 4, Abschnitt 4.6 der Fachinformation)	nein
9	Überwachung von stillenden Müttern	Es wird empfohlen, das Kalzium im Serum bei stillenden Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, auch, wenn sie mit Yorvipath behandelt werden. (S. 4, Abschnitt 4.6 der Fachinformation)	nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 11/2023 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 4. Quartal 2023 [2]

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Fachinformation Yorvipath® Injektionslösung im Fertigpen (Palopegteriparatid). Stand: 11/2023. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2023. 2023.