

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palopegteriparatid (Yorvipath®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 4 A

Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.12.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 12 |
| Abkürzungsverzeichnis | 15 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 20 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 21 |
| 4.2 Methodik..... | 41 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 41 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 46 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 50 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 50 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 50 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 52 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 54 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 55 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 56 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 58 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 58 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 59 |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika..... | 60 |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte..... | 62 |
| 4.2.5.2.2.1 Mortalität..... | 62 |
| 4.2.5.2.2.2 Morbidität..... | 63 |
| 4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 74 |
| 4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit..... | 78 |
| 4.2.5.2.3 Statistische Methodik..... | 82 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 85 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 87 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 89 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 91 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 93 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 94 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 94 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 94 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 98 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdaten- banken..... | 101 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 102 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 105 |
| 4.3.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 105 |
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 126 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 128 |
| 4.3.1.3.1 | Endpunkte – RCT..... | 129 |
| 4.3.1.3.1.1 | Mortalität – RCT..... | 132 |
| 4.3.1.3.1.2 | Morbidität – RCT..... | 132 |
| 4.3.1.3.1.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT..... | 189 |
| 4.3.1.3.1.4 | Verträglichkeit - RCT..... | 221 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 245 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT..... | 248 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 249 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 249 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche..... | 249 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 249 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 254 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnis- datenbanken..... | 257 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 258 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 260 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 261 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen..... | 281 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 281 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 283 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... | 284 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 285 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 285 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 285 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 286 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 286 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 287 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 287 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 288 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen..... | 288 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen..... | 288 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... | 289 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 289 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 290 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise..... | 290 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 291 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 295 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 296 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 296 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 296 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 296 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 297 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 298 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 307 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 318 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 324 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 328 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 348 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 377 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) | 22 |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit der zVT) | 24 |
| Tabelle 4-3: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 26 |
| Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 29 |
| Tabelle 4-5: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 31 |
| Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 32 |
| Tabelle 4-7: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Verträglichkeit – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 34 |
| Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) | 46 |
| Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit der zVT) | 48 |
| Tabelle 4-10: Demografische Patientencharakteristika..... | 60 |
| Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika..... | 61 |
| Tabelle 4-12: Visiten, zu denen der Serumkalziumspiegel der Studienteilnehmer erhoben wurde..... | 65 |
| Tabelle 4-13: Physische und kognitive Symptome, die durch den HPES – Symptom adressiert werden..... | 68 |
| Tabelle 4-14: Übersicht der Domänen des HPES – Impact..... | 75 |
| Tabelle 4-15: Auswertungen der UE..... | 81 |
| Tabelle 4-16: Kriterien für die Identifikation von Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 83 |
| Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 98 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 101 |
| Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 102 |
| Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |
| Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Demografische Charakteristika der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 115 |
| Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 117 |
| Tabelle 4-26: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 123 |
| Tabelle 4-27: Behandlungsdauer und Exposition der Studienteilnehmer (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 124 |
| Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 126 |
| Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 128 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des Ansprechens auf die Behandlung | 132 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 134 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ (ITT- Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 135 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung des HPES – Symptom..... | 138 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HPES – Symptom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 139 |
| Tabelle 4-35: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „HPES – Symptom“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 140 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HPES – Symptom“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 144 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des HPES – Symptom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 146 |
| Tabelle 4-38: Operationalisierung des PGIS – Symptom | 147 |
| Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 149 |
| Tabelle 4-40: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „PGIS – Symptom“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 150 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des PGIS – Symptom“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 152 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des PGIS – Symptom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 155 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung der EQ-5D VAS | 157 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 158 |
| Tabelle 4-45: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der EQ-5D VAS“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 159 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 161 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 162 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung des WLQ | 163 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 164 |
| Tabelle 4-50: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „WLQ“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – | |

| | |
|--|-----|
| Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 165 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des WLQ“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 168 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des WLQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 171 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung der Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen | 173 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 174 |
| Tabelle 4-55: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der Kalzium-Dosis“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 175 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Kalzium-Dosis“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 177 |
| Tabelle 4-57: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 178 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Dosis von aktivem Vitamin D“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 180 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin ... | 181 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 182 |
| Tabelle 4-61: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stunden-sammelurin“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 183 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 185 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 186 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung des HPES – Impact | 189 |
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den HPES – Impact in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 191 |
| Tabelle 4-66: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „HPES – Impact“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 192 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HPES – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 196 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des HPES – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 199 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung des SF-36..... | 201 |
| Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 202 |
| Tabelle 4-71: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „SF-36“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 203 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 205 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des SF-36“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 207 |
| Tabelle 4-74: Operationalisierung des PGIS – Impact..... | 208 |
| Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIS – Impact“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 210 |
| Tabelle 4-76: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „PGIS – Impact“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 211 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des PGIS – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 215 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des PGIS – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 219 |
| Tabelle 4-79: Operationalisierung der UE | 221 |
| Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 222 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 223 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 226 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 229 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, bei ≥ 1 % und mindestens zehn Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 234 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 236 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE, bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 237 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 238 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Tod führten“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 239 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (gesamt)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 240 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – nicht schwer“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 242 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – schwer“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 244 |
| Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 246 |
| Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 246 |
| Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien (RCT)..... | 248 |
| Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 251 |
| Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 254 |
| Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich..... | 257 |
| Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich..... | 259 |
| Tabelle 4-99: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich..... | 260 |
| Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich..... | 262 |
| Tabelle 4-101: Eignung der gemeinsamen Endpunkte der Studie PaTHway und BALANCE für einen adjustierten indirekten Vergleich..... | 273 |
| Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche..... | 281 |
| Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 282 |
| Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 282 |
| Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche..... | 282 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 283 |
| Tabelle 4-107: Liste der eingeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche aus RCT)..... | 284 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 286 |
| Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 286 |
| Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 286 |
| Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 287 |
| Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 289 |
| Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 289 |
| Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 295 |
| Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PaTHway | 348 |
| Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PaTHway..... | 378 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 100 |
| Abbildung 4-3: Titrationsalgorithmus in der Studie PaTHway | 114 |
| Abbildung 4-4: Veränderung des HPES – Symptom (Gesamtscore) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 141 |
| Abbildung 4-5: Veränderung des HPES – Symptom (Domänenscore physische Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 142 |
| Abbildung 4-6: Veränderung des HPES – Symptom (Domänenscore kognitive Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 142 |
| Abbildung 4-7: Veränderung des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 151 |
| Abbildung 4-8: Veränderung des PGIS – Symptom (physische Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 151 |
| Abbildung 4-9: Veränderung des PGIS – Symptom (kognitive Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 152 |
| Abbildung 4-10: Veränderung der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 160 |
| Abbildung 4-11: Veränderung des WLQ (Zeitmanagement) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 166 |
| Abbildung 4-12: Veränderung des WLQ (körperliche Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 167 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-13: Veränderung des WLQ (mentale/zwischenmenschliche Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 167 |
| Abbildung 4-14: Veränderung des WLQ (ergebnisorientierte Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 168 |
| Abbildung 4-15: Veränderung der Kalzium-Dosis im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 176 |
| Abbildung 4-16: Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 179 |
| Abbildung 4-17: Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 184 |
| Abbildung 4-18: Veränderung des HPES – Impact (Gesamtscore) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 193 |
| Abbildung 4-19: Veränderung des HPES – Impact (physische Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 193 |
| Abbildung 4-20: Veränderung des HPES – Impact (Alltagsaktivitäten) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 194 |
| Abbildung 4-21: Veränderung des HPES – Impact (psychologisches Wohlbefinden) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 194 |
| Abbildung 4-22: Veränderung des HPES – Impact (Sozialleben und Beziehung) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 195 |
| Abbildung 4-23: Veränderung des SF-36 (PCS) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | 204 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-24: Veränderung des SF-36 (MCS) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 204 |
| Abbildung 4-25: Veränderung des PGIS – Impact (Lebensqualität) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 212 |
| Abbildung 4-26: Veränderung des PGIS – Impact (Alltagsfunktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 213 |
| Abbildung 4-27: Veränderung des PGIS – Impact (emotionales Wohlbefinden) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 213 |
| Abbildung 4-28: Veränderung des PGIS – Impact (physische Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 214 |
| Abbildung 4-29: Veränderung des PGIS – Impact (soziale Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist..... | 214 |
| Abbildung 4-30: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich..... | 255 |
| Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich..... | 256 |
| Abbildung 4-32: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie PaTHway..... | 376 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 25(OH)- | 25-Hydroxy- |
| Abs. | Absatz |
| AIRE | Autoimmunregulator |
| AMIce | Arzneimittelinformationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittelnutzenverordnung |
| ANCOVA | Kovarianzanalysen (Analysis of Covariance) |
| ANSM | National Security Agency of Medicine and Health Products |
| BMD | Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density) |
| BMI | Körpermasseindex (Body Mass Index) |
| bpm | Schläge pro Minute (beats per minute) |
| bzw. | Beziehungsweise |
| ca. | Circa |
| CGIS | Clinical Global Impression Scale |
| cm | Zentimeter |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CSP | Studienprotokoll (Clinical Study Protocol) |
| CSR | Studienbericht (Clinical Study Report) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTFG | Clinical Trial Facilitating Group |
| CTx | C-terminales Telozeptid des Typ 1 Kollagens |
| d. h. | Das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| dl | Deziliter |
| DMC | Data Monitoring Committee |
| DXA | Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual energy X-ray Absorptiometry) |
| eCRF | Elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form) |
| EDC | Elektronische Datenerfassung |
| EG | Europäische Gemeinschaft |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| eGFR | Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) |
| EQ-5D | European Quality of Life 5 Dimension 5 Level |
| ESE | Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology) |
| ET | Vorzeitige Beendigung (early Termination) der Studie |
| et al. | Und andere (et alii) |
| etc. | Et cetera |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FACT Cog | Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice) |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| h | Stunde |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| HCl | Salzsäure |
| HPES | Hypoparathyroidism Patient Experience Scale |
| HypoPT-SD | Hypoparathyroidism Symptom Diary |
| ICH | International Council on Harmonisation |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| inkl. | Inklusive |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISR | Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction) |
| ITT | Intention To Treat |
| i.v. | Intravenös |
| IWRS | Webbasiertes, interaktives Randomisierungssystem (Interactive Web Response System) |
| kg | Kilogramm |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| KI | Konfidenzintervall |
| l | Liter |
| LS-MW | Least-Square Mittelwert |
| LS-MWD | LS-MW-Differenz |
| m | Meter |
| Max | Maximum/maximal |
| MCMC | Markov-Chain-Monte-Carlo |
| MCS | Komponenten der psychischen Gesundheit (Mental Component Summary) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| µg | Mikrogramm |
| mg | Milligramm |
| MID | Minimal Important Difference |
| min | Minute |
| Min | Minimum/minimal |
| mIU | Milli internationale Einheit (milli International Unit) |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilber |
| mmol | Millimol |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| mPEG | Methoxypolyethylenglykol |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind |
| N | Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation |
| NaOH | Natriumhydroxid |
| ng | Nanogramm |
| nmol | Nanomol |
| Nr. | Nummer |
| N-terminal | Aminoterminal |
| OD | Orphan Drug |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| OR | Odds Ratio |
| PCS | Komponenten der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary) |
| PD | Pharmakodynamik |
| PEG | Polyethylenglykol |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PK | Pharmakokinetik |
| P1NP | Typ 1 Prokollagen aminoterminales Propeptid |
| PRN | Pro Re Nata (nach Bedarf) |
| PT | Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA |
| PTH | Parathormon/Parathyroidhormon |
| PTH[1-34] | Aminosäure 1 - 34 des Parathormons |
| PTH[1-84] | Aminosäure 1 - 84 des Parathormons |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan) |
| s. c. | Subkutan |
| SD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SE | Standardfehler |
| SF-36 | 36-Item Short Form Survey |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TBS | Trabekulärer Knochenscore (Trabecular Bone Score) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TSH | Thyroidstimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Obere Grenze des Normwertes (Upper Limit of Normal) |
| ULV | Ungeplante Laborvisite (Unscheduled Laboratory Visit) |
| U.S. | Vereinigte Staaten (United States) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | Versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| WLQ | Work Limitations Questionnaire |
| WPAI | Work Productivity and Activity Impairment |
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Palopegteriparatid (Yorvipath®). Palopegteriparatid wird für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus angewendet [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 (im Folgenden: Ascendis) unwiderruflich angezeigt, dass ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Entsprechend erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens von Palopegteriparatid gegenüber einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

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 [1, 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].

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

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.

Datenquellen

Zur Identifikation relevanter Studien erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) ergänzt wurde. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Webseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers dargestellt (Abschnitt 4.2.3, Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.1.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Suche nach RCT mit Palopegteriparatid für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar)

Für die Auswahl relevanter und in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|--------------------|--|--|---|
| Population | Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Palopegteriparatid entsprechen | Zielpopulation von Palopegteriparatid gemäß der Definition des G-BA [4] |
| Intervention | Palopegteriparatid (Initialdosis 18 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 6 - 60 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Fachinformation | Intervention gemäß Fachinformation [1] |
| Vergleichstherapie | PTH (Natpar) ^a (Initialdosis 50 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 25 - 100 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Fachinformation | zVT gemäß G-BA [4] in der Dosierung gemäß Fachinformation [8] |
| Endpunkte | mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit | keine patientenrelevanten Endpunkte | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo [9] |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|--|--|---|
| Studientyp | RCT | keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien) | Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerFO [9] |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | weniger als 24 Wochen | Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen |
| Publikationstyp ^b | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden. | Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein |
| <p>a: Derzeit ist in Deutschland, neben Palopegteriparatid, nur das Arzneimittel Natpar als PTH-Therapie zur Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. Clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich

Da keine direkt vergleichenden randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) zu Palopegteriparatid mit der zVT PTH (Natpar) als Komparator identifiziert wurden, erfolgte zusätzlich eine Suche nach geeigneten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Suche nach RCT mit Palopegteriparatid für einen indirekten Vergleich

Zur Identifikation bewertungsrelevanter Studien mit Palopegteriparatid für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1) wurden die in Tabelle 4-1 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps herangezogen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgte jedoch nicht.

Suche nach RCT mit der zVT PTH (Natpar) für einen indirekten Vergleich

Für die Identifikation bewertungsrelevanter Studien mit PTH (Natpar) für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1) wurden die in Tabelle 4-2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit der zVT)

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|--------------------|--|---|---|
| Population | Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Palopegteriparatid entsprechen | Zielpopulation von Palopegteriparatid gemäß der Definition des G-BA [4] |
| Intervention | PTH (Natpar) ^a (Initialdosis 50 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 25 - 100 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Fachinformation | Dosierung gemäß Fachinformation [1] |
| Vergleichstherapie | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie. |
| Endpunkte | mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit | keine patientenrelevanten Endpunkte | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO [9] |
| Studientyp | RCT | keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventive Studien, Phase I-Studien) | Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerFO [9] |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | weniger als 24 Wochen | Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|--|--|---|
| Publikationstyp ^b | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden. | Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein |
| <p>a: Derzeit ist in Deutschland, neben Palopegteriparatid, nur das Arzneimittel Natpar als PTH-Therapie zur Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. Clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Fazit der Evidenzrecherche

Die Evidenzrecherche ergab, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT für Palopegteriparatid im Vergleich zu PTH (Natpar) vorliegt. Auch eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich ergab keine geeignete Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung. Als bestverfügbare Evidenz wird daher die pivotale RCT PaTHway (NCT04701203; Palopegteriparatid vs. Placebo) herangezogen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, die der Zielpopulation von Palopegteriparatid entspricht, dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der vorliegenden Dossievorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“. Die Studie wurde anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität anhand der Studiendokumente [10-12], Studienregistereinträge [13-18] und der Studienpublikation [19] beurteilt. Nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte wurde das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Basierend auf der Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise liegt für die Studie PaTHway eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor.

Synthese von Ergebnissen

Für die Zielpopulation wurden die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit von Palopegteriparatid gegenüber Placebo in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellt [9].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier erfolgt die supportive Darstellung der pivotalen RCT PaTHway. Hierbei wurde die Studienpopulation gemäß der vom G-BA, im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) bestimmten Zielpopulation (Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist) zugeschnitten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie, die in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase (RCT-Phase) von 26 Wochen und eine anschließende, einarmige Open Label Extensionsphase über bis zu 156 Wochen unterteilt ist. Die Studie untersucht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Placebo.

In Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-7 sind die Ergebnisse zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der 26-wöchigen RCT-Phase der PaTHway für die Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, dargestellt.

Morbidität

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Endpunkt Behandlungsarm | N^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI]^b | p-Wert |
|---|----------------------|--|-------------------------------------|---------------|
| Ansprechen auf die Behandlung | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 29 (74,4) | 5,8549 [0,9380; 36,5473] | < 0,0001 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 30 (76,9) | 1,5723 [0,8609; 2,8714] | 0,0652 |
| Placebo | 12 | 6 (50,0) | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|--|----------------|---|------------------------------|----------|
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 38 (97,4) | 3,9440 [1,4569; 10,6771] | < 0,0001 |
| Placebo | 12 | 3 (25,0) | | |
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 35 (89,7) | 7,5023 [1,2299; 45,7619] | < 0,0001 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments benötigten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 35 (89,7) | 1,5542 [0,9582; 2,5208] | 0,0103 |
| Placebo | 12 | 7 (58,3) | | |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Gesamtscore | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 23 (59,0) | 1,9326 [0,8494; 4,3970] | 0,0561 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 19 (48,7) | 1,2711 [0,6168; 2,6193] | 0,4959 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 22 (56,4) | 1,8467 [0,8074; 4,2235] | 0,0856 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |
| Verbesserung des PGIS – Symptom | | | | |
| Verbesserung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 21 (53,8) | 1,0835 [0,5783; 2,0299] | 0,8017 |
| Placebo | 12 | 6 (50,0) | | |
| Verbesserung des PGIS – Symptom: physische Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 22 (56,4) | 1,0822 [0,5857; 1,9996] | 0,8024 |
| Placebo | 12 | 6 (50,0) | | |
| Verbesserung des PGIS – Symptom: kognitive Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 17 (43,6) | 0,6646 [0,3802; 1,1615] | 0,1906 |
| Placebo | 12 | 8 (66,7) | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|--|----------------|---|------------------------------|---------------|
| Verbesserung der EQ-5D VAS | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 14 (35,9) | 2,2305 [0,5813; 8,5585] | 0,1984 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| Verbesserung des WLQ | | | | |
| <i>Verbesserung des WLQ: Zeitmanagement</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 6 (15,4) | 4,7273 [0,2876; 77,7020] | 0,1260 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| <i>Verbesserung des WLQ: körperliche Anstrengungen</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 4 (10,3) | 1,3750 [0,1715; 11,0224] | 0,7636 |
| Placebo | 12 | 1 (8,3) | | |
| <i>Verbesserung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 8 (20,5) | 6,1818 [0,3856; 99,1068] | 0,0693 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| <i>Verbesserung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 8 (20,5) | 1,3750 [0,3425; 5,5195] | 0,6481 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 26 (66,7) | 3,9414 [1,0610; 14,6412] | 0,0038 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| <i>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 29 (74,4) | 4,4570 [1,2143; 16,3594] | 0,0006 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| <i>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 18 (64,3) | 3,4375 [0,9450; 12,5044] | 0,0164 |
| Placebo | 12 | 2 (18,2) | | |
| <i>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 21 (75,0) | 4,1250 [1,1530; 14,7577] | 0,0019 |
| Placebo | 12 | 2 (18,2) | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|--|----------------|---|------------------------------|---------------|
| <i>Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin > 300 mg/24 h zu Baseline hatten</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 13 (61,9) | 5,0000 [0,7527; 33,2131] | 0,0297 |
| Placebo | 12 | 1 (11,1) | | |
| a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | LS-MWD [95%-KI] ^{b,c} Hedges' g [95%-KI] | p-Wert |
|--|----------------|--|--------|
| Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -6,790 [-15,320; 1,739] | 0,1187 |
| Placebo | 12 | -0,45 [-1,108; 0,207] | |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -8,482 [-18,125; 1,160] | 0,0847 |
| Placebo | 12 | -0,36 [-1,018; 0,293] | |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -4,800 [-13,993; 4,393] | 0,3061 |
| Placebo | 12 | -0,46 [-1,113; 0,202] | |
| Veränderung des PGIS – Symptom | | | |
| Veränderung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -6,9 [-21,4; 7,6] | 0,3426 |
| Placebo | 12 | -0,07 [-0,721; 0,581] | |
| Veränderung des PGIS – Symptom: physische Symptome | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -7,3 [-21,9; 7,3] | 0,3175 |
| Placebo | 12 | -0,12 [-0,767; 0,536] | |
| Veränderung des PGIS - Symptom: kognitive Symptome | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 3,7 [-10,6; 18,0] | 0,6026 |
| Placebo | 12 | 0,29 [-0,366; 0,942] | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | LS-MWD [95%-KI] ^{b,c} Hedges' g [95%-KI] | p-Wert |
|--|----------------|--|-----------------|
| Veränderung der EQ-5D VAS | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 6,7 [-1,3; 14,8] ^c | 0,0995 |
| Placebo | 12 | 0,50 [-0,156; 1,162] | |
| Veränderung des WLQ | | | |
| <i>Veränderung des WLQ: Zeitmanagement</i> | | | |
| Palopegteriparatid | 17 | -9,935 [-20,139; 0,268] | 0,0557 |
| Placebo | 5 | -0,64 [-1,659; 0,375] | |
| <i>Veränderung des WLQ: körperliche Anforderungen</i> | | | |
| Palopegteriparatid | 17 | -14,342 [-25,857; -2,827] | 0,0173 |
| Placebo | 6 | -0,66 [-1,613; 0,290] | |
| <i>Veränderung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen</i> | | | |
| Palopegteriparatid | 17 | -13,208 [-21,901; -4,515] | 0,0049 |
| Placebo | 6 | -1,08 [-2,066; -0,093] | |
| <i>Veränderung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen</i> | | | |
| Palopegteriparatid | 17 | -6,66 [-16,46; 3,14] | 0,1713 |
| Placebo | 6 | -0,22 [-1,151; 0,715] | |
| Veränderung der Kalzium-Dosis | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -1.529,97 [-2.620,77; -439,16] | 0,0070 |
| Placebo | 12 | -0,55 [-1,210; 0,107] | |
| Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -0,687 [-0,955; -0,419] | < 0,0001 |
| Placebo | 12 | -0,84 [-1,514; -0,173] | |
| Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -3,307 [-5,063; -1,550] | 0,0004 |
| Placebo | 12 | -0,78 [-1,470; -0,087] | |
| <p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Ein LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an. c: Im Fall der EQ-5D VAS zeigt ein LS-MWD > 0 einen Vorteil für Palopegteriparatid an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-5: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|---|----------------|---|------------------------------|--------|
| Verbesserung des HPES – Impact: Gesamtscore | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 17 (43,6) | 1,4170 [0,5984; 3,3552] | 0,4021 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: physische Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 16 (41,0) | 0,7355 [0,3994; 1,3545] | 0,3617 |
| Placebo | 12 | 7 (58,3) | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: Alltagsaktivitäten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 15 (38,5) | 0,9961 [0,4637; 2,1396] | 0,9921 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: psychologisches Wohlbefinden | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 12 (30,8) | 0,9873 [0,3921; 2,4858] | 0,9788 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: Sozialleben und Beziehung | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 14 (35,9) | 0,9273 [0,4258; 2,0195] | 0,8537 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| Verbesserung des SF-36 | | | | |
| Verbesserung des SF-36: PCS | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 9 (23,1) | 2,7422 [0,3717; 20,2316] | 0,2827 |
| Placebo | 12 | 1 (8,3) | | |
| Verbesserung des SF-36: MCS | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 12 (30,8) | 1,9746 [0,5123; 7,6103] | 0,2897 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| Verbesserung des PGIS – Impact | | | | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: Lebensqualität | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 23 (59,0) | 1,8447 [0,7926; 4,2935] | 0,0974 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis in Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|---|----------------|---|------------------------------|--------|
| Verbesserung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 21 (53,8) | 1,1152 [0,5869; 2,1192] | 0,7345 |
| Placebo | 12 | 6 (50,0) | | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 20 (51,3) | 1,3047 [0,6289; 2,7067] | 0,4520 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: physische Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 17 (43,6) | 1,0984 [0,5141; 2,3469] | 0,8080 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: soziale Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 15 (38,5) | 1,2012 [0,4882; 2,9553] | 0,6858 |
| Placebo | 12 | 4 (33,3) | | |
| a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. | | | | |
| b: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an. | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | LS-MWD [95%-KI] ^{b,c} Hedges' g [95%-KI] | p-Wert |
|---|----------------|--|--------|
| Veränderung des HPES – Impact: Gesamtscore | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -5,449 [-14,269; 3,370] | 0,2259 |
| Placebo | 12 | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore physische Funktion | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -6,478 [-17,310; 4,354] | 0,2412 |
| Placebo | 12 | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Alltagsaktivitäten | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -4,591 [-14,739; 5,557] | 0,3753 |
| Placebo | 12 | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore psychologisches Wohlbefinden | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -5,390 [-15,296; 4,515] | 0,2862 |
| Placebo | 12 | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | LS-MWD [95%-KI] ^{b,c} Hedges' g [95%-KI] | p-Wert |
|---|----------------|--|--------|
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Sozialleben und Beziehung | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -5,247 [-16,073; 5,579] | 0,3421 |
| Placebo | 12 | -0,19 [-0,845; 0,459] | |
| Veränderung des SF-36 | | | |
| Veränderung des SF-36: PCS | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 2,315 (-2,135; 6,765) ^c | 0,3079 |
| Placebo | 12 | 0,31 [-0,343; 0,966] | |
| Veränderung des SF-36: MCS | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1,320 (-3,703; 6,344) ^c | 0,6065 |
| Placebo | 12 | 0,16 [-0,492; 0,812] | |
| Veränderung des PGIS – Impact | | | |
| Veränderung des PGIS – Impact: Lebensqualität | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -11,8 [-25,1; 1,4] | 0,0791 |
| Placebo | 12 | -0,35 [-1,003; 0,307] | |
| Veränderung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -5,3 [-18,0; 7,4] | 0,4077 |
| Placebo | 12 | -0,12 [-0,769; 0,534] | |
| Veränderung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -8,0 [-21,6; 5,7] | 0,2459 |
| Placebo | 12 | -0,21 [-0,864; 0,441] | |
| Veränderung des PGIS – Impact: physische Funktion | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -5,7 [-19,6; 8,1] | 0,4085 |
| Placebo | 12 | -0,09 [-0,740; 0,563] | |
| Veränderung des PGIS – Impact: soziale Funktion | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | -1,5 [-14,3; 11,4] | 0,8207 |
| Placebo | 12 | -0,05 [-0,698; 0,605] | |
| <p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Palopegteriparatid an. c: Im Fall des SF-36 zeigt ein LS-MWD > 0 einen Vorteil für Palopegteriparatid an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Verträglichkeit

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Studie PaTHway zu den Endpunkten der Nutzendimension Verträglichkeit – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|---|----------------|--|------------------------------|--------|
| Übersicht der UE | | | | |
| UE (gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 31 (79,5) | 0,7949 [0,6777; 0,9323] | 0,0907 |
| Placebo | 12 | 12 (100,0) | | |
| SUE | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 3 (7,7) | 2,2750 [0,1256; 41,1963] | 0,3268 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE (mild) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 19 (48,7) | 0,8352 [0,4693; 1,4864] | 0,5640 |
| Placebo | 12 | 7 (58,3) | | |
| UE (moderat) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 11 (28,2) | 0,6769 [0,2934; 1,5617] | 0,3842 |
| Placebo | 12 | 5 (41,7) | | |
| UE (schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) ^c | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Übersicht der UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse^c | | | | |
| UE (gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 31 (79,5) | 1,0598 [0,7368; 1,5244] | 0,7435 |
| Placebo | 12 | 9 (75,0) | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|---|----------------|--|------------------------------|---------------|
| SUE | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 2 (5,1) | 1,6250 [0,0833; 31,7121] | 0,4281 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE (mild) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 20 (51,3) | 0,8791 [0,4983; 1,5509] | 0,6718 |
| Placebo | 12 | 7 (58,3) | | |
| UE (moderat) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 10 (25,6) | 1,5385 [0,3896; 6,0751] | 0,5257 |
| Placebo | 12 | 2 (16,7) | | |
| UE (schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) ^d | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm^c | | | | |
| PT: Reaktion an der Injektionsstelle | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 12 (30,8) | 8,1250 [0,5160; 127,9347] | 0,0296 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| PT: Hypokalzämie^c | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 5 (12,8) | 0,2564 [0,0948; 0,6935] | 0,0067 |
| Placebo | 12 | 6 (50,0) | | |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 11 (28,2) | 7,4750 [0,4724; 118,2713] | 0,0397 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | Es trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf. | | |
| Placebo | 12 | | | |

| Endpunkt Behandlungsarm | N ^a | Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%) | RR [95 %-KI] ^b | p-Wert |
|--|----------------|---|------------------------------|--------|
| Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf. | | |
| Placebo | 12 | | | |
| UE von besonderem Interesse | | | | |
| <i>UE, von besonderem Interesse (gesamt)^f</i> | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 6 (15,4) | 4,2250 [0,2550; 70,0057] | 0,1521 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 2 (5,1) | 1,6250 [0,0833; 31,7121] | 0,4281 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Palpitationen | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Schwindel orthostatisch | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Kopfschmerz | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Synkope | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |
| Blutdruck orthostatisch erniedrigt | | | | |
| Palopegteriparatid | 39 | 1 (2,6) | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,5791 |
| Placebo | 12 | 0 (0,0) | | |

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

Morbidität

Das endogene PTH ist ein wichtiger Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase. Bei reduzierter oder fehlender Synthese des Hormons kommt es zu einer mangelnden intestinalen sowie renalen Kalziumresorption, einer erhöhten renalen Phosphatresorption und zur mangelnden Kalzium- und Phosphatfreisetzung durch den Knochenumsatz, wodurch Patienten eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie sowie eine Hypermineralisierung der Knochen entwickeln [20]. Infolge leiden die Patienten unter einer Vielzahl an Symptomen, die das kardiovaskuläre (z. B. Arrhythmien, Kardiomyopathien), das muskuläre (z. B. Muskelschmerzen, -krämpfe, -schwäche) und das zentralnervöse System (z. B. Kopfschmerzen, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche, Krampfanfälle) betreffen [21-27].

Patienten, bei denen ein Hypoparathyreoidismus diagnostiziert wird, erhalten zunächst Kalzium und aktives Vitamin D (konventionelle Therapie) zur Kontrolle und Milderung ihrer Symptomatik. Da durch die konventionelle Therapie nur die Symptome des Kalziummangels, jedoch nicht die eigentliche Krankheitsursache, der Mangel an PTH, behandelt wird, können auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase nicht vollumfänglich wiederhergestellt werden. Somit treten bei diesen Patienten ungeachtet der bestehenden Therapie des Hypoparathyreoidismus weiterhin Symptome wie Fatigue, Muskelkrämpfe, Schweregefühle in den Beinen und Kribbelgefühle von moderater bis schwerer Intensität auf [24, 28]. Infolge bleibt bei einem Großteil der Patienten ein hoher Leidensdruck bestehen.

Patienten, deren Symptome nicht ausreichend mit Kalzium und aktivem Vitamin D kontrolliert werden können, können auf eine Therapie mit dem PTH Natpar (neben Palopegteriparatid die einzige in Deutschland zugelassene PTH-Therapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus) umgestellt werden [29]. 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 [8]. In Anbetracht dieser Pharmakokinetik ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering sind. Dies führt in der Konsequenz zu einer Hyperkalziurie [30]. Entsprechend wurde bereits im Rahmen des Zulassungsprozesses von Natpar diskutiert, ob eine anhaltende Verabreichung mittels einer Pumpvorrichtung oder eine Formulierung mit einer entsprechenden Freisetzung in Betracht gezogen werden könnte, um das Risiko einer Hyperkalziurie zu verringern und gleichzeitig die Grunderkrankung zu therapieren [30]. In der Gesamtschau besteht somit ein ungedeckter Bedarf an einer Therapie des Hypoparathyreoidismus, die in der Lage ist, die Symptombelastung zu verringern und dabei langfristige Komplikationen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

Die RCT-Phase der Studie PaTHway umfasste 51 Patienten (39 im Palopegteriparatid-Arm und zwölf im Placebo-Arm), für die gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.3 definierten Kriterien, eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen. Diese Patienten zeigten ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit Palopegteriparatid. So erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid alle Kriterien, die einem Ansprechen zu Grunde gelegt wurden. Dagegen erfüllte keiner der Patienten des Kontrollarms die Kriterien dieses kombinierten Endpunkts. Unter Palopegteriparatid konnte nicht nur die Dosis der konventionellen Therapie drastisch reduziert werden, sondern es konnten fast alle Patienten des Palopegteriparatid-Arms sogar auf eine weitere Einnahme von therapeutischen Kalzium-Dosen und aktivem Vitamin D verzichten (89,7 % bzw. 97,4 %). Dies ist insbesondere von Vorteil, da die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führen kann. Infolge der Ablagerung von überschüssigem Kalzium in den Geweben kommt es zur Entwicklung von Kalzifikationen und damit verbundenen negativen Auswirkungen wie Nieren- oder Hirnverkalkung [22, 24, 31, 32]. Somit weisen Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Personen ohne Hypoparathyreoidismus auf [33, 34]. Dies resultiert darin, dass aufgrund der schwerwiegenden Symptome eines untertherapierten Hypoparathyreoidismus und den Nebenwirkungen einer langfristigen Behandlung mit der konventionellen Therapie, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht [35, 36]. Durch die Verringerung der eingenommenen Kalzium-Dosis zeigten Patienten, die Palopegteriparatid erhielten, zudem eine Verringerung der Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin bis hin zu einer Normalisierung der Kalziumausscheidung, wodurch von einer langfristigen Vermeidung der therapiebedingten, schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen ausgegangen werden kann [22, 24, 31-34].

Zu den Therapiezielen bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus zählt das Erreichen eines albuminkorrigierten Serumkalziumwerts innerhalb des Normbereichs [26, 29]. Dieses Ziel erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid, was einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm darstellt, in dem lediglich bei 50 % der Patienten eine Normalisierung des albuminkorrigierten Serumkalziumwert anhand der Anpassungen der konventionellen Therapie erreicht wurde. Unter Berücksichtigung des hohen Anteils an Patienten des Palopegteriparatid-Arms, die auf eine konventionelle Therapie vollständig verzichten konnten, zeigt sich hierin, dass Palopegteriparatid in der Lage ist, das endogene PTH effektiv zu ersetzen. Dies zeigt sich ebenfalls anhand der Verringerung erkrankungsbezogener UE im Allgemeinen unter Palopegteriparatid im Vergleich zum Kontrollarm, als auch im Besonderen in der Verringerung von Hypokalzämie-Ereignissen. Im Einklang mit der objektiven Betrachtung der Symptomlast und der erkrankungsbezogenen UE berichteten auch die Patienten im Palopegteriparatid-Arm von einer stärkeren Verbesserung ihrer Hypoparathyreoidismus bedingten Symptome, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patienten mit Hypoparathyreoidismus leiden häufig unter Müdigkeit, kognitiven Beeinträchtigungen („Brain fog“) sowie unter einem veränderten Geisteszustand mit Depressionen und Angstzuständen [37, 38]. Viele Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus erleben durch die Symptome und durch die Behandlung der chronischen Erkrankung eine beträchtliche Einschränkung in ihrem alltäglichen Leben sowie in ihrer Erwerbstätigkeit [39]. Insgesamt übt der Hypoparathyreoidismus somit einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus [24, 40-44].

Zusätzlich zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse berichteten die Patienten des Palopegteriparatid-Arms von einer stärkeren Verbesserung ihrer Lebensqualität, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).

Verträglichkeit

Palopegteriparatid verfügt über ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, so dass innerhalb der Studie PaTHway überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auftraten, die nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. In der Gesamtschau der UE zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Vergleichsarm, in dem die Patienten Placebo erhielten. Das günstige Nebenwirkungsprofil ist ebenso innerhalb der Detaildarstellung nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term; PT) ersichtlich. Darüber hinaus führte die Therapie mit Palopegteriparatid zu einer statistisch signifikanten Verringerung von Hypokalzämiefällen gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit der konventionellen Therapie (Tabelle 4-7).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anhand der im Dossier dargestellten Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus der Studie PaTHway, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, zeigt sich, dass durch Palopegteriparatid die normale PTH-Achse wieder hergestellt werden kann, was sich in der Aufrechterhaltung normaler Kalziumspiegel und der Wiederherstellung der endogenen Produktion von aktivem Vitamin D zeigt. Durch eine Therapie mit Palopegteriparatid werden normalisierte Serumkalziumspiegel und eine Reduktion der Kalziumausscheidung mit dem Urin innerhalb des Normbereichs erreicht, wodurch im Vergleich zu einer konventionellen Therapie, von einer Reduktion der schwerwiegenden, therapiebedingten Komplikationen ausgegangen werden kann. Insgesamt stellt sich somit für die Patienten eine Verringerung der Symptomlast, sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität ein.

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Palopegteriparatid ist eine PTH-Substitutionstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus [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 OD [2, 3]. Im vorliegenden Verfahren hat Ascendis unwiderruflich angezeigt, dass ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Entsprechend erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens von Palopegteriparatid gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV hat am 14.07.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2023-B-110) [4]. Der G-BA hat im Rahmen der Beratung PTH 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-Substitutions-therapie 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 [1, 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].

Ascendis folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zVT sowie der Zielpopulation von Palopegteriparatid. Entsprechend werden dem vorgelegten Nutzendossier Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, als Zielpopulation zu Grunde gelegt. Für diese wird die vom G-BA benannte PTH-Therapie als zVT herangezogen [4]. Das einzige in Deutschland verfügbare Arzneimittel, neben Palopegteriparatid, das als PTH-Therapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus zugelassen ist, ist Natpar [8], weshalb im vorliegenden Nutzendossier Natpar mit der zVT PTH in Deutschland gleichgesetzt wird.

Im Rahmen der durchgeführten Recherchen konnten keine RCT gegenüber der zVT PTH (Natpar) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Zusätzlich konnten keine Studien identifiziert werden, die einen adjustierten indirekten Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) erlauben würden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier eine supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway (NCT04701203). Hierbei wurde die Studienpopulation gemäß der vom G-BA bestimmten Zielpopulation (Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist) zugeschnitten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) [4].

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine 26-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase (bis zu 156 Wochen). Die Studie untersuchte Sicherheit und Wirksamkeit von täglich subkutan (s. c.) verabreichtem Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Placebo.

Patientenpopulation

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

In die Studie PaTHway wurden männliche und weibliche Erwachsene in einem Alter von mindestens 18 Jahren mit einem seit mindestens 26 Wochen bestehenden, chronischen Hypoparathyreoidismus postoperativer, autoimmuner, genetischer oder idiopathischer Ätiologie eingeschlossen. Hierbei beruhte die Diagnose des Hypoparathyreoidismus auf einer Hypokalzämie innerhalb der Anamnese (definiert als ein Serumkalziumspiegel unterhalb des Referenzbereichs für Normwerte des durchführenden Labors) bei gleichzeitig unverhältnismäßig niedrigen PTH-Blutspiegeln (definiert als Werte im oder unter dem Median des Referenzbereichs für Normwerte des durchführenden Labors), die mit einem niedrigem Serumkalziumspiegel einhergingen. Wenn zum Zeitpunkt der ursprünglichen Diagnose keine spezifischen Laborergebnisse vorlagen, reichte eine historische Diagnose, die die beiden genannten Faktoren bestätigte, für den Einschluss in die Studie aus. Zudem mussten die Studienteilnehmer für mindestens zwölf Wochen vor dem Screening auf die Einnahme eines aktiven Vitamin D-Analogons (Calcitriol $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Alfacalcidol $\geq 1,0 \mu\text{g}/\text{Tag}$) und elementaren Kalziums in einer Mindestdosis von 800 mg/Tag angewiesen sein [12].

Vor Beginn der Behandlungsphase durchliefen die Patienten im Rahmen der Studie PaTHway eine bis zu 4-wöchige Screeningphase, in der eine Dosisoptimierung der zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus eingesetzten Supplemente und Arzneimittel (Calcitriol, Alfacalcidol, Kalzium, Magnesium, Vitamin D3) erfolgte, um Ausgangswerte für den 25(OH)-Vitamin D-Spiegel von 20 bis 80 ng/ml (49 bis 200 nmol/l), für Serummagnesium im Normbereich oder knapp unter dem Normbereich von mindestens 1,3 mg/dl (0,53 mmol/l) und für albuminkorrigiertes oder ionisiertes Serumkalzium innerhalb des Normbereichs oder knapp unterhalb des Normbereichs von 7,8 bis 10,6 mg/dl (1,95 bis 2,64 mmol/l) für albuminkorrigiertes bzw. von 4,40 bis 5,29 mg/dl (1,10 bis 1,32 mmol/l) für ionisiertes Serumkalzium zu erreichen [12].

Das vorliegende Dossier basiert auf denjenigen Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist. Diese Patienten wurden durch den G-BA als Zielpopulation für Palopegteriparatid definiert [4].

Um den Anforderungen des G-BA an die Zielpopulation zu begegnen, wurden in der Studienpopulation Patienten identifiziert, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Behandlung mit einer hohen Dosis aktivem Vitamin D
- Auftreten schwerer Symptome
- Nieren-/Nebennierenerkrankungen

Eine detaillierte Beschreibung der Kriterien und die zugrundeliegenden Rationalen erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Intervention

Gemäß Zulassung wird Palopegteriparatid einmal täglich als Injektion s. c. verabreicht. Die optimale Dosierung ist patientenindividuell festzulegen [1].

In der Studie PaTHway erhielten alle Studienteilnehmer des Interventionsarms Palopegteriparatid in einer Initialdosis von 18 µg/Tag, sowie eine konventionelle Therapie (aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) und Kalzium, Magnesium, Vitamin D3). Die Dosis der konventionellen Therapie mit aktivem Vitamin D wurde um 33 bis 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine individuelle und schrittweise Anpassung der Studienmedikation (um 3 µg/Dosisanpassungsschritt) auf eine optimale Dosis (von 6 - 60 µg/Tag). Zudem erfolgte eine Anpassung der aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosis anhand vordefinierter Kriterien.

Ziel war es, den Hypoparathyreoidismus kausal zu behandeln und somit eine Normokalzämie, unabhängig von der konventionellen Therapie, zu erreichen. Eine Einnahme von Kalzium-Präparaten in einer Dosis von weniger als 600 mg/Tag als Supplemente war erlaubt, um die empfohlene Zufuhr über die Nahrung zu erreichen. Palopegteriparatid wurde durch den Studienteilnehmer selbst injiziert. Die Injektionen erfolgten entweder in den rechten oder linken Bauch oder in den rechten oder linken, vorderen Oberschenkel, wobei ein Wechsel zwischen den Injektionsstellen empfohlen wurde [12].

Vergleichstherapie

Im Rahmen der durchgeführten Recherchen konnten keine RCT gegenüber der zVT PTH (Natpar) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Zusätzlich konnten keine Studien identifiziert werden, die einen adjustierten indirekten Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) erlauben würden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier eine supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway.

In der Studie PaTHway erhielten alle Studienteilnehmer des Vergleichsarm Placebo (Trägerpuffer von Palopegteriparatid, bestehend aus Metacresol, Mannitol, Bernsteinsäure und NaOH/(HCl)) in einer Initialdosis äquivalent zu 18 µg/Tag Palopegteriparatid als Selbstinjektion (s. c.) sowie eine konventionelle Therapie. Die Dosis der konventionellen Therapie mit aktivem Vitamin D wurde um 33 bis 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine individuelle und schrittweise Anpassung der Studienmedikation (um 3 µg/Dosisanpassungsschritt) auf eine optimale Dosis (von 6 - 60 µg/Tag). Zudem erfolgt eine Anpassung der aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosis anhand vordefinierter Kriterien. Des Weiteren galten die gleichen Vorgaben, wie für Palopegteriparatid [12].

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen [9].

In der Studie PaTHway wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Anteil an Patienten, die in Woche 26 ein Ansprechen auf die Behandlung zeigten, erhoben. Hierbei handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der anhand folgender Kriterien erfasst wurde:

- Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl bzw. 2,07 - 2,64 mmol/l), gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26
- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und eine Verwendung nach Bedarf (PRN-Dosen; Bedarfsdosen) an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen)
- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen mehr einnehmen mussten (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen)
- Anteil der Patienten ohne Erhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26

Die Veränderung der patientenberichteten Symptomatik über 26 Wochen, die in Woche 26 eingenommene Dosis von Kalzium und aktiven Vitamin D, die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in Woche 26 sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über 26 Wochen waren als sekundäre Endpunkte definiert. Darüber hinaus wurden Endpunkte bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit erhoben [10, 12].

Studientypen

Im vorliegenden Dossier werden in Abschnitt 4.3.1.3 supportiv die Ergebnisse der Studie PaTHway für die Zielpopulation von Palopegteriparatid (Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist), gemäß der Definition des G-BA, dargestellt. Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Grundlage für das vorliegende Dossier ist die 26-wöchige doppelblinde Studienphase. RCT wie die Studie PaTHway stellen die Einzelstudien mit der höchsten Ergebnissicherheit gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerFO dar [9].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Suche nach RCT mit Palopegteriparatid für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar)

Für die Identifikation bewertungsrelevanter Studien für Abschnitt 4.3.1.3 wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert. Dabei wurde die Suche auf RCT begrenzt, da diese die höchste Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens liefern.

Gemäß den in Tabelle 4-8 aufgeführten Kriterien wurden Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|--------------|--|--|---|
| Population | Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Palopegteriparatid entsprechen | Zielpopulation von Palopegteriparatid gemäß der Definition des G-BA [4] |
| Intervention | Palopegteriparatid (Initialdosis 18 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 6 - 60 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Fachinformation | Intervention gemäß Fachinformation [1] |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|--|---|--|
| Vergleichstherapie | PTH (Natpar) ^a (Initialdosis 50 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 25 - 100 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Dar- reichungsform bzw. Dosis- oder Therapie- schema abweichend von der Fachinformation | zVT gemäß G-BA [4] in der Dosierung gemäß Fachinformation [8] |
| Endpunkte | mindestens ein patienten- relevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität oder Sicherheit | keine patientenrelevanten Endpunkte | Auswahl der Nutzen- dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO [9] |
| Studientyp | RCT | keine RCT (z. B. Tier- studien, PK-Studien, PD- Studien, Bioäquivalenz- Studien, nicht-inter-ven- tionelle Studien, Phase I- Studien) | Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerfO [9] |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | weniger als 24 Wochen | Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chro- nischer Erkrankungen |
| Publikationstyp ^b | Berichterstattung liefert ausreichende Informa- tionen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beur- teilung von Methodik- /Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz- Abstract oder Paper, Short Survey, unsyste- matische Übersichts- arbeit). In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studien- registereinträge, welche ebenfalls in der Studien- registersuche gefunden werden. | Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenver- fügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein |
| <p>a: Derzeit ist in Deutschland, neben Palopegteriparatid, nur das Arzneimittel Natpar als PTH-Therapie zur Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. Clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich

Da keine direkt vergleichenden RCT zu Palopegteriparatid mit PTH (Natpar) als Komparator identifiziert wurden erfolgte zusätzlich eine Suche nach geeigneten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Suche nach RCT mit Palopegteriparatid für einen indirekten Vergleich

Zur Identifikation bewertungsrelevanter Studien mit Palopegteriparatid für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1) wurden die in Tabelle 4-8 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps herangezogen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgte jedoch nicht.

Suche nach RCT mit der zVT PTH (Natpar) für einen indirekten Vergleich

Für die Identifikation bewertungsrelevanter Studien mit PTH (Natpar) für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1) wurden die in Tabelle 4-9 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit der zVT)

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|--------------------|--|--|---|
| Population | Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist | Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Palopegteriparatid entsprechen | Zielpopulation von Palopegteriparatid gemäß der Definition des G-BA [4] |
| Intervention | PTH (Natpar) ^a (Initialdosis 50 µg/Tag; die Dosisspanne beträgt 25 - 100 µg/Tag), als s. c. Injektion ein Mal pro Tag | jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapie-schemata abweichend von der Fachinformation | Dosierung gemäß Fachinformation [8] |
| Vergleichstherapie | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie. |
| Endpunkte | mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit | keine patientenrelevanten Endpunkte | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO [9] |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|--|---|---|
| Studientyp | RCT | keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenzstudien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien) | Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo [9] |
| Studiendauer | mindestens 24 Wochen | weniger als 24 Wochen | Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen |
| Publikationstyp ^b | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden. | Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein |
| <p>a: Derzeit ist in Deutschland, neben Palopegteriparatid, nur das Arzneimittel Natpar als PTH-Therapie zur Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. Clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Fazit der Evidenzrecherche

Die Evidenzrecherche ergab, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT für Palopegteriparatid im Vergleich zu PTH (Natpar) vorliegt. Auch eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich ergab keine geeignete Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung. Als bestverfügbare Evidenz wird daher die pivotale RCT PaTHway (Palopegteriparatid vs. Placebo) herangezogen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, die der Zielpopulation von Palopegteriparatid entspricht, berichtet.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im Hinblick auf die in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 17.10.2023). Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Identifikation relevanter Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 erfolgte unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Eine vollständige Dokumentation der Suchstrategien ist in Anhang 4-A und die Ergebnisse der Suche in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 bzw. Abschnitt 4.3.2.1 wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu) das Suchportal der WHO (ICTRP; <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und AMIce (<https://portal.dimdi.de>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 16.10.2023 (Palopegteriparatid) bzw. 19.10.2023 (PTH (Natpar))). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Dokumentation der Suchstrategie ist in Anhang 4-B und die Ergebnisse der Suche sind in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung erfolgte auf der Internetseite des G-BA eine Recherche zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V (Suchzeitpunkt: 16.10.2023). Die Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Palopegteriparatid beinhaltete als Suchbegriffe den Wirkstoffnamen (Palopegteriparatid), sowie die Synonyme „Yorvipath“, „TransCon PTH“, „acp 014“ und „2222514-07-8“.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Im Rahmen der Recherche für einen indirekten Vergleich wurde ebenfalls eine Suche für die zVT PTH (Natpar) auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Hierbei beinhaltete die Suchstrategie die folgenden Synonyme als Suchbegriffe: „Natpar“, „Natpara“, „recombinant parathyroid hormone“, „Parathyroidhormon“, „rPTH“, „rhPTH“, „NSP558“, „ALX 111“, „PREOS“, „PREOTACT“ und „npsp 795“.

Die Suche erfolgte jeweils unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und der Suchbereich anschließend auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt.

Die detaillierte Dokumentation der Suchstrategie ist in Anhang 4-B und bewertungsrelevante Studien sind unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in den Abschnitten 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-99 bzw. Tabelle 4-107) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-99 bzw. Tabelle 4-107) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Bewertung der dem Dossier zugrunde liegenden Studie PaTHway hinsichtlich ihrer Aussagekraft erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Entsprechend der VerfO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen berücksichtigt. Zur Prüfung einer möglichen, ergebnisgesteuerten Berichterstattung wurden die Angaben im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan; SAP), im Studienprotokoll (Clinical Study Protocol; CSP), im Studienbericht (Clinical Study Report; CSR), in den Studienregistern und in der Studienpublikation miteinander abgeglichen. Zudem wurde die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses, die Vergleichbarkeit der Gruppen sowie die Beschreibung der Methodik und die entsprechende Studiendurchführung beurteilt. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte erfolgte eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“. Ließen sich keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte erkennen, d. h. die bei Behebung die Aussage der Ergebnisse grundlegend verändert hätten, wurde nicht von einer wahrscheinlichen, relevanten Verzerrung der Ergebnisse und von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips, die Überprüfung einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie andere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Des Weiteren wurden die angewandten statistischen Verfahren, die dargestellten Ergebnisse und die getätigten Aussagen auf Konsistenz und Plausibilität geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte fanden, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen zu der Studie PaTHway wurden anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben [45]. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-32). Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (CSP, SAP, CSR), der Studienpublikation und Registerberichten entnommen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Da im Rahmen der Recherchen keine RCT zu Palopegteriparatid mit PTH (Natpar) als Komparator, sowie keine geeigneten RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert werden konnten, erfolgt die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palopegteriparatid im vorliegenden Dossier supportiv anhand der Ergebnisse der 26-wöchigen RCT-Phase der Studie PaTHway. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studie. An die RCT-Phase der Studie schloss eine einarmige Open Label-Extensionsphase an, für die eine Dauer von bis zu 156 Wochen (3 Jahre) geplant ist. Die Extensionsphase ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der relevanten Population aus der Studie PaTHway, gemäß der Zielpopulation, wurden die in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale erhoben.

Tabelle 4-10: Demografische Patientencharakteristika

| Charakteristikum | Statistische Maße |
|---|-----------------------------------|
| Alter (in Jahren) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Altersgruppe: < 50 Jahre ≥ 50 Jahre | n (%) |
| Geschlecht bei der Geburt: männlich weiblich | n (%) |
| Ethnizität: asiatisch weiß andere | n (%) |
| Asiatische Herkunft: Korea andere | n (%) |
| Abstammung: hispanisch oder lateinamerikanisch nicht berichtet unbekannt | n (%) |
| Region: Nordamerika Europa | n (%) |
| Größe (in cm): | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Gewicht (in kg) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| BMI (in kg/m ²) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Menopausaler Status bei Frauen: prämenopausal postmenopausal | n (%) |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12, 46] | |

Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

| Charakteristikum | Statistische Maße |
|---|-----------------------------------|
| Ätiologie des Hypoparathyreoidismus: infolge einer Operation im Nackenbereich erworben Autoimmunerkrankung intrinsische genetische Defekte der Nebenschilddrüsen idiopathische Erkrankung andere | n (%) |
| Dauer des Hypoparathyreoidismus (in Jahren) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Vorausgegangene Behandlung mit einer PTH-Therapie innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening: ja nein | n (%) |
| Vorausgegangener Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening: Symptome einer Hypokalzämie andere insgesamt | n (%) |
| Vorangegangene Notaufnahme-/Notfallbehandlung im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening: Symptome einer Hypokalzämie Symptom einer Hyperkalzämie andere insgesamt | n (%) |
| Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Nierensteine in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Ektopische Kalzifikationen in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Vaskuläre Kalzifikationen in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Hirnkalkifikationen in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Katarakte in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |

| Charakteristikum | Statistische Maße |
|--|-----------------------------------|
| Krampfanfälle in der Vorgeschichte: ja nein | n (%) |
| Dosis der Supplemente zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus zu Baseline: elementares Kalzium (Tagesgesamtdosis [in mg]) Calcitriol (aktives Vitamin D) (Tagesgesamtdosis [in µg]) Alfacalcidol (aktives Vitamin D) (Tagesgesamtdosis [in µg]) Cholecalciferol (Vitamin D3) (Tagesgesamtdosis [in µg]) Magnesium (Tagesgesamtdosis [in mg]) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin zu Baseline (in mg/Tag) | n MW (SD) Median [Min; Max] |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12, 46] | |

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA wird der medizinische Zusatznutzen anhand von Ergebnissen zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bewertet [9]. Hierbei wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert [9].

Zur Bewertung des Nutzens von Palopegteriparatid werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studie PaTHway benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Hierbei wird ausschließlich die doppelblinde Studienphase herangezogen.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Das Gesamtüberleben als Endpunkt der Nutzendimension Mortalität war in der Studie PaTHway nicht als eigenständiger Endpunkt vorgesehen. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führten, dokumentiert [10, 12] und werden daher im vorliegenden Dossier innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

4.2.5.2.2 Morbidität

Die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, umfassen:

- Ansprechen auf die Behandlung
- Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES) – Symptom
- Patient Global Impression of Severity (PGIS) – Symptoms
- European Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D)
- Work Limitations Questionnaire (WLQ)
- Kalzium- und Vitamin D-Dosen
- Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

Ansprechen auf die Behandlung

Operationalisierung

Das Ansprechen auf die Behandlung stellt den primären Endpunkt der Studie PaTHway dar. Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt, der anhand folgender Kriterien erfasst wurde [10, 12]:

- Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (d. h. 8,3 - 10,6 mg/dl, entspricht 2,07 - 2,64 mmol/l bzw. 1,16 - 1,32 mmol/l ionisiertes Kalzium). Maßgeblich war der Serumkalziumspiegel, der innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 gemessen wurde.
- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen).
- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein Kalzium mehr in therapeutischen Dosen einnehmen mussten (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen).
- Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor Woche 26. Eine Reduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt.

Der albuminkorrigierte Serumkalziumspiegel der Studienteilnehmer wurde in jeder Visite durch die lokalen Labore oder das zentrale Labor bestimmt. Die geplanten Zeitfenster für die jeweiligen Visiten und für die Blutentnahme zur Bestimmung der Serumkalziumspiegel sind in Tabelle 4-12 dargestellt [10].

Am Tag der Probenahme für die Labortests sollten die Studienteilnehmer vor der Blutentnahme die Ausübung von Sport vermeiden. Zudem sollten sie, sofern zutreffend, ihre konventionelle Therapie einnehmen und ihr übliches Frühstück zu sich nehmen. In Visiten an denen die Studienmedikation im Studienzentrum verabreicht wurde, musste die Blutentnahme vor der Verabreichung der Studienmedikation erfolgen [10]. Die Bestätigung, eines „anormalen“ albuminkorrigierten Serumkalziumspiegels, erforderte zwei aufeinanderfolgende Ergebnisse außerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl; 2,07 - 2,64 mmol/l) innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26. Ausgenommen hiervon war die Visite in Woche 26.

Die Dokumentation der Einnahme der konventionellen Therapie (Kalzium und aktives Vitamin D) während der Studie erfolgte patientenberichtet durch den Studienteilnehmer unter Angabe des Namens, der Dosierung (einschließlich Dosis, Art, Häufigkeit und Injektionsstelle), des Verabreichungsdatums und des Grundes für die Einnahme aller Medikamente in einem elektronischen Tagebuch. Als Back-up-Lösung konnte ein Papiertagebuch verwendet werden. Das elektronische Tagebuch sollte täglich ab Visite 1 bis Visite 13 geführt werden. Hierfür wurden die Studienteilnehmer während des Screenings im Umgang mit dem elektronischen Tagebuch geschult. Sofern es zu fehlenden Tagebucheinträgen kam, wurden diese als versäumte Dosis gewertet [10-12].

Zusätzlich wurde die tägliche Kalziumzufuhr über die Nahrung patientenberichtet erhoben. Hierfür wurde der Dietary Calcium Calculator der International Osteoporosis Foundation (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>) zur Hilfe genommen, mit dem das Studienpersonal die tägliche Kalziumzufuhr über die Nahrung berechnen und im elektronischen Datenerfassungssystem eingeben konnte [47]. Die Studienteilnehmer wurden dazu angehalten, während der gesamten Studie eine stabile Kalziumzufuhr, die möglichst annähernd den geltenden Ernährungsrichtwerten entspricht, beizubehalten. Zudem sollten die Patienten eine unnötige bzw. übermäßige Natriumzufuhr vermeiden [10, 12].

Die vom Prüfarzt verschriebene Dosis der Studienmedikation wurde dem elektronischen Fallberichtsformular (electronic Case Report Form; eCRF) entnommen [10, 12].

Tabelle 4-12: Visiten, zu denen der Serumkalziumspiegel der Studienteilnehmer erhoben wurde

| Visite ^a | Zeitraum der Visite | | Lokales Labor/Zentrallabor | |
|---|---------------------|-----------------|----------------------------|---|
| | Woche | Tag | | |
| Screening^b | Woche -6 bis -2 | Tag -42 bis -14 | X ^c | X |
| Baseline/Visite 1 | Woche 0 | Tag 1 | | X |
| Laborvisite 1 | Woche 0 | Tag 3 | X | |
| Laborvisite 2 | Woche 1 | Tag 8 | X | |
| Visite 2 | Woche 2 | Tag 15 | X | X |
| Laborvisite 3 | Woche 3 | Tag 22 | X | |
| Visite 3^d | Woche 4 | Tag 29 | X | X |
| Visite 4^d | Woche 6 | Tag 43 | X | X |
| Visite 5^d | Woche 8 | Tag 57 | X | X |
| Visite 6 | Woche 10 | Tag 71 | X | X |
| Visite 7^d | Woche 12 | Tag 85 | | X |
| Visite 8^d | Woche 16 | Tag 113 | | X |
| Visite 9 | Woche 20 | Tag 141 | | X |
| Visite 10^e/ET^f | Woche 26 | Tag 183 | | X |

a: Die Studienvisiten sollten ungefähr zur gleichen Tageszeit stattfinden, vorzugsweise in den Morgenstunden.
b: Die Screening-Periode konnte mit Genehmigung des medizinischen Monitors zwischen der Randomisierung und der Visite 1 um max. zwei Wochen für die Studienteilnehmer verlängert werden, die innerhalb des Screening-Fensters nicht auf die Ziel-Laborbereiche optimiert werden konnten.
c: Es wurde davon ausgegangen, dass in der etwa 4-wöchigen Screening-Phase mehrere lokale Laboruntersuchungen notwendig sein würden, um sowohl den albuminkorrigierten oder ionisierten Serumkalziumwert als auch den Serum-Magnesium- und den Vitamin D-Spiegel auf den Normbereich zu optimieren.
d: In ausgewählten Ländern konnten zu den Visiten 3, 4, 5, 7 und 8 anstelle von vor-Ort-Visiten auch Hausbesuche/virtuelle Visiten durchgeführt werden.
e: Visite 10 markiert das Ende der verblindeten Behandlungsperiode.
f: Visite zur vorzeitigen Beendigung (early Termination; ET) der Studie, für die Studienteilnehmer, die die Studie vor Visite 10 abgebrochen hatten. Der Aufbau und die Bewertungen dieses ET-Visite sollten der Visite 10 so ähnlich wie möglich sein.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [10]

Die Serumkalziumspiegel Ergebnisse der lokalen Laboranalysen mussten den Prüfarzt in einem Zeitrahmen erreichen, der geeignet war, den Studienteilnehmern innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme Anweisungen zur Dosisanpassung geben zu können. Durch den medizinischen Monitor erfolgte eine zeitnahe Überprüfung der Messergebnisse der albuminkorrigierten und/oder ionisierten Serumkalziumwerte sowie der vom Prüfarzt verordneten Dosierung. Alle Messergebnisse, der im Rahmen des Protokolls erforderlichen, lokalen Laboranalysen, sowie die vom Prüfarzt verschriebene Dosierung der Studienmedikation wurden vom Studienpersonal im System zur elektronischen Datenerfassung (EDC-System) bzw. in das eCRF eingegeben [10, 12].

Neben den in Tabelle 4-12 aufgeführten Zeiten konnten zudem ab Visite 6 des verblindeten Behandlungszeitraums, nach Ermessen des Prüfarztes, zu jeder Visite oder zu einem beliebigen Zeitpunkt weitere lokale Laboranalysen durchgeführt werden, z. B. bei Symptomen oder (falls erforderlich) zur Anpassung der Begleittherapie oder zur Titration der Studienmedikation. So waren die Patienten z. B. angewiesen, im Falle des Auftretens von Symptomen einer Hypo- oder Hyperkalzämie zwischen den Studienvisiten, das Studienzentrum zu kontaktieren oder eine außerplanmäßige Visite im lokalen Labor wahrzunehmen, um den Serumspiegel des albuminkorrigierten Kalziums oder des ionisierten Kalziums bestimmen zu lassen [10, 12].

Validität

Die Dokumentation der Einnahme von Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen erfolgte patientenberichtet gemäß den Vorgaben des Protokolls mittels eines elektronischen Tagebuchs [10, 12]. Dies entspricht der gängigen Praxis für die Erfassung der Einnahme von Studienmedikamenten bzw. deren Begleitmedikation. Bei Nichtausfüllung des Tagebuchs durch den Teilnehmer, wurde dies protokollgemäß als nicht eingenommene Dosis gewertet. Die Bestimmung der Laborparameter zählt zu den Routineanalysen und basiert auf etablierten Laborparametern, die mittels standardisierter Messmethoden erhoben wurden.

Patientenrelevanz

Das endogene PTH ist ein wichtiger Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase. Bei reduzierter oder fehlender Synthese des Hormons kommt es zu einer mangelnden, intestinalen sowie renalen Kalziumresorption, einer erhöhten renalen Phosphatresorption und zur mangelnden Kalzium- und Phosphatfreisetzung durch den Knochenumsatz. Die akuten und Langzeitfolgen sind eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie sowie eine Hypermineralisierung der Knochen [20]. Zudem leiden Betroffene häufig unter Müdigkeit, kognitiven Beeinträchtigungen („Brain fog“) sowie unter einem veränderten Geisteszustand mit Depressionen und Angstzuständen [37, 38]. Die Symptome korrelieren dabei stark mit dem Ausmaß der Hypokalzämie sowie mit dem absoluten Serumkalziumwert [37, 48].

Zum Ausgleich des Kalziummangels besteht die konventionelle Therapie des Hypoparathyreoidismus aus der oralen Gabe von Kalzium-Präparaten sowie von aktiven Vitamin D-Analoga (Alfacalcidol oder Calcitriol) [21, 26, 49]. Dennoch haben Patienten, die eine konventionelle Therapie erhalten, weiterhin einen hohen Leidensdruck, da auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Kalzium- und Phosphathomöostase 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 [24, 28]. Zudem kann es bei Patienten trotz der Behandlung mit einer konventionellen Therapie zu einem lebensbedrohlichen Kalzium-Crash kommen, was eine stationäre Notfallbehandlung mit intravenöser Kalziumgabe und strenger Überwachung der Herzrhythmusfunktion erfordert [32, 50]. Eine nähere Beschreibung der Kalzium- und Vitamin D-Dosierung und deren Einschränkungen in der Therapie des Hypoparathyreoidismus befindet sich im Abschnitt „Kalzium- und Vitamin D-Dosen“.

Hinzukommend kann die dauerhafte Einnahme hoher Dosen an Kalzium und aktiver Vitamin D-Supplementen zu kurz- und langfristigen Komplikationen wie Hyperphosphatämie und eine Erhöhung der Kalziumausscheidung im Urin führen [38, 51]. Dies wiederum erhöht das Risiko einer Nephrokalzinose und einer Nephrolithiasis (Nierensteine), was langfristig eine Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich einer chronischen Niereninsuffizienz zur Folge haben kann. Außerdem kann es zu Gewebeverkalkung im Gehirn, im Herz-Kreislauf-System und im Augenapparat kommen [33, 38, 51]. Daher ist bei einer Gabe von hohen Dosen Kalzium und aktiver Vitamin D-Analoga eine regelmäßige Überwachung des Patienten im Hinblick auf den Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum und Urin erforderlich [33].

Zusammenfassend erlauben die Einzelkomponenten des Endpunktes “Ansprechen auf die Behandlung“ den Erfolg der Therapie zu bestimmen [32]. Eine Normalisierung des albumin-korrigierten Serumkalziumspiegels sowie die Unabhängigkeit von derzeitigen konventionellen Therapie geht dabei mit einer Reduktion der Symptomatik und der Verhinderung von teils lebensbedrohlichen Folgeschäden einher und sind somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen [52].

Hypoparathyroidism Patient Experience Scales – Symptom

Operationalisierung

Der patientenberichtete Fragebogen HPES – Symptom umfasst jeweils eine Frage zu insgesamt 17 Symptomen, die den zwei Domänen physische Symptome und kognitive Symptome zugeordnet werden (Tabelle 4-13). Der Fragebogen adressiert wichtige Symptome und die Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb der letzten zwei Wochen bei Patienten mit Hypoparathyroidismus. Die Erhebung des HPES – Symptom erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie) [10]. Die abgefragten Symptome wurden durch Interviews mit erwachsenen Hypoparathyroidismus-Patienten sowie mit klinischen Experten identifiziert. Die Antwortmöglichkeiten des HPES – Symptom basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „nie“, „gelegentlich (1 - 25 % der Zeit)“, „manchmal (26 - 50 % der Zeit)“, „oft (51 - 75 % der Zeit)“ und „sehr oft/immer (76 - 100 % der Zeit)“ beinhaltet [23].

Die Domänenscores des HPES – Symptom entsprechen dem Mittel der zugehörigen Einzelfragen einer Domäne. Hierfür müssen für mindestens sechs Einzelfragen der Domäne „körperliche Symptome“ bzw. für mindestens drei Fragen aus der Domäne „kognitive Symptome“ Angaben vorhanden sein. Der Durchschnitt aus den beiden Domänenscores ergibt wiederum den Gesamtscore des HPES – Symptom, der nur gebildet werden kann, wenn sich vorab für beide Domänen ein Summenscore errechnen ließ. Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine höhere Symptomlast. Für die Transformation wird die folgende Formel verwendet [53]:

$$\text{Score}_{\text{Skala 0-100}} = \frac{\text{Score}_{\text{Skala 0-5-0}}}{5-0} * 100$$

Tabelle 4-13: Physische und kognitive Symptome, die durch den HPES – Symptom adressiert werden

| Physische Symptome | Kognitive Symptome |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Muskelkrämpfe • Muskelspasmen • Muskelzuckungen • Muskelschwäche • Kribbeln ohne Taubheitsgefühl • Kribbeln mit Taubheitsgefühl • Schmerzen • Empfindlichkeit gegenüber Hitze • Müdigkeit • Schlafprobleme • Herzprobleme • Geringe Energie | <ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten sich zu erinnern • Schwierigkeiten die richtigen Worte zu finden • Schwierigkeiten sich zu konzentrieren • Schwierigkeiten Informationen zu verstehen • Schwierigkeiten klar zu denken |
| Quelle: [23] | |

Validität

Der HPES – Symptom wurde anhand einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit 300 Studienteilnehmern sowie einer klinischen Phase II-Studie mit 59 Studienteilnehmern validiert [54]. Hierbei zeigte sich eine sehr gute interne Konsistenz des Fragebogens (Cronbach's alpha: 0,91 - 0,96) sowie eine gute Test-Retest-Reliabilität [54]. Zudem zeigten Patienten mit einer Verbesserung des PGIS bzw. des Clinical Global Impression Scale (CGIS) und solche, die nicht länger auf eine Einnahme der konventionellen Therapie angewiesen waren, ebenfalls eine Verbesserung bezüglich des HPES – Symptom [54].

Der HPES – Symptom wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und den besten Forschungspraktiken für patientenberichtete Erhebungen entwickelt. Es wurden Interviews zur Konzepterhebung mit klinischen Experten und Patienten mit Hypoparathyreoidismus geführt, um die Struktur und den Inhalt des Fragebogens zu entwickeln. Anschließend wurde geprüft, ob die Anweisungen und Inhalte des Fragebogens klar und relevant sind und ob die Skalenspannweiten angemessen sind [54].

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 15 Punkten definiert. Dies entspricht der im Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfo des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55]. Der HPES – Symptom stellt somit ein zuverlässiges und valides Instrument bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus dar.

Patientenrelevanz

Der Fragebogen wird patientenberichtet erhoben und betrachtet typische Symptome, die im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus stehen. Die erfassten Symptome betreffen hierbei sowohl physische Symptome (z. B. Muskelkrämpfe, Kribbeln, Fatigue) als auch kognitive Symptome (z. B. Schwierigkeiten sich zu erinnern, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit), welche die Lebensqualität der Patienten mittelbar oder unmittelbar stark beeinflussen [12, 23]. Die Erhebung krankheitsspezifischer Symptome mittels eines patientenberichteten Fragebogens ist gemäß VerFO des G-BA als patientenrelevant zu betrachten [9].

Patient Global Impression of Severity – Symptom

Operationalisierung

Der PGIS ist ein universelles Instrument zur Beurteilung der patientenindividuellen Gesamtsituation aus Sicht des Patienten. Der PGIS ist untergliedert in den PGIS – Symptom und den PGIS – Impact. Dabei besteht der PGIS – Symptom aus drei Fragen, die sich auf die allgemeinen Symptome, die der Patient aufgrund des Hypoparathyreoidismus erfährt, beziehen (Symptome insgesamt, physische Symptome und kognitive Symptome) [10]. Während der PGIS – Symptom der Nutzendimension Morbidität zugeordnet wird, erfolgt die Auswertung des PGIS – Impact innerhalb der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erhebung des PGIS – Symptom erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie) [10].

Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Symptom basieren auf einer 6-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „keine wahrnehmbaren Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“ beinhaltet. Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis fünf (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine höhere Symptomlast. Für die Transformation wird die folgende Formel verwendet:

$$\text{Score}_{\text{Skala 0-100}} = \frac{\text{Score}_{\text{Skala 0-5-0}}}{5-0} * 100$$

Validität

Der PGIS ist ein häufig eingesetztes, indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, das den Behandlungserfolg beurteilt und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der Patienten zulässt. Aus diesem Grund stellt der PGIS ein geeignetes Messinstrument zur Darstellung der Morbidität sowie der Lebensqualität dar [56-61]. Die Validität des PGIS wurde in anderen Indikationen belegt [62, 63].

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 15 Punkten definiert. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55].

Patientenrelevanz

Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der unmittelbar die Schwere der Symptome der Erkrankung widerspiegelt. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunktes gegeben. Sowohl das IQWiG als auch der G-BA sahen in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren den PGIS als geeignet an, um einen Zusatznutzen zu bewerten [64-67].

European Quality of Life 5 Dimension 5 Level

Operationalisierung

Bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei erwachsenen Patienten. Die Skala der EQ-5D VAS umfasst einen Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) [68]. In der Studie PaTHway erfolgte die Erhebung der EQ-5D VAS innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie) [10].

Validität

Der EQ-5D-5L ist ein generisches, etabliertes Messinstrument, das für die deutsche Bevölkerung validiert ist [69]. Die EQ-5D VAS wurde bereits im Rahmen vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren, in vielfältigen Indikationen als geeignetes Instrument angesehen, um einen Zusatznutzen zu bewerten [70-73].

In der Vergangenheit wurden für die EQ-5D VAS Schwellenwerte von sieben bzw. zehn Punkten als Responsekriterien validiert [74, 75]. Für das vorliegende Dossier wurde ein Schwellenwert von 15 Punkten verwendet. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der Verfo des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, wenn keine Responsekriterien präspezifiziert waren, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55].

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS stellt ein patientenrelevantes und valides Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Patienten mit Hypoparathyreoidismus dar und ist als patientenrelevant zu erachten [76, 77].

Work Limitations Questionnaire

Operationalisierung

Der WLQ ist ein Fragebogen zur Erfassung von Einschränkungen im Arbeitsleben, die durch Krankheit verursacht werden und richtet sich an Berufstätige [78]. Der WLQ besteht aus 25 Fragen und umfasst die Bereiche Zeitmanagement, körperliche Anforderungen, mentale/ zwischenmenschliche Anforderungen und ergebnisorientierte Anforderungen. Hierbei wird jeweils die Erschwerung von Arbeitsaufgaben aufgrund von Gesundheitsproblemen innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen abgefragt. Die Antwortmöglichkeiten des WLQ basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „nie (0 %)“, „selten“, „manchmal (50 %)“, „meistens“ und „immer (100 %)“ beinhaltet. Zudem kann der Patient für jede Frage individuell angeben, dass diese nicht auf ihn zutrifft. Die Wertebereiche der einzelnen Bereiche reichen jeweils von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine stärkere Einschränkung repräsentieren [79]. Die Erhebung des WLQ erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie) [10].

Validität

Die Validität des WLQ konnte im Rahmen von zwei unabhängigen Validierungsstudien belegt werden. Zum einen wurde die Validität im Rahmen einer Studie von 267 Patienten mit Osteoarthritis demonstriert, zum anderen im Rahmen einer Studie von 836 Patienten mit rheumatoider Arthritis [78, 80]. In beiden Studien konnte bewiesen werden, dass der WLQ ein zuverlässiges und genaues Instrument zur Erfassung von krankheitsbedingten Einschränkungen im Berufsleben darstellt [78, 80]. Für Patienten mit Hypoparathyreoidismus wurde die Validität des WLQ noch nicht untersucht. Es ist allerdings von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Einfluss krankheitsbedingter Einschränkungen auf das Arbeitsleben auf die Indikation des Hypoparathyreoidismus auszugehen.

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 15 Punkten definiert. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55].

Patientenrelevanz

Viele Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus erleben durch die Symptome und durch die Behandlung der chronischen Erkrankung eine beträchtliche Einschränkung in ihrem alltäglichen Leben. In einer webbasierten Umfrage in den USA gaben rund 20 % der erwachsenen Hypoparathyreoidismus-Patienten an, dass sich aufgrund der Krankheitssymptome ihr beruflicher Status geändert hat. So ist es bei ihnen z. B. zu einem Wechsel von einer Vollzeit- zu einer Teilzeitbeschäftigung, zur Arbeitslosigkeit, Arbeitsunfähigkeit oder zur Frühverrentung gekommen. Eine Studie in Norwegen wiederum ergab, dass 40 % der Hypoparathyreoidismus-Patienten entweder dauerhaft oder vorübergehend Sozialleistungen beziehen, während dies im Vergleich bei nur 14 % der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung des Landes der Fall war [39, 54]. Das Vorhandensein und die Ausprägung der Einschränkungen im Arbeitsleben werden patientenberichtet dokumentiert. Der Endpunkt WLQ ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen***Operationalisierung***

Die Dokumentation der Einnahme der konventionellen Therapie (Kalzium und aktives Vitamin D) während der Studie erfolgte analog zur Beschreibung der Dokumentation der Einnahme der konventionellen Therapie für den primären Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“.

Validität

Die Dokumentation der Einnahme von Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen erfolgte patientenberichtet gemäß den Vorgaben des Protokolls mittels eines elektronischen Tagebuchs [10, 12]. Dies entspricht der gängigen Praxis für die Erfassung der Einnahme von Studienmedikamenten bzw. deren Begleitmedikation. Bei Nichtausfüllung des Tagebuchs durch den Teilnehmer, wurde dies protokollgemäß als nicht eingenommene Dosis gewertet. Zudem wurde die Kalziumzufuhr der Teilnehmer über die Nahrung während der gesamten Studiendauer aufgezeichnet, so dass etwaige Störparameter durch mit der Nahrung zugeführtes Kalzium ausgeschlossen werden konnten. Insgesamt sind die Erhebung und Auswertung des Endpunkts als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Das Ziel der Behandlung mit Palopegteriparatid ist eine kausale Therapie des Hypoparathyreoidismus. Als Indikator hierfür dient das Erreichen stabiler Serumkalziumwerte im Normbereich, ohne dass der Patient auf die weitere Supplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D angewiesen ist [12, 23, 81]. Häufige Komplikationen einer langfristigen konventionellen Therapie mit hohen Dosen Kalzium und aktivem Vitamin D sind eine Hyperkalziurie und eine daraus hervorgehende Nephrokalzinose, die wiederum langfristig zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen kann [6]. Zudem gehen hohe Kalzium-Dosen mit gastrointestinalen Beschwerden einher, die eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellen und deren Sozialleben deutlich erschweren [40, 82]. Die Sorge der Patienten vor den schweren Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der konventionellen Therapie stehen, führt im Versorgungsalltag bei etwa einem Drittel der Patienten zu einer verringerten Einnahme der empfohlenen Dosis ihrer konventionellen Therapie [83]. Des Weiteren leidet ein Großteil der Patienten, trotz der Behandlung mit der konventionellen Therapie, unter einer hohen Symptomlast ihrer Erkrankung [84]. So treten bei der Mehrheit der Patienten schwerwiegende physische und kognitive Symptome auf, die auf unzureichende Kalziumspiegel zurückzuführen sind [24, 25, 40]. Der Endpunkt Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen spiegelt die Effizienz der kausalen Therapie mit Palopegteriparatid wider und ist mit einer Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Somit ist der Endpunkt insgesamt als patientenrelevant zu bewerten.

Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

Operationalisierung

Der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin wurde innerhalb von 52 Wochen vor oder während der Screeningphase, zu Baseline, in Woche 12 und in Woche 26 bestimmt. Nach Bestätigung der Eignung des Studienteilnehmers durch den Prüfarzt sollte vom Studienteilnehmer innerhalb einer Woche vor der Visite zu Baseline eine 24-Stundensammelurin Probe gesammelt werden. Das Gleiche galt für die Visite in Woche 26, zu der der Studienteilnehmer den 24-Stundensammelurin innerhalb einer Woche vor der Visite zu Hause sammeln sollte. Für die Visite in Woche 12 bestand die Möglichkeit den 24-Stundensammelurin bis zu einer Woche nach der Visite zu Hause zu sammeln [10, 12]. Die Analysen des 24-Stundensammelurins wurden in einem zentralen Labor durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Parameter im Urin erfasst: Kreatinin, Kalzium, Citrat, Harnsäure, Oxalat, Phosphat, Natrium, Kalium, Magnesium, pH und Urinvolumen [10].

Validität

Die Messung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin zur Bestimmung der Kalziumausscheidung im Urin wird laut Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (European Society of Endocrinology; ESE) bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus empfohlen [26, 29]. Sie zählt zu den Routineanalysen und basiert auf etablierten Laborparametern, die mittels standardisierter Messmethoden erhoben wurden. Die Erhebung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin ist dementsprechend valide.

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus, die mit hohen Dosen Kalzium behandelt werden, besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung von Nierensteinen, einer Nephrokalzinose und/oder einer chronischen Niereninsuffizienz, sowie eine erhebliche Belastung durch gastrointestinale Beschwerden [40, 82, 85, 86]. Erhöhte Kalziumkonzentrationen im Urin sind ein Indiz für eine Überdosierung der zugeführten konventionelle Therapie oder eine einsetzende Nierenfehlfunktion. Die Bewertung der Kalziumausscheidung im Urin ermöglicht somit die Identifikation von nephrogenen Risiken [29]. Die Vermeidung dieser langfristig schwerwiegenden und möglicherweise lebensbedrohlichen Komplikationen ist patientenrelevant.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Endpunkte HPES – Impact, PGIS – Impact und 36-Item Short Form Survey (SF-36) herangezogen.

Hypoparathyroidism Patient Experience Scales – Impact

Operationalisierung

Der patientenberichtete Fragebogen HPES – Impact umfasst 26 Fragen zu Aspekten, die mit großen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Hypoparathyreoidismus-Patienten assoziiert werden. Die 26 Fragen werden den vier Domänen physische Funktion, Alltagsaktivitäten, psychologisches Wohlbefinden, Sozialleben und Beziehung zugeordnet (Tabelle 4-14) [10-12]. Mit Hilfe der HPES – Impact werden Hauptauswirkungen der Symptome auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten erfasst. Die Erfassung der Auswirkungen auf die Lebensqualität erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20, Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie) rückblickend auf die letzten zwei Wochen durch Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten [10]. Dabei dauerte die Beantwortung des Fragebogens etwa fünf bis zehn Minuten [81]. Die Antwortmöglichkeiten des HPES – Impact basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „moderat“, „viel“ und „extrem“ beinhaltet. Diese wurden gewählt, um sicherzustellen, dass sinnvolle Unterscheidungen zwischen den Antworten für die Analyse getroffen werden können und die kognitive Belastung für den Patienten zu minimieren [10, 81].

Für die Auswertung werden die Antworten der Likert-Skala in Zahlenwerte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die Mittelwerte der resultierenden Zahlenwerte der jeweiligen Einzelfragen ergeben den Summenscore der einzelnen Domänen. Hierfür müssen für mindestens 50 % der Fragen innerhalb einer Domäne Antworten vorliegen.

Der Durchschnitt aus den vier Domänenscores wiederum ergibt den Gesamtscore des HPES – Impact, der nur gebildet werden kann, wenn sich vorab für alle Domänen ein Summenscore errechnen ließ. Sowohl die Domänenscores als auch der Gesamtscore werden linear transformiert, so dass sich eine Skala von 0 bis 100 ergibt. Hierbei repräsentiert ein hoher Wert eine starke Einschränkung der Lebensqualität [19, 53]. Für die Transformation wird die folgende Formel verwendet [53]:

$$\text{Score}_{\text{Skala 0-100}} = \frac{\text{Score}_{\text{Skala 0-4-0}}}{4-0} * 100$$

Tabelle 4-14: Übersicht der Domänen des HPES – Impact

| Physische Funktion | Alltagsaktivitäten |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bewegung des Körpers • Gehen • Körperliche Aktivität am Tag • Ausüben von Sport oder anstrengenden Tätigkeiten • Erholung nach körperlichen Aktivitäten | <ul style="list-style-type: none"> • Aufgaben im Haushalt • Hobbys oder Freizeitaktivitäten • Besorgungen • Komplexe Aufgaben • Arbeit oder Schule • Planung des Alltags entsprechend der Symptome • Notwendigkeit von Pausen während Aktivitäten • Unterbrechungen von Aktivitäten aufgrund der Symptome |
| Psychologisches Wohlbefinden | Soziales Leben und Beziehungen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Angst • Frustration • Geringes Selbstvertrauen • Niedergeschlagenheit • Isolation • Reizbarkeit • Besorgtheit • Wut | <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an sozialen Aktivitäten • Art der Aktivitäten, die möglich sind, mit anderen zu machen • Beziehungen zu Freunden • Beziehungen zu der Familie • Beziehung zum Ehepartner/Partner |
| Quelle: [81] | |

Validität

Der Fragebogen HPES – Impact wurde anhand einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit 300 Studienteilnehmern sowie einer klinischen Phase II-Studie mit 59 Studienteilnehmern validiert [54]. Hierbei zeigte sich eine sehr gute interne Konsistenz des Fragebogens (Cronbach´s alpha: 0,92 - 0,97) sowie eine gute Test-Retest-Reliabilität [54].

Analog zum HPES – Symptom wurde der HPES – Impact in Übereinstimmung mit den Leitlinien der FDA und den besten Forschungspraktiken für patientenberichtete Erhebungen entwickelt. Es wurden Interviews zur Konzepterhebung mit klinischen Experten und Patienten mit Hypoparathyreoidismus geführt, um die Struktur und den Inhalt des Fragebogens zu entwickeln. Anschließend wurde geprüft, ob die Anweisungen und Inhalte des Fragebogens klar und relevant sind und ob die Skalenspannweiten angemessen sind [81]. Dementsprechend ist die Erhebung des Endpunkts HPES – Impact als valide zu betrachten.

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 15 Punkten definiert. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55].

Patientenrelevanz

Da der Fragebogen HPES – Impact die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erhebt, die aufgrund der teils schweren Symptomatik drastisch in ihren Alltagsaktivitäten, der psychologischen und physischen Verfassung sowie ihrem Sozialleben eingeschränkt sind, ist dieser Fragebogen als patientenrelevant zu erachten. Zudem ist eine Verbesserung der Lebensqualität gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten.

Patient Global Impression of Severity – Impact

Operationalisierung

Der PGIS – Impact adressiert anhand von fünf Fragen die Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus auf die allgemeine Funktionsfähigkeit und das Wohlbefinden des Patienten (Lebensqualität, physische Funktion, Alltagsfunktionen, soziale Funktion und emotionales Wohlbefinden). Die Erhebung des PGIS – Impact erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie). Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Impact basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „gar nicht“, „ein wenig“, „moderat“, „sehr“ und „extrem“ beinhaltet [10].

Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Für die Transformation wird die folgende Formel verwendet:

$$\text{Score}_{\text{Skala 0-100}} = \frac{\text{Score}_{\text{Skala 0-4}} - 0}{4 - 0} * 100$$

Validität

Die Validität des PGIS wird innerhalb des Abschnitts „Patient Global Impression of Severity – Symptom“ näher erläutert.

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von 15 Punkten definiert. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [55].

Patientenrelevanz

Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der unmittelbar die Schwere der Symptome der Erkrankung und die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität widerspiegelt. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunktes gegeben. Sowohl das IQWiG als auch der G-BA sahen in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren den PGIS als geeignet an, um einen Zusatznutzen zu bewerten [64-67].

36-Item Short-Form Survey

Operationalisierung

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität erwachsener Patienten, der aus dem Englischen weltweit übersetzt wurde [87].

Der SF-36 umfasst 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die den folgenden acht Domänen zugeordnet werden: allgemeine Gesundheitswahrnehmung (fünf Fragen), körperliche Funktionsfähigkeit (zehn Fragen), körperliche Rollenfunktion (vier Fragen), körperliche Schmerzen (zwei Fragen), Vitalität (vier Fragen), psychisches Wohlbefinden (fünf Fragen), emotionale Rollenfunktion (drei Fragen), soziale Funktionsfähigkeit (zwei Fragen) und Gesundheitsveränderung im Laufe des letzten Jahres (eine Frage). Anhand der Domänen (ausgenommen der Frage zur Gesundheitsveränderung im letzten Jahr) werden die Summenscores für die Komponenten der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary; PCS) und der psychischen Gesundheit (Mental Component Summary; MCS) berechnet. Dabei wird jede Domäne mit unterschiedlicher Gewichtung für die Berechnung beider Komponenten berücksichtigt. Die Erhebung des SF-36 erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).

Die Auswertung des SF-36 erfolgt mithilfe der Quality Metric's Health Outcomes Scoring Software. Dabei werden die Rohwerte (0 bis 100) der Domänen- und Summenscores in normbasierte Werte transformiert. Ein Wert von 50 entspricht dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation (U.S. Population 2009), bei einer Standardabweichung (Standard Deviation; SD) von zehn. Somit zeigt ein Score unter 50 einen schlechteren Gesundheitszustand des Patienten gegenüber des Bevölkerungsdurchschnitts an [88].

Validität

Der SF-36 stellt ein zuverlässiges und gültiges Maß für die generische Befragung bezüglich der körperlichen und geistigen Gesundheit dar. Der Fragebogen kann alters- (ab 18 Jahren), krankheits- und behandlungsgruppenübergreifend verwendet werden und ist ein klinisch anerkanntes Messinstrument zur Erfassung der selbsteingeschätzten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität [89]. Der Fragebogen wurde in einer deutschen, repräsentativen Studie validiert [90]. Zudem konnte die Zuverlässigkeit und Validität durch einen Vergleich mit bevölkerungsnormativen Daten im englischsprachigen Raum bestätigt werden [91]. In der Indikation Hypoparathyreoidismus wurde die Validität der Inhalte des SF-36 anhand von Interviews mit

Erwachsenen, die an einem chronischen Hypoparathyreoidismus erkrankt sind, evaluiert. Hierbei wurde der SF-36 als verständlich, relevant und sensitiv bewertet [92].

Für die Nutzenbewertung wurden post hoc Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von zehn Punkten definiert. Dies entspricht dem vom G-BA als adäquat angesehene Schwellenwert, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [93].

Patientenrelevanz

Da der Fragebogen SF-36 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erhebt, ist dieser Fragebogen als patientenrelevant zu erachten. Zudem ist eine Verbesserung der Lebensqualität gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Sicherheit werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu den UE dargestellt.

Operationalisierung

In der Studie PaTHway war ein UE als jedes neue oder jedes vor der Behandlung bestehende und sich verschlechternde medizinische Ereignis definiert, das bei einem Studienteilnehmer auftrat, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, unabhängig davon, ob es dabei in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand oder nicht. Als UE wurde daher jedes der folgenden Ereignisse gewertet [10]:

- Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Erkrankung, einschließlich anormaler Laborbefunde, anormaler Vital- und elektrokardiographischer (EKG-) Parameter, Reaktionen an der Injektionsstelle und Antikörperreaktionen, das/die zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats oder einer anderen im Prüfplan vorgesehenen Intervention zusammenhängt, unabhängig von der Zuordnung.
- UE, die zuvor nicht beim Studienteilnehmer beobachtet worden waren und die während des im Prüfplan festgelegten UE-Berichtszeitraums auftraten, einschließlich solcher Anzeichen oder Symptome, die im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus stehen und die vor dem UE-Berichtszeitraum nicht bestanden.
- Komplikationen, die als Folge der im Prüfplan vorgeschriebenen Eingriffe (z. B. invasive Verfahren wie Herzkatheteruntersuchungen) auftraten.
- Falls zutreffend, UE die vor der Zuteilung der Studienbehandlung im Zusammenhang mit der Auswaschung von Medikamenten, dem Ausbleiben einer Behandlung oder einer anderen nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Intervention auftraten.

- Vorbestehende Erkrankungen (mit Ausnahme der untersuchten Erkrankung), die sich nach Einschätzung des Prüfarztes während des im Prüfplan festgelegten Meldezeitraums für UE in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert oder in ihrer Art verändert haben.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 24.1, nach SOC und PT kodiert [10, 12]. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmer in die Studie bis einschließlich Woche 26 oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs. Zwei Wochen (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Nachbeobachtung der Studienteilnehmer, um UE zu bewerten, die zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite andauerten und UE zu identifizieren, die innerhalb dieses Zeitraums auftraten.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Alle UE wurden anhand der Toxizitätsskala der WHO bewertet. Für UE, die nicht ausdrücklich in der WHO-Skala zur Einstufung der Toxizität aufgeführt sind, erfolgte die Bewertung des Schweregrads gemäß folgender Kriterien [10]:

- Mildes UE: Der Betroffene leidet unter einem vorübergehenden oder leichten Unwohlsein (48 Stunden). Es ist keine medizinische Intervention oder Therapie erforderlich.
- Moderates UE: Durch das Ereignis ist der Betroffene leicht bis mäßig in seiner Aktivität eingeschränkt und bedarf möglicherweise etwas Hilfe. Es ist keine oder eine minimale medizinische Intervention oder Therapie erforderlich.
- Schweres UE: Das Ereignis verursacht eine deutliche Aktivitätseinschränkung des Betroffenen und in der Regel ist Hilfe erforderlich. Es ist ein medizinischer Eingriff oder eine Therapie und möglicherweise ein Krankenhausaufenthalt erforderlich.
- Lebensbedrohliches UE: Der Betroffene ist durch das Ereignis extrem in seiner Aktivität eingeschränkt und erhebliche Hilfe ist erforderlich. Es ist eine erhebliche medizinische Intervention oder Therapie und wahrscheinlich ein Krankenhausaufenthalt oder die Pflege im Hospiz erforderlich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes UE (SUE) wurde jedes unerwünschte, medizinische Ereignis bei jeglicher Dosis der Studienmedikation eingestuft, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war [10]:

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich

- Erfordert oder verlängert einen stationären Krankenhausaufenthalt (ausgenommen Krankenhausaufenthalte für diagnostische oder elektive chirurgische Eingriffe aufgrund bereits bestehender Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte, die erforderlich waren, um die Wirksamkeitsmessung für die Studie zu ermöglichen oder solche, für eine geplante Therapie der in der Studie zugrundeliegenden Grunderkrankung)
- Führt zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität
- Führt bei einer Studienteilnehmerin oder Partnerin eines Studienteilnehmers, die während der Studienteilnahme oder innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments schwanger wird, zu einem Schwangerschaftsabbruch, ob durch einen Unfall bedingt, therapeutisch oder spontan
- Führt bei Nachkommen von Studienteilnehmerinnen zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler
- Ein medizinisches, signifikantes Ereignis, das eine Gefährdung des Studienteilnehmers darstellt, oder das einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordert, um eines nach der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Als UE, die zum Therapieabbruch führten, waren in der Studie PaTHway alle nicht schwerwiegenden UE (einschließlich anormale Laborparameter und Schwangerschaften) definiert, die ein dauerhaftes Absetzen des Studienmedikaments erforderten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren in der Studie PaTHway vasodilatatorische Anzeichen und Symptome, eine anhaltende schwere Hypokalzämie sowie eine anhaltende schwere Hyperkalzämie definiert.

- Unter vasodilatatorische Anzeichen und Symptome fielen: orthostatischer Schwindel, Benommenheit, Schwäche, verschwommenes Sehen, Prä-Synkopen, Synkopen, Kopfschmerzen, orthostatische Hypotonie, orthostatische Tachykardie/Palpitationen. Die Bewertung, dass es sich bei einem Ereignis um eine UE von besonderem Interesse handelt, hing von der klinischen Einschätzung des Prüfarztes ab.
- Als anhaltende schwere Hypokalzämie war ein albuminkorrigierter Serumkalziumwert von $< 7,0$ mg/dl (entspricht einem albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel $< 1,75$ mmol/l bzw. $< 0,95$ mmol/l ionisierten Kalzium) definiert, der sich über mehr als sieben Tage, trotz Erhöhung (und Einhaltung) der Dosis des Studienmedikaments, der Kalzium-Präparate und des aktiven Vitamin D-Analogons sowie trotz medizinischer Intervention nach Bedarf und Ermessen des Prüfarztes (z. B. intravenöse Kalziuminfusionen, Notfallbehandlung, Krankenhausaufenthalt), anhält.

- Als anhaltende schwere Hyperkalzämie war ein albuminkorrigierter Serumkalziumwert von $> 12,0$ mg/dl (entspricht einem albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel $> 3,00$ mmol/l bzw. $> 1,50$ mmol/l ionisierten Kalzium) definiert der, trotz Absetzen der aktiven Vitamin D- und Kalzium-Präparate, Verringerung oder Absetzen der Studienmedikation, oraler Flüssigkeitszufuhr und/oder medikamentöser Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes (z. B. intravenöse Flüssigkeit, Notfallbehandlung, Krankenhausaufenthalt), über mehr als sieben Tage anhielt.

Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Für das vorliegende Dossier erfolgte post hoc eine Auswertung der UE, ohne die Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse. Hierfür wurden folgende PT als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert: „Hypokalzämie“, „Parästhesie“, „Muskelspasmen“ und „Hypoparathyreoidismus“.

Darstellung der unerwünschten Ereignisse im Dossier

Die Auswertungen, die im vorliegenden Dossier auf Basis aller randomisierten Studienteilnehmer der Zielpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population), dargestellt werden, sind nachfolgend in Tabelle 4-15 zusammengefasst.

Tabelle 4-15: Auswertungen der UE

| Kategorie | Auswertung |
|---|--|
| Gesamtraten der UE | jegliche UE |
| | milde, moderate und schwere UE sowie SUE |
| | UE, die zum Therapieabbruch führten |
| | UE, die zum Tod führten |
| UE, ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse | Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • milde, moderate und schwere UE sowie SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten |
| Detaildarstellung der UE nach SOC und PT | jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind |
| | schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind |
| | SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind |
| | UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind |
| | UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv) |
| | UE, die zum Tod führten (deskriptiv) |

| Kategorie | Auswertung |
|---|---|
| UE von besonderem Interesse | vasodilatatorische Anzeichen und Symptome |
| | anhaltende schwere Hypokalzämie |
| | anhaltende schwere Hyperkalzämie |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Validität

Alle UE, die ab der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienmedikation auftraten, wurden vom Prüfarzt erfasst und dokumentiert. Die UE wurden mittels MedDRA (Version 24.1) in SOC und PT kodiert. Darüber hinaus wurden UE nach Schweregrad in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ klassifiziert [10, 12]. Daten zur Sicherheit wurden regelmäßig durch den medizinischen Monitor des Sponsors sowie durch ein unabhängiges Kontrollgremium, das Data Monitoring Committee (DMC) überprüft.

Die Erfassung der UE und deren Schweregrade in der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalem Standard und ist somit valide.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Patienten, welche sich direkt auf deren Gesundheitszustand auswirkt. Somit sind UE per se als patientenrelevant zu erachten. Auch durch das IQWiG und die Verfo des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant definiert [9, 55].

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Analysepopulationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie PaTHway beschrieben, die für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen herangezogen wurden [11, 12].

- *ITT-Population*: Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.
- *Safety-Population*: Die Safety-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte nach der tatsächlichen Behandlung. Wenn die Probanden während des Behandlungszeitraums sowohl Palopegteriparatid als auch Placebo einnahmen, wurden sie nach der Behandlung analysiert, die die meiste Zeit über eingenommen wurde (d. h. $\geq 50\%$ der Dosierungstage während des Behandlungszeitraums). Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte herangezogen.

Zielpopulation von Palopegteriparatid

Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110) Hypoparathyreoidismus-Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, als Zielpopulation für Palopegteriparatid definiert [4]. Entsprechend erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie PaTHway. Hierbei wurden die in Tabelle 4-16 angegebenen Kriterien für die Identifikation von Patienten der Zielpopulation herangezogen. Patienten, die mindestens eines der genannten Kriterien erfüllten, wurden der Zielpopulation zugeordnet.

Tabelle 4-16: Kriterien für die Identifikation von Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Kriterium | Rationale |
|--|--|
| Behandlung mit einer hohen Dosis aktivem Vitamin D: <ul style="list-style-type: none"> • Calcitriol: $\geq 1,0 \mu\text{g}$ • Alfacalcidol: $\geq 2,0 \mu\text{g}$ | Hohe Dosen an aktivem Vitamin D stellen gemäß europäischem Konsens ein Kriterium dar, um Patienten zu identifizieren, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen [29]. Bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus erlaubt in der Regel eine Dosis von 0,5 bis 2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Alfacalcidol oder eine Dosis von 0,5 bis 1,0 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Calcitriol das Erreichen akzeptabler Kalziumspiegel [26, 29]. Entsprechend ist bei den angewendeten Schwellenwerten von einer hohen Dosis an Vitamin D auszugehen. |
| Auftreten schwerer Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • vorangegangene Behandlung in einer Notaufnahme in Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus^a • vorangegangene Hospitalisierung in Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus^a | Um in die Studie PaTHway eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten innerhalb von fünf Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis ihrer konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D aufweisen [10, 12]. Entsprechend ist bei diesen Patienten bereits von einer optimierten Therapie auszugehen. Das Auftreten von Symptomen des Hypoparathyreoidismus unter einer bereits optimierten Therapie, die zu einer Behandlung der Betroffenen in einer Notaufnahme oder zu einer Hospitalisierung führen weisen auf eine unzureichende Wirksamkeit der konventionellen Therapie bei diesen Patienten hin. Zudem kann es auch bei, nach biochemischen Kriterien gut eingestellten Patienten, zu Kalzium-entgleisungen kommen, die eine Behandlung in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erforderlich machen. |
| Nieren-/Nebennierenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • vorangegangene Niereninsuffizienz • vorangegangene Nierensteine (Nephrolithiasis) • $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ | Die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D kann zu behandlungsbedingten Komplikationen führen, da sie die gefilterte Menge an Kalzium in den Nieren erhöht [22]. So ist die konventionelle Therapie mit einem mehr als 4-fachen Risiko für Nephrolithiasis und chronische Nierenerkrankungen verbunden [22]. Gemäß internationaler Leitlinien soll für Patienten, bei denen eine verminderte Nierenfunktion oder Nierensteine vorliegen eine PTH-Therapie erwogen werden [29, 94]. |
| a: Hierfür wurde ein Zeitraum von sechs Monaten vor der Randomisierung herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Statistische Auswertungen

Wenn nicht anders spezifiziert, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden.

Alle im Dossier dargestellten statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Baseline war definiert als die letzte nicht fehlende Erhebung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Dichotome Endpunkte

Für die Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte werden die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Analysepopulation sowie die Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)) mit Ereignis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst.

Das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) inklusive des zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berechnet, der nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere (autoimmun, idiopathisch und genetisch)) stratifiziert wurde. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse auftraten, wurde die Berechnung unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur durchgeführt, indem ein Wert von 0,5 unter Verwendung von Logit-Schätzern hinzugefügt wurde.

Für die post hoc definierten Responderanalysen der patientenberichteten kontinuierlichen Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden, gemäß der Vorgaben des IQWiGs und des G-BAs, Responseschwellen von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite herangezogen [55]. Für die Analyse des SF-36 wurde der anerkannte Schwellenwert von zehn Punkten herangezogen [93].

Kontinuierliche Endpunkte

Kontinuierliche Endpunkte werden im vorliegenden Dossier mittels der folgenden deskriptiven Statistik beschrieben: Anzahl der beobachteten Werte (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD).

Die Veränderung gegenüber Baseline innerhalb eines Behandlungsarms und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen in Woche 26 wurde anhand von Kovarianzanalysen (Analysis of Covariance; ANCOVA) ermittelt. Es werden jeweils pro Behandlungsarm die Anzahl der Beobachtungen und der Least-Square MW (LS-MW) einschließlich des Standardfehlers (SE) dargestellt. Für die Differenz zwischen den Behandlungsarmen in Woche 26 werden die LS-MW-Differenz (LS-MWD) sowie das zweiseitige 95 %-KI und der zugehörige p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde jeweils die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Hedges'g) zusammen mit dem 95 %-KI analysiert.

Für das ANCOVA-Modell wurde die Veränderung gegenüber Baseline als Antwortvariable, die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert des jeweiligen Endpunktes als Kovariate verwendet.

Außerdem werden Diagramme der MW zu den jeweiligen Studienvisiten dargestellt.

Imputation fehlender Werte

Für die ANCOVA-Modelle zum HPES – Symptom, zum HPES – Impact sowie zum SF-36 wurden fehlende Daten gemäß der Vorgaben im SAP imputiert [11]. Die Imputation fehlender Daten erfolgte unter der Annahme einer zufälligen Verteilung der fehlenden Werte. Zur Imputation wurde die Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (MCMC) unter der Annahme der multivariaten Normalität der fehlenden Werte verwendet. Als Variable werden für die Imputationen die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus, die Baseline- sowie alle verfügbaren Post-Baseline-Werte einbezogen. Die Imputation für Visiten nach Baseline erfolgte anhand von 100 simulierten Datensätzen [11].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten, waren in der Studie PaTHway die hier unter 1. bis 5. genannten Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ präspezifiziert. Dabei galten für die Analyse, wenn nicht anders aufgeführt, folgende Bestimmungen [11, 12]:

- Die Durchführung der Analyse erfolgte anhand der ITT-Population.
 - Studienteilnehmer mit fehlenden Daten zu einem oder mehreren der Kriterien des primären Endpunkts „Ansprechen auf die Behandlung“ wurden in der Sensitivitätsanalyse als Non-Responder betrachtet.
 - Die Analysen erfolgten unter Verwendung des nach Ätiologie des Hypoparathyreoidismus stratifizierten CMH-Tests
1. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte anhand der Completer-Population, definiert als Teilnehmer der ITT-Population, die die 26-wöchige verblindete Studienphase abgeschlossen hatten und zu allen Komponenten des primären Endpunkts Daten aufwiesen.
 2. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Verwendung der folgenden Definition des primären Endpunkts „Ansprechen auf die Behandlung“:
 - Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl) innerhalb von vier Wochen vor und in Woche 26.
 - Anteil der Patienten die kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (keine ständige Einnahme von aktiven Vitamin D-Analoga innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und eine Einnahme von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26).

- Anteil der Patienten ohne eine dauerhafte Einnahme von Kalzium innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) und Patienten, die eine Einnahme von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) bedurften.
 - Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (Eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt).
3. Die Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Verwendung eines nach Geschlecht stratifizierten CMH-Tests.
4. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Verwendung der folgenden Definition des primären Endpunkts „Ansprechen auf die Behandlung“:
- Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel von 7,5 bis 10,6 mg/dl innerhalb von vier Wochen vor und in Woche 26.
 - Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %-igen Verringerung der Dosis von aktivem Vitamin D gegenüber Baseline.
 - Anteil der Patienten, die eine Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 50 % gegenüber Baseline aufwiesen.

Die Berechnung der prozentualen Verringerung basierte auf der Grundlage der durchschnittlichen, täglichen Gesamtdosis (Dauerdosis plus PRN-Dosis), die vor Beginn der Studienbehandlung und die während der vier Wochen vor Visite 10 (in Woche 26) eingenommen wurde.

5. Durchführung der primären Analyse mit folgender Definition des primären Endpunkts „Ansprechen auf die Behandlung“: Anteil der Probanden, die nach 26-wöchiger Studienbehandlung:
- Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl) innerhalb von vier Wochen vor und in Woche 26.
 - Anteil der Patienten die kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (keine ständige Einnahme von aktiven Vitamin D-Analoga innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und keine Einnahme von PRN-Dosen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26).
 - Anteil der Patienten ohne eine dauerhafte Einnahme von Kalzium (keine Dosen > 600 mg) und ohne Einnahme von PRN-Dosen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26.

- Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (Eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt).

Post hoc definierte Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ wurde folgende post hoc Sensitivitätsanalyse aufgrund eines Kommentars der FDA vom 18. Februar 2022 zum Umgang mit fehlenden Daten durchgeführt [12]:

- Durchführung der primären Analyse mit der unter 5. aufgeführten Definition des primären Endpunkts „Ansprechen auf die Behandlung“ mit Betrachtung von Studienteilnehmern mit fehlenden Daten zu aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosen innerhalb der vier Wochen vor Visite 10 (in Woche 26) als Non-Responder.

Zudem wurde folgende post hoc Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ durchgeführt [12]:

- Durchführung der primären Analyse unter Verwendung derselben Kriterien, die für die Hauptanalyse des primären Endpunktes „Ansprechen auf die Behandlung“ definiert wurden, mit der Ausnahme einer Erweiterung des Normbereichs für den albumin-korrigierten Kalziumspiegel (8,3 - 10,6 mg/dl auf 7,5 - 10,6 mg/dl).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen müssen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 [55], und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Für dichotome Ereignisse müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sein.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Für das vorliegende Dossier erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie PaTHway. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der resultierenden Zielpopulation erfolgt keine Darstellung von Subgruppenanalysen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der durchgeführten Recherchen konnten keine geeigneten RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Palopegteriparatid und der zVT PTH (Natpar) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| TCP-304 (PaTHway) | ja | ja | <p><u>Verblindete RCT-Phase:</u> abgeschlossen</p> <p><u>Open Label Extensionsphase:</u> laufend</p> | <p><u>Screening Periode:</u> bis zu 4 Wochen</p> <p><u>Verblindete RCT-Phase:</u> 26 Wochen + 2 Wochen Follow-up</p> <p><u>Open Label Extensionsphase:</u> 156 Wochen</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 12. Januar 2022 (Ende der RCT-Phase)</p> | <p><u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosis titration: individuellen Titration auf 6 - 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien</p> <p><i>Placebo</i> Startdosis: äquivalent zu 18 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosis titration: individuellen Titration äquivalent zu 6 - 60 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien</p> <p><u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Die Dosis wird unter Berücksichtigung der Dosis der Studienmedikation innerhalb der RCT-Phase sowie der Einnahme von aktivem Vitamin D individuell anhand vordefinierter Kriterien bestimmt.</p> |
| TCP-305 (PaTHway Japan) | nein | ja | abgeschlossen | <p><u>Screening Periode:</u> bis zu 4 Wochen</p> <p><u>Wirksamkeitsphase:</u> 26 Wochen</p> <p><u>Extensionsphase:</u> 156 Wochen</p> <p><u>Follow-up:</u> 2 Wochen nach der letzten Anwendung der Studienmedikation</p> | <p><u>Open Label:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie mit anschließender, individuellen Dosis titration</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|---|
| TCP-306 (PaTHway China) | nein | nein ^b | laufend | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> 26 Wochen <u>Open Label Extensionsphase:</u> 156 Wochen | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dositration: individuellen Titration auf 6 - 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <i>Placebo</i> Startdosis: äquivalent zu 18 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dositration: individuellen Titration äquivalent zu 6 - 60 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Die Dosis wird unter Berücksichtigung der Dosis der Studienmedikation innerhalb der RCT-Phase sowie der Einnahme von aktivem Vitamin D individuell anhand vordefinierter Kriterien bestimmt. |
| TCP-201 (PaTH Forward) | nein | ja | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> abgeschlossen <u>Open Label Extensionsphase:</u> laufend | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> 4 Wochen <u>Open Label Extensionsphase:</u> 210 Wochen | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • 15 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie • 18 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie • 21 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie <i>Placebo</i> äquivalent zu 15, 18 oder 21 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| | | | | <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 06. März 2020 (Umfasst die RCT-Phase und 84 Wochen der Open Label Extensionsphase) | <u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • bis Woche 14: Titration der Palopegteriparatid Dosis + Optimierung konventionellen Therapie • anschließend: individuelle Dosierung |
| <p>a: Die Angaben der Dosis beziehen sich auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers. b: Die Studie ist von VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd. gesponsort. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.10.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| TCP-305 (PaTHway Japan) | Studientyp |
| TCP-306 (PaTHway China) | Publikationstyp ^a |
| TCP-201 (PaTH Forward) | Studientyp/Studiendauer |
| a: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt noch kein CSR für die betreffende Studie vor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Aus formalen Gründen ist auch die RCT TCP-304 (PaTHway) für die Nutzenbewertung von Palopegteriparatid nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zVT PTH (Natpar) zulässt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt sie jedoch die bestmögliche verfügbare Evidenz dar und wird deshalb supportiv in Abschnitt 4.3.1 berichtet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

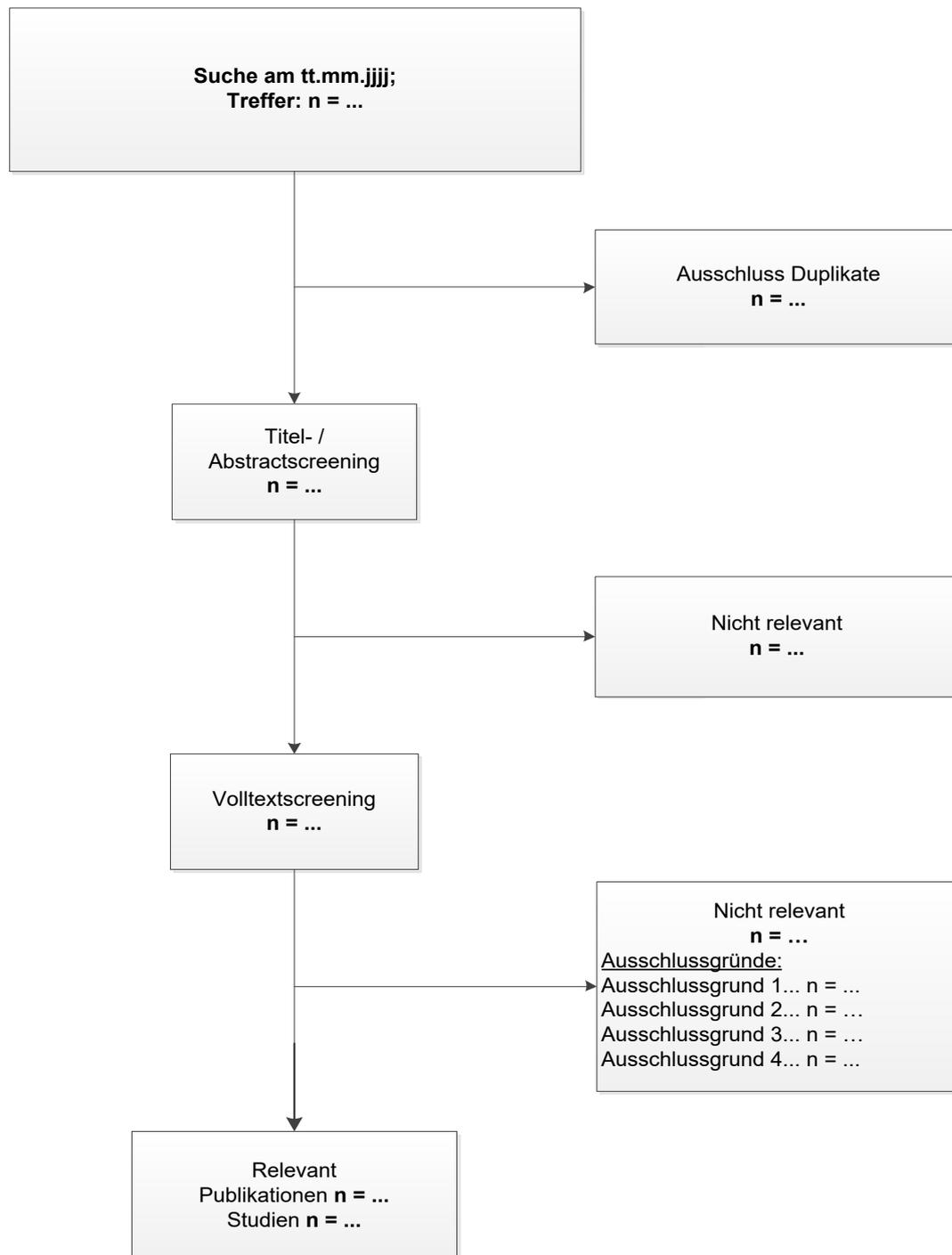


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

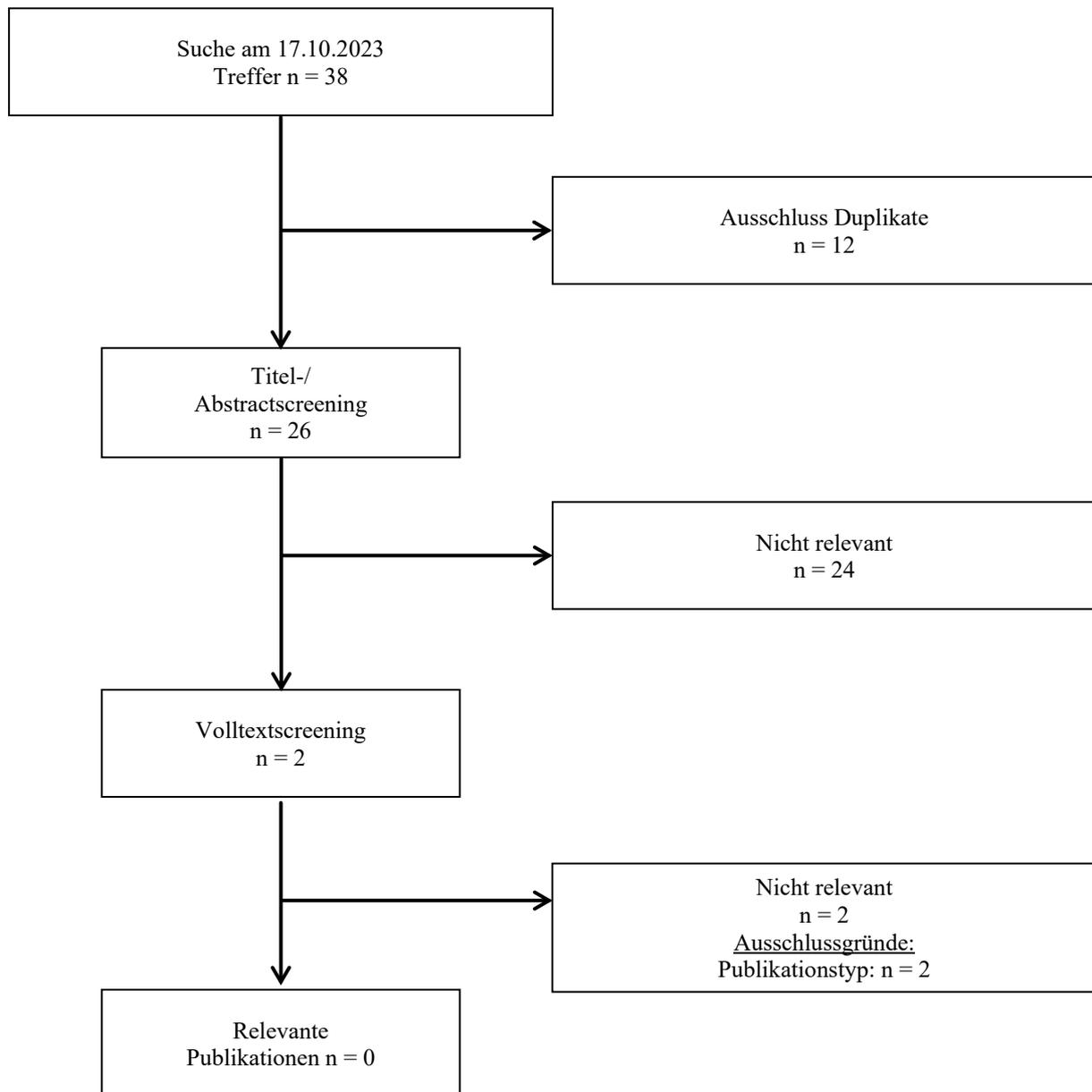


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 17.10.2023 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 38 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 12$) wurden die verbleibenden 26 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden zwei Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche konnten keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway. Bei der zugehörigen Publikation aus der bibliographischen Literaturrecherche handelt es sich um die Publikation von Khan et al. (2022) [19].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| TCP-304 (PaTHway) ^b | <u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04701203 [14] <u>EU-CTR:</u> 2020-003380-26 [13] <u>ICTRP Search Portal^c:</u> EUCTR2020-003380-26-HU [18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] | ja | ja | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> abgeschlossen <u>Open Label Extensionsphase:</u> laufend |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
 b: Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palopegteriparatid gegenüber Placebo. Da keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden konnten erfolgt die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway.
 c: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Rahmen der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken konnten keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden. Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway. Die zugehörigen Einträge aus Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken sind in Tabelle 4-19 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.10.2023

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert. | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.10.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--------------------------------|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Placebokontrolliert | | | | | | |
| TCP-304 (PaTHway) ^e | ja | ja | nein | ja [12] | ja <u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT04701203 [14] <u>EU-CTR</u> : 2020-003380-26 [13] <u>ICTRP Search Portal</u> ^e : EUCTR2020-003380-26-HU [18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] | ja [19] |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palopegteriparatid gegenüber Placebo. Da keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden konnten erfolgt die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway.</p> <p>f: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Im Rahmen der Recherchen konnten keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden. Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die multizentrische Phase III-Studie PaTHway gliedert sich in eine 26-wöchige, randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte, Phase (RCT-Phase) und eine Open Label Extensionsphase über bis zu 156 Wochen. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der RCT-Phase der Studie PaTHway als bestverfügbare Evidenz. Hierbei erfolgte gemäß des G-BA Beratungsgesprächs vom 14.07.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-110; [4]) ein Zuschnitt der Studienpopulation anhand den in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellten Kriterien auf die Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist.

Die Charakterisierung der Studie sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23). In Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 wird die Studienpopulation charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem CSR [12], dem CSP [10], dem SAP [11] sowie den statistischen Nachberechnungen [46] der Studie PaTHway entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-----------------------------------|---|--|---|--|--|---|
| TCP-304 (PaTHway) ^a | Phase III, RCT, doppelblind, zweiarmig, parallel, placebokontrolliert + Open Label Extensionsphase | Erwachsene mit Hypoparathyreoi- dismus | <u>RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid</i> ^b n = 63 Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf 6 - 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <i>Placebo</i> n = 21 Startdosis: äquivalent zu 18 µg <i>Palopegteriparatid</i> / Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration äquivalent zu 6 - 60 µg | <u>Screening:</u> bis zu 4 Wochen <u>RCT-Phase:</u> 26 Wochen + 2 Wochen Follow-up <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 12. Januar 2022 (Ende der RCT-Phase) | 21 Standorte in sieben Ländern: (Kanada, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Italien, Norwegen, USA) Studiendauer: 02/2021 - 01/2022 (RCT-Phase) | <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen auf die Behandlung: <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl bzw. 2,07 - 2,64 mmol/l), gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26• Anteil der Patienten die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an weniger als sieben Tagen während der vier Wochen)• Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|---|
| | | | Palopegteriparatid/ Tag, s. c. und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien | | | Woche 26 keine therapeutischen Kalzium- Dosen mehr einnehmen mussten (d. h. durch- schnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN- Dosen an weniger als sieben Tagen während der vier Wochen) <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zentrale sekundäre Endpunkte Veränderung der folgenden Parameter gegenüber Baseline nach 26-wöchiger Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • HPES – Symptom – Physische Symptome • HPES – Symptom – Kognitive Symptome |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • HPES – Impact – Physische Funktion • HPES – Impact – Alltagsaktivitäten • SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalzium- und Vitamin D-Dosen • Tägliche "Pillenlast" durch die Verwendung von aktivem Vitamin D und Kalzium (wie Tabletten, Pulver, flüssige Lösungen, flüssige Suspensionen oder transdermale Pflaster) • Serumphosphat • Albuminkorrigiertes Serumkalzium-Phosphat-Produkt, einschließlich des Anteils der Studienteilnehmer mit albuminkorrigiertem Serumkalzium-Phosphat-Produkt $\leq 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, $\leq 52 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, und $\leq 44 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Albuminkorrigiertes Serumkalzium • BMD und TBS mittels DXA • Marker des Knochenumsatz (Serum-P1NP und Serum-CTX) • Serummagnesium • EQ-5D-5L • Clinical Global Impression-Scale • HPES: <ul style="list-style-type: none"> ○ HPES – Impact (psychologisches Wohlbefinden sowie Sozialleben und Beziehungen) ○ HPES – Gesamtscores (HPES - Symptom und HPES – Impact) • SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 – Domänenscores (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Schmerzen, Vitalität, psychisches Wohl- |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | befinden, emotionale Rollenfunktion, soziale Rollen- funktion, soziale Funktionsfähigkeit, Gesundheitsver- änderung im Laufe des letzten Jahres) ○ Zusammenfassende Scores der SF-36- Komponenten (PCS und MCS) <u>Unerwünschte Ereignisse</u> |
| a: Die Charakterisierung der Studie bezieht sich ausschließlich auf die RCT-Phase. b: Die Angaben der Dosis beziehen sich auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Träger. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10, 12] | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Palopegteriparatid ^a | Placebo | <i>Dosisanpassungen und Begleittherapien</i> |
|--------------------------------|---|---|---|
| TCP-304 (PaTHway) ^b | <p>Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn Palopegteriparatid in einer Dosis von 18 µg/Tag als s. c. Selbstinjektion sowie eine konventionelle Therapie. Die Dosis der konventionellen Therapie mit aktivem Vitamin D wurde um 33 - 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine individuelle und schrittweise Anpassung der Studienmedikation (um 3 µg/Dosisanpassungsschritt) auf eine optimale Dosis (von 6 – 60 µg/Tag). Zudem erfolgt eine Anpassung der aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosis anhand vordefinierter Kriterien (siehe Abbildung 4-3).</p> | <p>Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn Placebo in einer Dosis äquivalent zu 18 µg Palopegteriparatid/Tag als s. c. Selbstinjektion sowie eine konventionelle Therapie. Die Dosis der konventionellen Therapie mit aktivem Vitamin D wurde um 33 - 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine individuelle und schrittweise Anpassung der Studienmedikation (um 3 µg/Dosisanpassungsschritt) auf eine optimale Dosis (von 6 - 60 µg/Tag). Zudem erfolgt eine Anpassung der aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosis anhand vordefinierter Kriterien (siehe Abbildung 4-3).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit einem aktiven Vitamin D-Analogon (Calcitriol ≥ 0,5 µg/Tag oder Alfacalcidol ≥ 1,0 µg/Tag) und mit elementarem Kalzium ≥ 800 mg/Tag für mindestens zwölf Wochen vor dem Screening • Bei einer Einnahme eines Thiazid-Diuretikums musste dieses für das Baseline-Screening mindestens vier Wochen vor Gewinnung des 24-Stundensammelurins in der Woche vor Visite 1 abgesetzt werden. <p><u>Dosisoptimierung der konventionellen Therapie</u></p> <p>Während des 4-wöchigen Screenings erfolgte eine Dosisoptimierung der konventionellen Therapie des Hypoparathyroidismus (aktives Vitamin D [Calcitriol oder Alfacalcidol] und Kalzium) sowie der Dosis von Magnesium und Vitamin D3, um folgende Laborwerte zu erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25(OH)-Vitamin D: 20 - 80 ng/ml (49 - 200 nmol/l) • Magnesium innerhalb oder knapp unterhalb des Normbereichs von ≥ 1,3 mg/dl (0,53 mmol/l) • Serumspiegel von albuminkorrigiertem oder ionisiertem Kalzium innerhalb oder knapp unterhalb des Normbereichs von 7,8 - 10,6 mg/dl (1,95 - 2,64 mmol/l) für albuminkorrigiertes Serumkalzium bzw. 4,40 - 5,29 mg/dl (1,10 - 1,32 mmol/l) für ionisiertes Serumkalzium <p><u>Dosisanpassungen und Unterbrechung der Behandlung</u></p> <p>Der Studienarzt konnte in folgenden Situationen eine Dosisanpassung und/oder eine Unterbrechung/ein Absetzen der Studienmedikation veranlassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Hypokalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel < 8,3 mg/dl für > 7 Tage trotz aller folgenden Maßnahmen: |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Palopegteriparatid ^a | Placebo | <i>Dosisanpassungen und Begleittherapien</i> |
|--------|---------------------------------|---------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung der Dosis der Studienmedikation, der Kalzium-Präparate und des aktiven Vitamin D (und Einhaltung der Dosierung) ○ Maximal zulässige Dosis der Studienmedikation ● Anhaltende schwere Hypokalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel < 7,0 mg/dl für > 7 Tage trotz folgender Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosiserhöhung (und Einhaltung) der Studienmedikation, der Kalzium-Präparate und des aktiven Vitamin D ○ Medizinische Intervention (z. B. i.v. Kalziuminfusionen, Notfallbehandlung, Hospitalisierung) nach Bedarf und Ermessen des Prüfarztes ● Anhaltende Hyperkalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel > 10,6 mg/dl für > 7 Tage trotz aller der folgenden Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absetzen von aktiven Vitamin D- und Kalzium-Präparaten ○ Dosis des Studienmedikaments 6 µg/Tag ● Anhaltende schwere Hyperkalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel > 12,0 mg/dl für > 7 Tage trotz folgender Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absetzen der aktiven Vitamin D- und Kalzium-Präparate ○ Dosisverringerung/Absetzen der Studienmedikation ○ Orale Flüssigkeitszufuhr ○ Medizinische Intervention (z. B. i.v. Flüssigkeit, Notfallbehandlung, Hospitalisierung) nach Ermessen des Prüfarztes |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Palopegteriparatid ^a | Placebo | <i>Dosisanpassungen und Begleittherapien</i> |
|---|---------------------------------|---------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende vasodilatorische Symptome, die nicht durch eine Anpassung des Studienmedikation behoben werden können. • Jedes andere SUE im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder ein SUE, das eine Unterbrechung/ ein Absetzen der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und/oder des medizinischen Monitors rechtfertigte. <p><u>Therapien, die innerhalb der Studie nicht gestattet waren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere PTH-Therapien als Palopegteriparatid • Thiazide oder Schleifendiuretika • Phosphatbinder (ausgenommen waren Kalzium-Präparate) • Digoxin, Lithium, Methotrexat • Systemische Kortikosteroide (Ausgenommen war die Verwendung als Ersatztherapie sowie die kurzzeitige Anwendung von Steroiden (≤ 2 Wochen/Jahr) in einer Dosis von ≤ 40 mg/Tag.) • Bisphosphonate • Denosumab • Biotin in einer Dosis von > 30 μg/Tag |
| <p>a: Die Angaben der Dosis beziehen sich auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers.</p> | | | |
| <p>b: Die Charakterisierung der Intervention bezieht sich ausschließlich auf die RCT-Phase.</p> | | | |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |
| <p>Quelle: [10-12]</p> | | | |

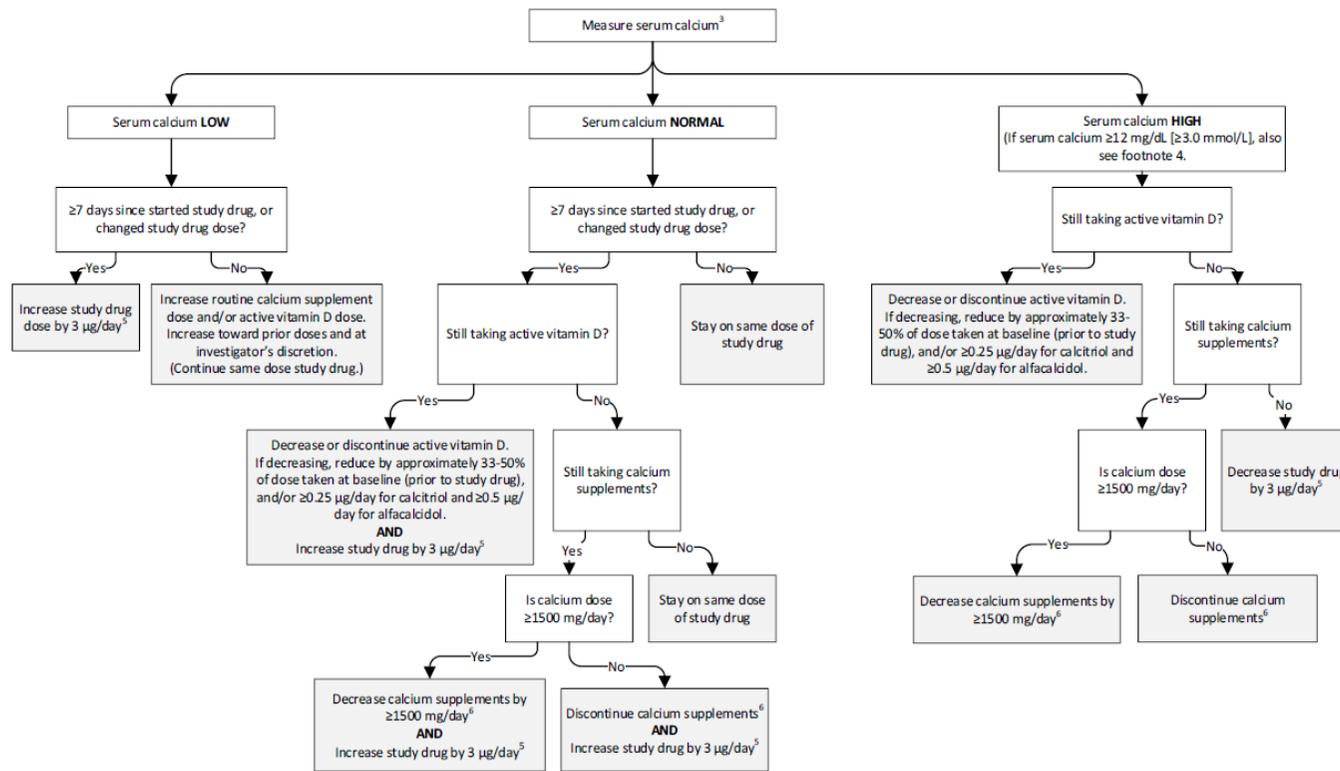


Abbildung 4-3: Titrationsalgorithmus in der Studie PaTHway

- 3) Der Serumkalziumspiegel wird auf den Serumspiegel des albuminkorrigierten und/oder ionisierten Kalziums bezogen. Als Normbereich war ein Serumspiegel des albuminadjustierten Kalziums von 8,3 bis 10,6 mg/dl (2,07 bis 2,64 mmol/l) bzw. des ionisierten Kalziums von 1,16 bis 1,32 mmol/l definiert.
- 4) Wenn der Serumspiegel des albuminkorrigierten Kalziums 12,0 mg/dl (3,00 mmol/l) oder mehr bzw. der Serumspiegel des ionisierten Kalziums 1,50 mmol oder mehr betrug musste die Studienmedikation für zwei bis drei Tage ausgesetzt werden.
- 5) Der Serumkalziumspiegel sollte innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach jeder Änderung der Dosis der Studienmedikation, der Kalzium-Dosis, der aktiven Vitamin D-Dosis oder eines Serumkalziumspiegels außerhalb des Normalbereichs überprüft werden. Hierzu sollte ggf. eine ungeplante Laborvisite angestrebt werden.
- 6) Es sollte eine Unabhängigkeit von therapeutischen Dosen Kalzium nachgewiesen werden. Die Einnahme von Kalzium-Präparaten in einer Dosis von maximal 600 mg pro Tag als Nahrungsergänzungsmittel war erlaubt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [12]

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Demografische Charakteristika der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe | PaTHway | |
|---|------------------------------|-----------------------|
| | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
| Alter (in Jahren) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 49,0 (14,83) | 48,3 (12,32) |
| Median [Min; Max] | 50,0 [19; 75] | 45,0 [35; 78] |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 50 Jahre | 17 (43,6) | 8 (66,7) |
| ≥ 50 Jahre | 22 (56,4) | 4 (33,3) |
| Geschlecht bei der Geburt, n (%) | | |
| männlich | 9 (23,1) | 1 (8,3) |
| weiblich | 30 (76,9) | 11 (91,7) |
| Ethnizität, n (%) | | |
| asiatisch | 2 (5,1) | 1 (8,3) |
| weiß | 36 (92,3) | 11 (91,7) |
| andere | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| Asiatische Herkunft, n (%) | | |
| Japan | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| China | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Korea | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| andere | 2 (5,1) | 0 (0,0) |
| Abstammung, n (%) | | |
| hispanisch oder lateinamerikanisch | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 35 (89,7) | 10 (83,3) |
| nicht berichtet | 3 (7,7) | 1 (8,3) |
| unbekannt | 1 (2,6) | 1 (8,3) |
| Region, n (%) | | |
| Nordamerika | 25 (64,1) | 6 (50,0) |
| Europa | 14 (35,9) | 6 (50,0) |
| Größe (in cm) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 167,29 (7,665) | 165,53 (8,848) |
| Median [Min; Max] | 167,00 [153,7; 185,6] | 165,40 [150,0; 179,0] |

| Studie | PaTHway | |
|---|------------------------------|---------------------|
| | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
| Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe | | |
| Gewicht (in kg) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 77,53 (18,295) | 83,87 (13,413) |
| Median [Min; Max] | 75,60 [50,8; 130,2] | 84,09 [61,7; 109,8] |
| BMI (in kg/m ²) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 27,64 (5,931) | 30,82 (5,559) |
| Median [Min; Max] | 26,40 [17,6; 40,0] | 30,40 (21,7; 38,4) |
| Menopausaler Status bei Frauen, n (%) ^a | | |
| prämenopausal | 17 (56,7) | 10 (90,9) |
| postmenopausal | 13 (43,3) | 1 (9,1) |
| <p>a: Die prozentualen Angaben zum menopausalen Status basieren auf der Anzahl der weiblichen Probanden in der ITT-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | |

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Studie | PaTHway | |
|---|------------------------------|-------------------|
| | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
| Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe | | |
| Ätiologie des Hypoparathyreoidismus, n (%) | | |
| infolge einer Operation im Nackenbereich erworben | 32 (82,1) | 11 (91,7) |
| Autoimmunerkrankung | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| intrinsische genetische Defekte der Nebenschilddrüsen | 2 (5,1) | 0 (0,0) |
| idiopathische Erkrankung | 3 (7,7) | 1 (8,3) |
| andere | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| Dauer des Hypoparathyreoidismus (in Jahren) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 12,3 (12,68) | 11,5 (8,91) |
| Median [Min; Max] | 7,0 [1; 56] | 9,5 [1; 33] |
| Vorausgegangene Behandlung mit einer PTH-Therapie innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, n (%) | | |
| ja | 0 | 1 (8,3) |
| nein | 39 (100,0) | 11 (91,7) |
| Vorausgegangener Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit Hypoparathyreoidismus (6 Monate), n (%) ^a | | |
| Symptome einer Hypokalzämie | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| Symptome einer Hyperkalzämie | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nierenstein(e) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| andere | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| insgesamt | 2 (5,1) | 0 (0,0) |
| Vorangegangene Notaufnahme-/Notfallbehandlung im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, n (%) ^a | | |
| Symptome einer Hypokalzämie | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| Symptome einer Hyperkalzämie | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| Nierenstein(e) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Krampfanfall | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| andere | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| insgesamt | 2 (5,1) | 0 (0,0) |

| Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe | PaTHway | |
|--|------------------------------|----------------------|
| | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
| Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 5 (12,8) | 1 (8,3) |
| nein | 34 (87,2) | 11 (91,7) |
| Nierensteine in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 15 (38,5) | 4 (33,3) |
| nein | 24 (61,5) | 8 (66,7) |
| Ektopische Kalzifikationen in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| nein | 39 (100,0) | 12 (100,0) |
| Vaskuläre Kalzifikationen in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| nein | 39 (100,0) | 12 (100,0) |
| Hirnkalkifikationen in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| nein | 38 (97,4) | 12 (100,0) |
| Katarakte in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 2 (5,1) | 0 (0,0) |
| nein | 37 (94,9) | 12 (100,0) |
| Krampfanfälle in der Vorgeschichte, n (%) | | |
| ja | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| nein | 39 (100,0) | 11 (91,7) |
| Dosis der Supplemente zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus zu Baseline | | |
| Elementares Kalzium (Tagesgesamtdosis [in mg]) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 1.737,8 (1.019,96) | 2.295,8 (1.783,06) |
| Median [Min; Max] | 1.500,0 [600; 5.000] | 1.900,0 [800; 7.200] |
| Calcitriol (aktives Vitamin D) (Tagesgesamtdosis [in µg]) | | |
| n | 32 | 8 |
| MW (SD) | 0,875 (0,3966) | 0,813 (0,4381) |
| Median [Min; Max] | 0,750 [0,50; 2,00] | 0,625 [0,50; 1,75] |
| Alfacalcidol (aktives Vitamin D) (Tagesgesamtdosis [in µg]) | | |
| n | 7 | 4 |
| MW (SD) | 2,71 (0,699) | 2,00 (0,408) |
| Median [Min; Max] | 2,50 [2,0; 4,0] | 2,00 [1,5; 2,5] |

| Studie | PaTHway | |
|--|------------------------------|----------------------------|
| | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
| Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe | | |
| Cholecalciferol (Vitamin D3) (Tagesgesamtdosis [in µg]) | | |
| n | 26 | 5 |
| MW (SD) | 75,146 (61,0537) | 63,600 (31,1014) |
| Median [Min; Max] | 50,000 [10,71; 250,00] | 75,000 [25,00; 100,00] |
| Magnesium (Tagesgesamtdosis [in mg]) | | |
| n | 13 | 4 |
| MW (SD) | 392,018 (256,7183) | 752,500 (557,6962) |
| Median [Min; Max] | 360,000 [2,49; 835,00] | 675,000 [160,00; 1.500,00] |
| Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin zu Baseline (in mg/Tag) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 401,59 (197,280) | 398,67 (107,473) |
| Median [Min; Max] | 382,00 [102,0; 924,0] | 381,00 [258,0; 587,0] |
| <p>a: Wenn ein Studienteilnehmer mehrere Gründe für frühere Hospitalisierungen/Aufenthalte in der Notaufnahme/Notfallbehandlung im Zusammenhang mit dem Hypoparathyreoidismus hatte, wurde jeder Grund innerhalb der jeweiligen Kategorie gewertet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [46]</p> | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie, die in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase (RCT-Phase) von 26 Wochen und eine anschließende, einarmige Open Label Extensionsphase über bis zu 156 Wochen unterteilt ist. Nachfolgend wird die RCT-Phase der Studie detailliert beschrieben, die der Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Palopegteriparatid im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus diente.

In die Studie eingeschlossen wurden männliche und weibliche Erwachsene in einem Alter von mindestens 18 Jahre mit postoperativem chronischem Hypoparathyreoidismus oder einem Hypoparathyreoidismus autoimmuner, genetischer oder idiopathischer Ätiologie, der für mindestens 26 Wochen bestand. Zudem mussten Studienteilnehmer für mindestens zwölf Wochen vor dem Screening eine konventionelle Therapie mit einem aktiven Vitamin-D-Analogon (Calcitriol $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Alfacalcidol $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{Tag}$) und elementarem Kalzium in einer Mindestdosis von 800 mg/Tag erhalten haben. Die verwendete Dosis der konventionellen Therapie musste über einen Zeitraum von mindestens fünf Wochen vor dem Screening stabil sein. Patienten mit einer PTH-Resistenz, sowie Patienten mit einer vorliegenden Erkrankung, die den Kalziumstoffwechsel, die Kalzium-Phosphat-Homöostase oder den PTH-Spiegel beeinträchtigen könnte wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Patienten, die als Teil ihrer Hypoparathyreoidismus-Therapie oder zur Erreichung der empfohlenen Tagesdosis Cholecalciferol (Vitamin D3) und Magnesium-Präparate einnahmen, konnten diese fortführen, um die jeweiligen Zielbereiche aufrechtzuerhalten. Der Zielbereich für 25(OH)-Vitamin D lag während der Studie bei 30 bis 80 ng/ml. Die Patienten waren angewiesen, während der gesamten Studie, die zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus erforderliche, tägliche Einnahme von Supplementen etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Patienten, die ein Thiazid-Diuretikum einnahmen, mussten dieses mindestens vier Wochen vor der Probenahme des 24-Stundensammelurins in Visite 1 absetzen.

Vor Beginn der Behandlung in der verblindeten RCT-Phase der Studie PaTHway durchliefen die Patienten im Rahmen der Studie eine bis zu 4-wöchige Screening-Phase, in der eine Dosisoptimierung der konventionellen Therapie (bestehend aus aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), Kalzium, Magnesium und Vitamin D3) erfolgte, um folgende Ausgangswerte zu erreichen: ein 25(OH)-Vitamin D-Spiegel von 20 bis 80 ng/ml (49 - 200 nmol/l), ein Magnesiumwert im Normbereich oder knapp unterhalb des Normbereichs von mindestens 1,3 mg/dl (0,53 mmol/l) sowie Serumspiegel des albuminkorrigierten oder ionisierten Kalziums innerhalb des Normbereichs oder knapp unterhalb des Normbereichs, d. h. ein Wert von 7,8 bis 10,6 mg/dl (1,95 - 2,64 mmol/l) für albuminkorrigiertes Serumkalzium bzw. ein Wert von 4,40 bis 5,29 mg/dl (1,10 - 1,32 mmol/l) für ionisiertes Serumkalzium. Die Dosisoptimierung wurde nach Erhalt der ersten Screening-Laborergebnisse vorgenommen. Während der Screening-Phase wurden etwa drei Tage nach jeder Dosisanpassung Laboruntersuchungen zu den oben genannten Werten, mit Ausnahme des 25(OH)-Vitamin D-Spiegels, durchgeführt. Der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel konnte frühestens sieben Tage nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden. Falls erforderlich, wurden während des Screening-Zeitraums zusätzliche Dosisanpassungen mit anschließenden Laboruntersuchungen durchgeführt. Hierbei war ein zeitlicher Abstand von etwa drei Tagen einzuhalten.

Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, konnten in die 26-wöchige RCT-Phase der Studie PaTHway aufgenommen werden. Den Patienten wurden über eine unabhängige Partei, mittels eines webbasierten, interaktiven Randomisierungssystems (Interactive Web Response System; IWRS), eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 (Palopegteriparatid:Placebo), stratifiziert nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere).

Studienteilnehmer, die die RCT-Phase der Studie beendeten, konnten an der anschließenden Open Label Extensionsphase teilnehmen. Diese gingen direkt nach der letzten Studienvisite der verblindeten Behandlungsperiode (Visite 10 in Woche 26) in die Extensionsphase über. Für Patienten, die nicht an der Open Label Extensionsphase teilnahmen oder die Studie vorzeitig beendeten, endete die Studie nach 26 Wochen mit der Visite 10. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mussten zu einer Early Termination (ET) Visite erscheinen.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der RCT-Phase der Studie PaTHway wurde das Ansprechen auf die Behandlung in Woche 26 analysiert. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der als Anteil an Patienten definiert ist, die folgende Kriterien erfüllen:

- Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (d. h. 8,3 - 10,6 mg/dl, entspricht 2,07 - 2,64 mmol/l bzw. 1,16 - 1,32 mmol/l ionisiertem Kalzium). Maßgeblich war der Serumkalziumspiegel, der innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 gemessen wurde.

- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen).
- Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein Kalzium mehr in therapeutischen Dosen einnehmen mussten (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen).
- Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation keine Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor Woche 26. Eine Reduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt.

Die Erhebung der Patientenberichteten Symptomatik über 26 Wochen (HPES – Symptom, PGIS – Symptom, EQ-5D VAS, WLQ), die eingenommene Kalzium- und Vitamin D-Dosis sowie die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in Woche 26 und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität über 26 Wochen (HPES – Impact, PGIS – Impact, SF-36) waren als sekundäre Endpunkte definiert. Darüber hinaus wurden Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte erhoben.

Studienbehandlung

Zu Beginn der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Studienteilnehmer, je nach Gruppenzugehörigkeit, einmal täglich Palopegteriparatid in einer Anfangsdosis von 18 μg oder das entsprechende Placebo. Gleichzeitig wurde die Dosis des eingenommenen aktiven Vitamin D um 33 bis 50 % reduziert. Im Verlauf der Studie erfolgte, eine Titration der Studienmedikation sowie der konventionellen Therapie in Abhängigkeit des gemessenen Serumspiegels des albuminkorrigierten oder ionisierten Kalziums (Abbildung 4-3). Die Titration der Studienmedikation erfolgte hierbei in Dosisschritten von 3 μg /Dosisanpassungsschritt auf eine optimale Dosis von 6 bis 60 μg /Tag.

Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte mit Hilfe eines vorgefüllten Pens als s. c. Injektion in Bereichen des rechten oder linken Bauchs sowie des rechten oder linken vorderen Oberschenkels durch den Studienteilnehmer selbst. Den Studienteilnehmer wurden empfohlen, zwischen den vier Injektionsbereichen zu rotieren. Palopegteriparatid wurde als zusammengesetzte Lösung mit einer Konzentration von 0,3 mg PTH[1-34]/ml in vorgefüllten Pens zum einmaligen Gebrauch an die Patienten geliefert. Während der gesamten Studie standen drei Ausführungen des Injektionspens für Palopegteriparatid oder das entsprechende Placebo (Trägerpuffer, bestehend aus Metacresol, Mannitol, Bernsteinsäure und NaOH/(HCl)) zur Verfügung (6, 9 und 12 μg ; 15, 18 und 21 μg ; bzw. 24, 27 und 30 μg). Jede Dosis der Studienmedikation wurde in einem Volumen von maximal 100 μl verabreicht. Alle Dosen über 30 μg /Tag wurden als Summe zweier Einzeldosen verabreicht, die kurz nacheinander an verschiedenen Injektionsstellen mit zwei Pens zu verabreichen waren.

Studienpopulation

In die Studie PaTHway wurden insgesamt 84 Patienten an 21 Standorten in sieben Ländern (Kanada, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Italien, Norwegen, USA) eingeschlossen. 63 Studienteilnehmer wurden in den Palopegteriparatid-Arm und 21 Studienteilnehmer in den Placebo-Arm randomisiert [12]. Hiervon erfüllten 39 Patienten des Palopegteriparatid-Arms und zwölf Patienten des Placebo-Arms die in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Kriterien für die Subpopulation der Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist (Zielpopulation). Die Gründe für einen Studienabbruch sind auf Basis der Zielpopulation in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Abbruchgründe | Palopegteriparatid N = 39 | Placebo N = 12 |
|---|------------------------------|-------------------|
| | n (%) | |
| Abbruch der Studie während der RCT-Phase (gesamt) | 1 (2,6) | 0 (0,0) |
| UE | 1 (2,6) ^a | 0 (0,0) |
| a: Der Studienteilnehmer erlitt einen Herzinfarkt, der zum Tod führte. Das Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | | |

Insgesamt waren die demografischen Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-24). Die Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie zwischen 19 und 78 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei etwa 48 bzw. 49 Jahren. Die Mehrheit der Studienteilnehmer waren weiblich (Palopegteriparatid: 76,9 %; Placebo: 91,7 %). Fast alle Studienteilnehmer waren weiß (91,7 % bzw. 92,3 %). Sie wurden in Europa (35,9 % bzw. 50,0 %) oder Nordamerika (50,0 % bzw. 64,1%) rekrutiert.

Der Hyperparathyreoidismus resultierte bei der Mehrheit der Studienteilnehmer aus einer Operation im Nackenbereich (82,1 % bzw. 91,7 %) und bestand im Mittel seit etwa zwölf Jahren (Tabelle 4-25). Über die Hälfte der Patienten beider Studienarme zeigte Komplikationen in Form von Nierensteinen in der medizinischen Vorgeschichte. Bei fast allen Studienteilnehmern lagen Kalzifikationen, Katarakte und Krampfanfälle in der Vorgeschichte vor. Die Dosen der konventionellen Therapie zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus zu Baseline, waren zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar. Die Studienteilnehmer erhielten eine mittlere Kalzium-Dosis von etwa 1.737 bzw. 2.295 mg elementaren Kalzium am Tag. Aktives Vitamin D in Form von Calcitriol, Alfacalcidol, oder Cholecalciferol wurde in Dosen von 0,750 bzw. 0,625 µg pro Tag, 2,50 bzw. 2,00 µg pro Tag und 50,000 bzw. 75,000 µg pro Tag verabreicht. Die durchschnittliche Kalziumkonzentration der Studienteilnehmer im 24-Stundensammelurin betrug etwa 400 mg pro Tag.

Beobachtungsdauer, Exposition und Compliance

Der erste Studienteilnehmer der Studienpopulation wurde am 15. Februar 2021 in die RCT-Phase der Studie PaTHway aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers, während der RCT-Phase, erfolgte am 12. Januar 2022.

Die Compliance zur Studienmedikation, berechnet als Gesamtzahl der eingenommenen Dosen, geteilt durch die Gesamtzahl der geplanten Dosen, war in beiden Behandlungsarmen sehr hoch (Palopegteriparatid: 96,4 %; Placebo: 96,3 %). Die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis der Studienteilnehmer im Palopegteriparatid-Arm betrug 3.549,5 µg (Tabelle 4-27).

Innerhalb der RCT-Phase der Studie PaTHway erhielt ein Patient des Placebo-Arms 13 Dosen Palopegteriparatid. Dieser Vorfall war auf einen Fehler des Personals vor Ort bei der Ausgabe der Studienmedikation zurückzuführen und wurde entsprechend als Protokollabweichung dokumentiert. Da es sich hierbei um einen Einzelfall handelt, wird nicht von einem bedeutsamen Einfluss auf die Studienergebnisse ausgegangen.

Tabelle 4-27: Behandlungsdauer und Exposition der Studienteilnehmer (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| | Palopegteriparatid^a N = 39 | Placebo N = 12 |
|--|---|--------------------------|
| Geplante Dauer der Exposition (in Tagen)/geplante Anzahl an Dosen^b | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 181,5 (13,21) | 183,4 (4,54) |
| Median [Min; Max] | 182,0 [109; 213] | 182,0 [180; 196] |
| Anzahl der tatsächlichen Dosen | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 174,8 (15,00) | 176,6 (7,84) |
| Median [Min; Max] | 179,0 [104; 205] | 178,5 [162; 188] |
| Compliance^c (in %) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 96,4 (4,42) | 96,3 (3,87) |
| Median [Min; Max] | 97,8 [80; 100] | 97,5 [89; 100] |
| Durchschnittliche, tatsächliche Tagesdosis^d (in µg) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 19,590 (5,0312) | 0,150 (0,5187) |
| Median [Min; Max] | 19,176 [10,01; 34,07] | 0,000 [0,00; 1,80] |

| | Palopegteriparatid^a N = 39 | Placebo N = 12 |
|---|---|--------------------------|
| Tatsächliche Gesamtdosis (in ug) | | |
| n | 39 | 12 |
| MW (SD) | 3.549,5 (940,85) | 27,3 (94,40) |
| Median [Min; Max] | 3.444,0 [1.842; 6.201] | 0,0 [0; 327] |
| <p>a: Die Angaben der Dosis beziehen sich auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers.</p> <p>b: Die Dauer der Exposition wird berechnet als: Datum der letzten Dosis der Studienmedikation innerhalb der doppelblinden Studienphase minus Datum der ersten Dosis der Studienmedikation innerhalb der doppelblinden Studienphase + 1.</p> <p>b: Die durchschnittliche, tatsächliche Tagesdosis wurde wie folgt berechnet: Tatsächliche Gesamtdosis/Behandlungsdauer</p> <p>c: Die Compliance wurde anhand folgender Formel berechnet: (Anzahl der tatsächlichen Dosen/geplante Anzahl der Dosen)*100.</p> <p>d: Die tatsächliche Gesamtdosis (in µg) wurde berechnet als die Summe aller Tagesdosen des Studienmedikaments.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [46]</p> | | |

Datenschnitte

Entsprechend des CSP erfolgte die Analyse der RCT-Phase der Studie PaTHway im Anschluss an die Datenbanksperrung des entsprechenden Zeitraums. Der zugehörige Datenschnitt erfolgte am 12. Januar 2022. Weitere Interimsanalysen innerhalb der RCT-Phase waren gemäß des CSP nicht vorgesehen [10, 12].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie PaTHway wurde in Studienzentren in Nordamerika sowie in Europa durchgeführt. Die Mehrheit der Studienteilnehmer in der Zielpopulation von Palopegteriparatid ist kaukasischer Abstammung (Tabelle 4-24). Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische (PD) oder pharmakokinetische (PK) Unterschiede zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen vor, die sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation im deutschen Kontext auswirken würden [1].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| TCP-304 (PaTHway) ^a | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der vorliegenden Studie PaTHway handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelblinden Studienphase (26 Wochen) und einer anschließenden einarmigen Open Label Extensionsphase (bis zu 156 Wochen). Im Folgenden erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotential.

In der Studie PaTHway wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von täglich s. c. verabreichtem Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus über einen Zeitraum von 26 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte computergesteuert, mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Behandlungsarme Palopegteriparatid und Placebo. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere).

Das Verabreichungssystem für Palopegteriparatid bestand aus einer Mehrwegpatrone, die in einen modifizierten Ypsomed UnoPen Fix Pen-Injektor mit 31 G x 5 mm Pen-Nadeln integriert war. Die Patrone enthielt eine zusammengesetzte Lösung von Palopegteriparatid mit einem Füllvolumen, das für 14 Dosen ausreichte. Die Injektionspens waren in drei Ausführungen erhältlich. Placebo wurde auf die gleiche Weise wie Palopegteriparatid bereitgestellt. Die verwendete Lösung enthielt die Hilfsstoffe von Palopegteriparatid. Die Injektionspens waren in den gleichen Ausführungen erhältlich wie die Injektionspens, die mit Palopegteriparatid gefüllt waren.

Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, das behandelnde Personal und Sponsoren waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet. In Notfällen konnte die Verblindung der Prüfarzte bezüglich der Randomisierung der Studienteilnehmer aufgehoben werden, sofern diese Information für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Studienteilnehmers dringend erforderlich war. Wenn möglich sollte der Prüfarzt den klinischen Monitor oder den Leiter des klinischen Programms vorab über die Aufhebung der Verblindung informieren. Das Datum sowie der Grund für die Entblindung des Prüfarztes wurden dokumentiert.

Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Zudem finden sich keine Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für die verblindete RCT-Phase der Studie PaTHway insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mor- talität | Morbidität | | | | | | | Gesundheits- bezogene Lebens- qualität | | | Verträ- lichkeit | |
|--------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|-----------|-----|----------------------------------|---|-------------|---------------|---------------------|-------|
| | | Todesfälle ^a | Ansprechen auf die Behandlung | HPES - Symptom | PGIS – Symptom | EQ-5D VAS | WLQ | Kalzium- und Vitamin D- Dosis | Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin | HPES-Impact | PGIS – Impact | | SF-36 |
| TCP-304 PaTHway | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). In der Studie PaTHway trat im Palopegteriparatid-Arm ein UE auf, das zum Tod führte. Dieses Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation [12]. Im Placebo-Arm traten keine UE auf, die zum Tod führten.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Ansprechen auf die Behandlung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Ansprechens auf die Behandlung

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Das Ansprechen auf die Behandlung stellt den primären Endpunkt der Studie PaTHway dar. Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt, der anhand folgender Kriterien erfasst wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (d. h. 8,3 - 10,6 mg/dl, entspricht 2,07 - 2,64 mmol/l bzw. 1,16 - 1,32 mmol/l ionisierten Kalzium). Maßgeblich war der Serumkalziumspiegel, der innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 gemessen wurde. • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen). • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein Kalzium mehr in therapeutischen Dosen einnehmen mussten (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen). • Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor Woche 26. Eine Reduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <p>Der albuminkorrigierte Serumkalziumspiegel der Studienteilnehmer wurde in jeder Visite durch die lokalen Labore oder das zentrale Labor bestimmt. Die Bestätigung, eines "anormalen" albuminkorrigierten Serumkalziumspiegels, erforderte zwei aufeinanderfolgende Ergebnisse außerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl; 2,07 - 2,64 mmol/l) innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26. Ausgenommen hiervon war die Visite in Woche 26.</p> <p>Die Dokumentation der Einnahme der konventionellen Therapie während der Studie erfolgte durch den Studienteilnehmer unter Angabe des Namens, der Dosierung (einschließlich Dosis, Art, Häufigkeit und Injektionsstelle), des Verabreichungsdatums und des Grundes für die Einnahme aller Medikamente in einem elektronischen Tagebuch. Zusätzlich wurde die tägliche Kalziumzufuhr über die Nahrung patientenberichtet erhoben.</p> <p>Die vom Prüfarzt verschriebene Dosis der Studienmedikation wurde dem eCRF entnommen.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Ansprechen auf die Behandlung in Woche 26. • Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26. • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten. • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten. • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments benötigten. <p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19]</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Ansprechen auf die Behandlung | | | | |
| Palopegteriparatid | 29/39 (74,4) | 22,3759 [2,3541; 212,6849] | 5,8549 [0,9380; 36,5473] | 0,7610 [0,6269; 0,8951] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | < 0,0001 | | |
| Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 | | | | |
| Palopegteriparatid | 30/39 (76,9) | 3,6161 [0,8998; 14,5313] | 1,5723 [0,8609; 2,8714] | 0,2820 [-0,0278; 0,5918] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | 0,0652 | | |
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten | | | | |
| Palopegteriparatid | 38/39 (97,4) | 95,2083 [9,4986; 954,3093] | 3,9440 [1,4569; 10,6771] | 0,7254 [0,4766; 0,9741] |
| Placebo | 3/12 (25,0) | < 0,0001 | | |
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten | | | | |
| Palopegteriparatid | 35/39 (89,7) | 64,3126 [6,2027; 666,8273] | 7,5023 [1,2299; 45,7619] | 0,9015 [0,8070; 0,9961] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | < 0,0001 | | |
| Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments benötigten | | | | |
| Palopegteriparatid | 35/39 (89,7) | 6,5934 [1,3471; 32,2721] | 1,5542 [0,9582; 2,5208] | 0,3266 [0,0271; 0,6261] |
| Placebo | 7/12 (58,3) | 0,0103 | | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Ansprechen auf die Behandlung

In der Studie PaTHway sprachen in Woche 26 74,4 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm auf die Behandlung an. Im Placebo-Arm sprach keiner der Patienten auf die Behandlung an. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 5,8549 [0,9380; 36,5473]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der individuellen Kriterien, die einem Ansprechen auf die Behandlung zu Grunde gelegt wurden, sind nachfolgend beschrieben.

Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26

Der Anteil der Patienten mit einem albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs, gemessen innerhalb von vier Wochen vor Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26, lag innerhalb der Studie PaTHway im Palopegteriparatid-Arm bei 76,9 % und im Placebo-Arm bei 50,0 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,5723 [0,8609; 2,8714]; $p = 0,0652$). Es ist davon auszugehen, dass bei den Patienten des Placebo-Arms, die einen albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs aufwiesen, die Einnahme von therapeutischen Kalzium-Dosen ursächlich war. Ungeachtet dessen, ist die Gabe von therapeutischen Kalzium-Dosen nicht ausreichend, um die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase vollumfänglich zu ersetzen, so dass bei den Patienten weiterhin Symptome des Hypoparathyreoidismus auftreten [24, 28].

Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten

In der Studie PaTHway betrug der Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D einnehmen mussten, 97,4 % im Palopegteriparatid-Arm und 25,0 % im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 3,9440 [1,4569; 10,6771]; $p < 0,0001$).

Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten

In der Studie PaTHway lag der Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen einnehmen mussten, im Palopegteriparatid-Arm bei 89,7 % und im Placebo-Arm bei 0,0 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war zugunsten von Palopegteriparatid statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 7,5023 [1,2299; 45,7619]; $p < 0,0001$).

Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments benötigten

In der Studie PaTHway benötigten 89,7 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und 58,3 % der Patienten im Placebo-Arm innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine Erhöhung der verordneten Dosis des Studienmedikaments. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR 95 %-KI]: 1,5542 [0,9582; 2,5208]; $p = 0,0103$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 Hypoparathyroidism Patient Experience Scale – Symptom

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des HPES – Symptom

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der patientenberichtete Fragebogen HPES – Symptom umfasst jeweils eine Frage zu insgesamt 17 Symptomen, die den zwei Domänen physische Symptome und kognitive Symptome zugeordnet werden. Der Fragebogen adressiert wichtige Symptome bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus und die Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb der letzten zwei Wochen.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des HPES – Symptom basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „nie“, „gelegentlich (1 - 25 % der Zeit)“, „manchmal (26 - 50 % der Zeit)“, „oft (51 - 75 % der Zeit)“ und „sehr oft/immer (76 - 100 % der Zeit)“ beinhaltet. Die Domänenscores des HPES – Symptom entsprechen dem Mittel der zugehörigen Einzelfragen einer Domäne. Hierfür müssen für mindestens sechs Einzelfragen der Domäne „körperliche Symptome“ bzw. für mindestens drei Fragen aus der Domäne „kognitive Symptome“ Angaben vorhanden sein. Der Durchschnitt aus den beiden Domänenscores ergibt wiederum den Gesamtscore des HPES – Symptom, der nur gebildet werden kann, wenn sich vorab für beide Domänen ein Summenscore errechnen ließ. Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtesten Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine höhere Symptomlast.</p> <p>Die Erhebung des HPES – Symptom erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HPES – Symptom über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des Domänenscores physische Symptome über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des Domänenscores kognitive Symptome über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im HPES – Symptom in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im Domänenscore physische Symptome in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im Domänenscore kognitive Symptome in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HPES – Symptom in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscore physische Symptome in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscore kognitive Symptome in Woche 26 um 15 Punkte. |

| |
|---|
| <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des HPES – Symptoms über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HPES – Symptom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19]</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Symptom“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „HPES – Symptom“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent in dem CSR dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Symptom“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HPES – Symptom“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Hypoparathyroidism Patient Experience Scale – Symptom

Tabelle 4-35: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „HPES – Symptom“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 41,982 (24,2864) | 12/12 (100,0) | 38,767 (24,2479) |
| Woche 10 | 36/39 (92,3) | 25,052 (19,4764) | 9/12 (75,0) | 28,565 (20,8943) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 23,601 (15,7335) | 10/12 (83,3) | 27,438 (19,7288) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 21,593 (15,7125) | 12/12 (100,0) | 27,153 (20,9938) |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 42,682 (23,8777) | 12/12 (100,0) | 44,618 (25,0072) |
| Woche 10 | 36/39 (92,3) | 22,049 (15,7751) | 9/12 (75,0) | 36,574 (23,4111) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 22,202 (14,1022) | 10/12 (83,3) | 29,375 (18,6714) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 22,917 (16,8322) | 12/12 (100,0) | 32,639 (22,7929) |

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 41,282 (27,3794) | 12/12 (100,0) | 32,917 (25,3573) |
| Woche 10 | 36/39 (92,3) | 28,056 (25,4468) | 9/12 (75,0) | 20,556 (19,2751) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 25,000 (19,9632) | 10/12 (83,3) | 25,500 (22,4165) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 20,270 (16,4547) | 12/12 (100,0) | 21,667 (21,4617) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte des HPES – Symptom, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-6 grafisch dargestellt.

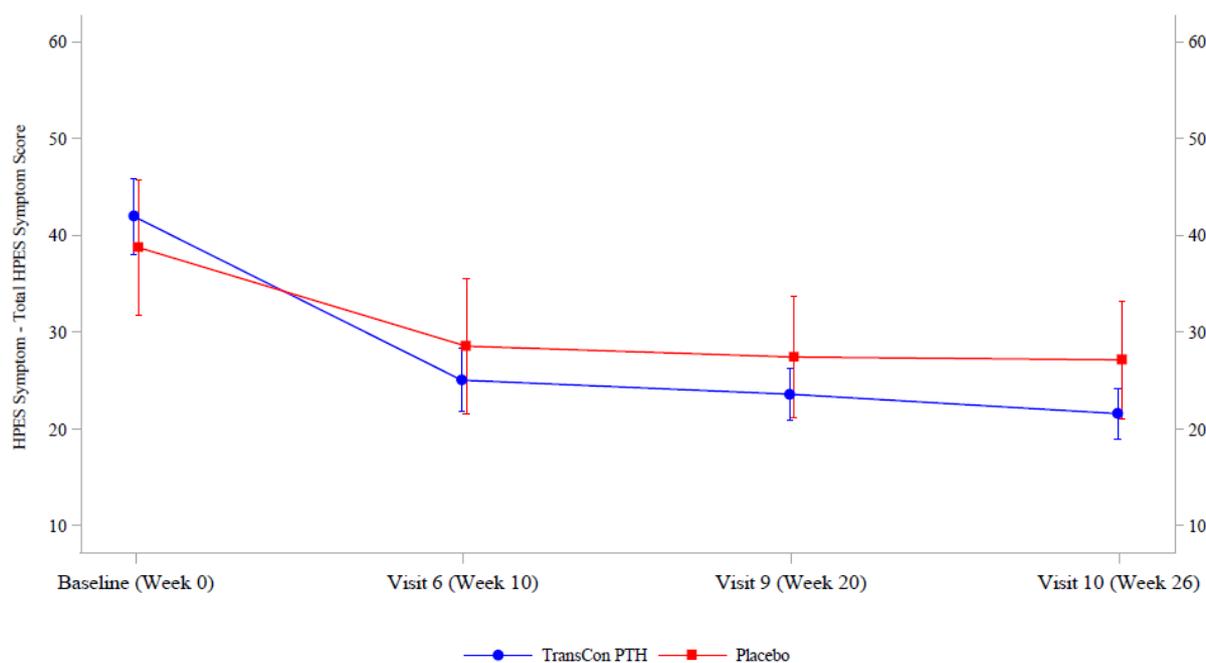


Abbildung 4-4: Veränderung des HPES – Symptom (Gesamtscore) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

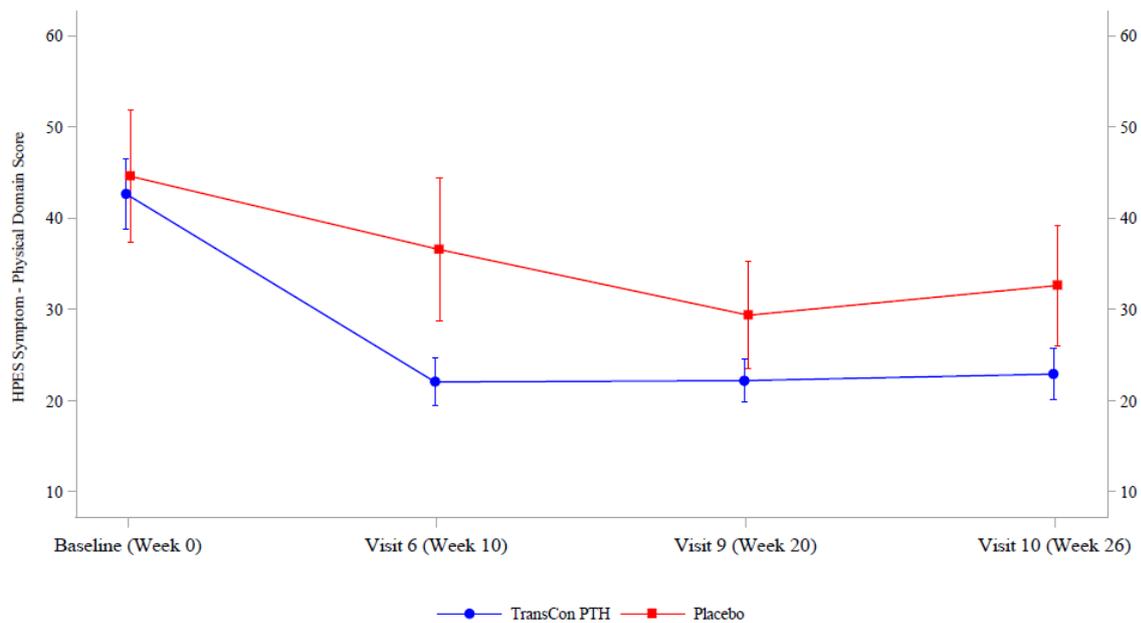


Abbildung 4-5: Veränderung des HPES – Symptom (Domänenscore physische Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

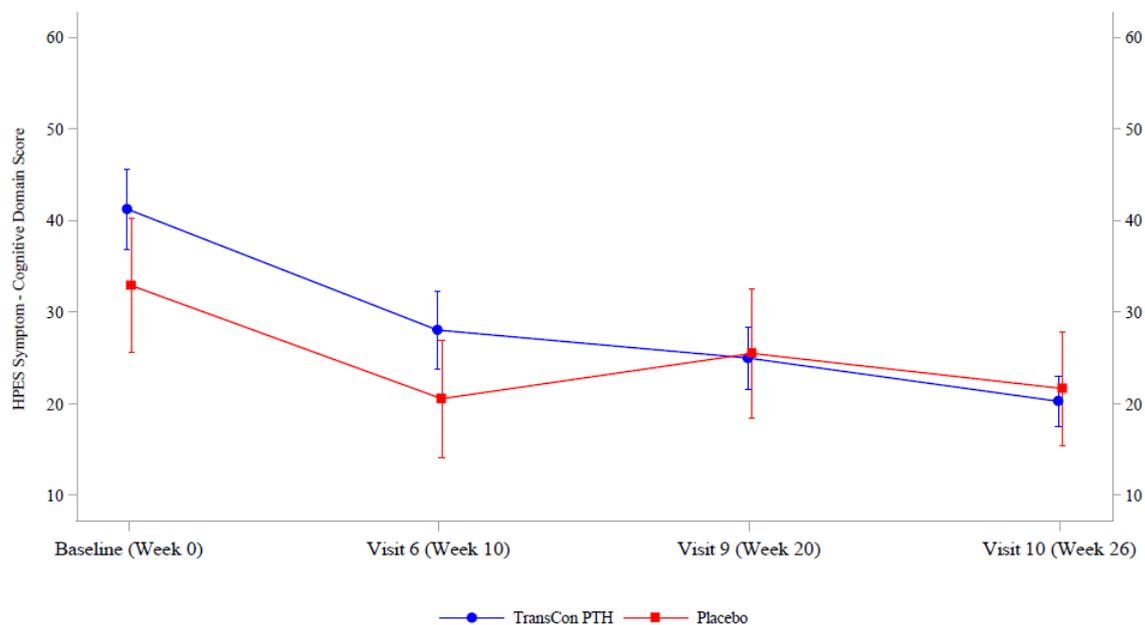


Abbildung 4-6: Veränderung des HPES – Symptom (Domänenscore kognitive Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-35 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des HPES – Symptom über die Studiendauer von 26 Wochen der RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore

Bei Studienteilnehmern, die eine Behandlung mit Palopegteriparatid erhielten, ist eine Verbesserung bezüglich des HPES – Symptom Gesamtscores über die gesamte Studiendauer zu beobachten. Unter Placebo konnte innerhalb der ersten 20 Studienwochen eine Verringerung des HPES – Symptom Gesamtscores beobachtet werden. Im Anschluss zeigten sich bis zum Ende der RCT-Phase der Studie keine weiteren Änderungen.

Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome

Bezüglich des Domänenscores der physischen Symptome konnte in Woche 10 eine deutliche Verringerung des Scores unter Palopegteriparatid beobachtet werden. Im weiteren Verlauf der Studie blieb der Score auf einem konstant niedrigen Niveau. Unter Placebo zeigte sich im Studienverlauf eine geringfügige Verbesserung der physischen Symptome anhand des HPES – Symptom. Hierbei konnte nicht das gleiche Ausmaß an Verbesserung erreicht werden, wie es unter Palopegteriparatid der Fall war.

Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome

Sowohl im Palopegteriparatid-Arm als auch im Placebo-Arm konnte in Woche 10 eine Verringerung des Domänenscores der kognitiven Symptome beobachtet werden. Im weiteren Studienverlauf zeigten sich im Palopegteriparatid-Arm eine weitere Verbesserung des Scores, während im Placebo-Arm tendenziell eine erneute Verschlechterung des Scores eintrat.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HPES – Symptom“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 41,982 (24,2864) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 38,767 (24,2479) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 21,593 (15,7125) | -19,255 (2,7101) | -6,790 [-15,320; 1,739] 0,1187 | -0,45 [-1,108; 0,207] |
| Placebo | 12/12 | 27,153 (20,9938) | -12,464 (4,4259) | | |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 42,682 (23,8777) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 44,618 (25,0072) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 22,917 (16,8322) | -20,583 (3,1068) | -8,482 [-18,125; 1,160] 0,0847 | -0,36 [-1,018; 0,293] |
| Placebo | 12/12 | 32,639 (22,7929) | -12,101 (4,9559) | | |
| Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 41,282 (27,3794) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 32,917 (25,3573) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 20,270 (16,4547) | -18,384 (2,8585) | -4,800 [-13,993; 4,393] 0,3061 | -0,46 [-1,113; 0,202] |
| Placebo | 12/12 | 21,667 (21,4617) | -13,583 (4,7639) | | |

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------|--|-----------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels multipler Imputation. Für jeden imputierten Datensatz wurde ein ANCOVA-Modell zu jeder Visite erstellt. Für die ANCOVA-Modelle wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Die in der Tabelle angegebenen LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des HPES – Symptom: Gesamtscore

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine Verringerung des HPES – Symptom (Gesamtscore) (LS-MW (SE): -19,255 (2,701)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, lag eine geringfügigere Verbesserung des HPES – Symptom (Gesamtscore) im selben Beobachtungszeitraum vor (LS-MW (SE): -12,464 (4,4259)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -6,790 [-15,320; 1,739]; p = 0,1187).

Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome

In Woche 26 konnte in der Studie PaTHway, im Vergleich zu Baseline, bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine deutliche Verbesserung bezüglich des Domänenscores physische Symptome (LS-MW (SE): -20,583 (3,1068)) beobachtet werden. Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine geringfügigere Verbesserung des Domänenscores beobachtet werden (LS-MW (SE): -12,101 (4,9559)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -8,482 [-18,125; 1,160]; p = 0,0847).

Veränderung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine deutliche Verbesserung des Domänenscores kognitive Symptome (LS-MW (SE): -18,384 (2,8585)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine geringfügigere Verbesserung bezüglich der Domäne kognitive Symptome beobachtet werden (LS-MW (SE): -13,583 (4,7639)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -4,800 [-13,993; 4,393]; p = 0,3061).

Verbesserung des Hypoparathyroidism Patient Experience Scale – Symptom

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des HPES – Symptom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Gesamtscore | | | | |
| Palopegteriparatid | 23/39 (59,0) | 3,9844 [0,9466; 16,7704] | 1,9326 [0,8494; 4,3970] | 0,3064 [0,0131; 0,5997] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,0561 | |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 19/39 (48,7) | 1,6196 [0,4137; 6,3403] | 1,2711 [0,6168; 2,6193] | 0,1113 [-0,1983; 0,4209] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,4959 | |
| Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 22/39 (56,4) | 3,4631 [0,8318; 14,4179] | 1,8467 [0,8074; 4,2235] | 0,2782 [-0,0173; 0,5736] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,0856 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Verbesserung des HPES – Symptom: Gesamtscore

Der Anteil der Patienten in der Studie PaTHway, die eine Verbesserung des HPES – Symptom (Gesamtscore) um ≥ 15 Punkte aufwiesen, betrug im Palopegteriparatid-Arm 59,0 % und 33,3 % im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,9326 [0,8494; 4,3970]; p = 0,0561).

Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore physische Symptome

Bezüglich des Domänenscores physische Symptome lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte bei 48,7 % im Palopegteriparatid-Arm und 41,7 % im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,2711 [0,6168; 2,6193]; $p = 0,4959$).

Verbesserung des HPES – Symptom: Domänenscore kognitive Symptome

Im Palopegteriparatid-Arm wiesen 56,4 % der Patienten eine Verbesserung des Domänenscore kognitive Symptome um ≥ 15 Punkte auf. Der entsprechende Anteil an Patienten im Placebo-Arm betrug 33,3 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,8467 [0,8074; 4,2235]; $p = 0,0856$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 Patient Global Impression of Severity – Symptom

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des PGIS – Symptom

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der PGIS ist ein universelles Instrument zur Beurteilung der patientenindividuellen Gesamtsituation aus Sicht des Patienten. Der PGIS ist untergliedert in den PGIS – Symptom und den PGIS – Impact. Dabei besteht der PGIS – Symptom aus drei Fragen, die sich auf die allgemeinen Symptome, die der Patient aufgrund des Hypoparathyreoidismus erfährt, beziehen (Symptome insgesamt, physische Symptome und kognitive Symptome). Er wird innerhalb der Nutzendimension Morbidität ausgewertet.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Symptom basieren auf einer 6-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „keine wahrnehmbaren Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“ beinhaltet. Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis fünf (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine höhere Symptomlast.</p> <p>Die Erhebung des PGIS erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des PGIS – Symptom (physische Symptome) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des PGIS – Symptom (kognitive Symptome) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im PGIS – Symptom (physische Symptome) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im PGIS – Symptom (kognitive Symptome) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Symptom (physische Symptome) in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Symptom (kognitive Symptome) in Woche 26 um 15 Punkte. <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des PGIS – Symptom über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „PGIS – Symptom“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Patient Global Impression of Severity – Symptom

Tabelle 4-40: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „PGIS – Symptom“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|--------------|--------------------------------|--------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 51,8 (24,16) | 12/12 (100,0) | 61,7 (15,86) |
| Woche 10 | 35/39 (87,7) | 34,3 (23,55) | 9/12 (75,0) | 55,6 (26,03) |
| Woche 20 | 35/39 (87,7) | 35,4 (20,63) | 10/12 (83,3) | 42,0 (23,94) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 31,9 (20,80) | 12/12 (100,0) | 45,0 (30,90) |
| Veränderung des PGIS – Symptom: physische Symptome | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 52,3 (24,11) | 12/12 (100,0) | 61,7 (13,37) |
| Woche 10 | 35/39 (87,7) | 36,0 (22,12) | 9/12 (75,0) | 53,3 (24,49) |
| Woche 20 | 35/39 (87,7) | 32,6 (22,27) | 10/12 (83,3) | 42,0 (25,73) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 31,4 (21,88) | 12/12 (100,0) | 45,0 (30,90) |
| Veränderung des PGIS – Symptom: kognitive Symptome | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 42,1 (27,07) | 12/12 (100,0) | 48,3 (30,10) |
| Woche 10 | 35/39 (87,7) | 33,1 (24,23) | 9/12 (75,0) | 37,8 (30,73) |
| Woche 20 | 35/39 (87,7) | 29,7 (19,63) | 10/12 (83,3) | 38,0 (27,41) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 30,3 (22,42) | 12/12 (100,0) | 30,0 (28,92) |
| a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | | | | |

Die Mittelwerte des PGIS – Symptom, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-9 grafisch dargestellt.

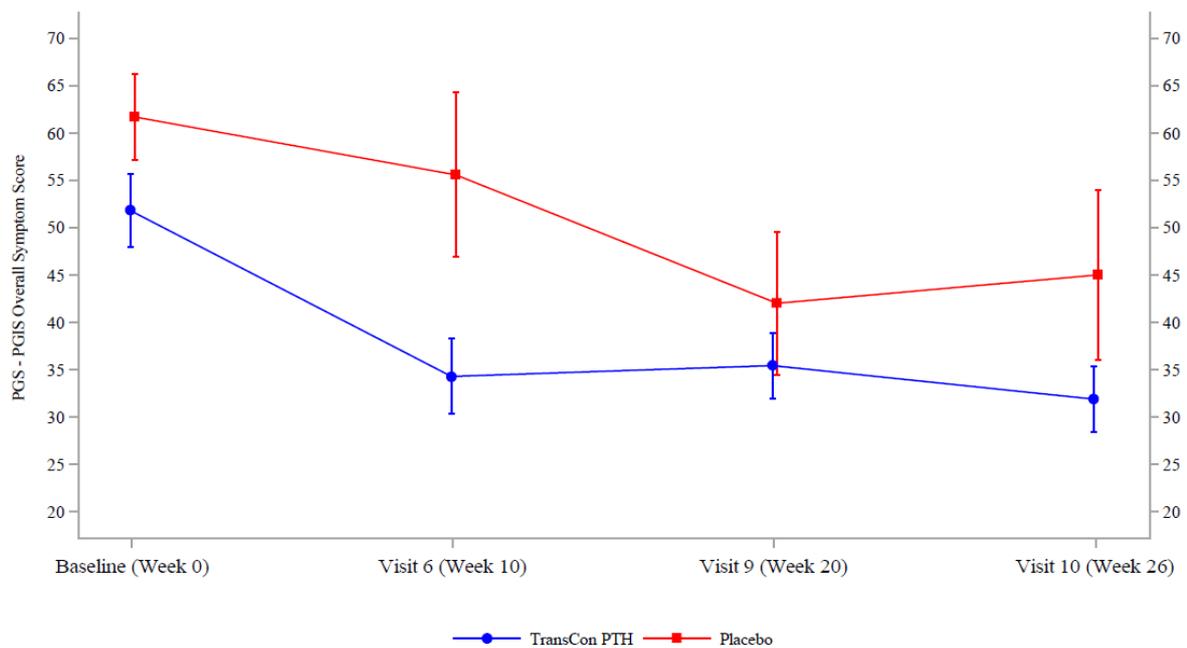


Abbildung 4-7: Veränderung des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

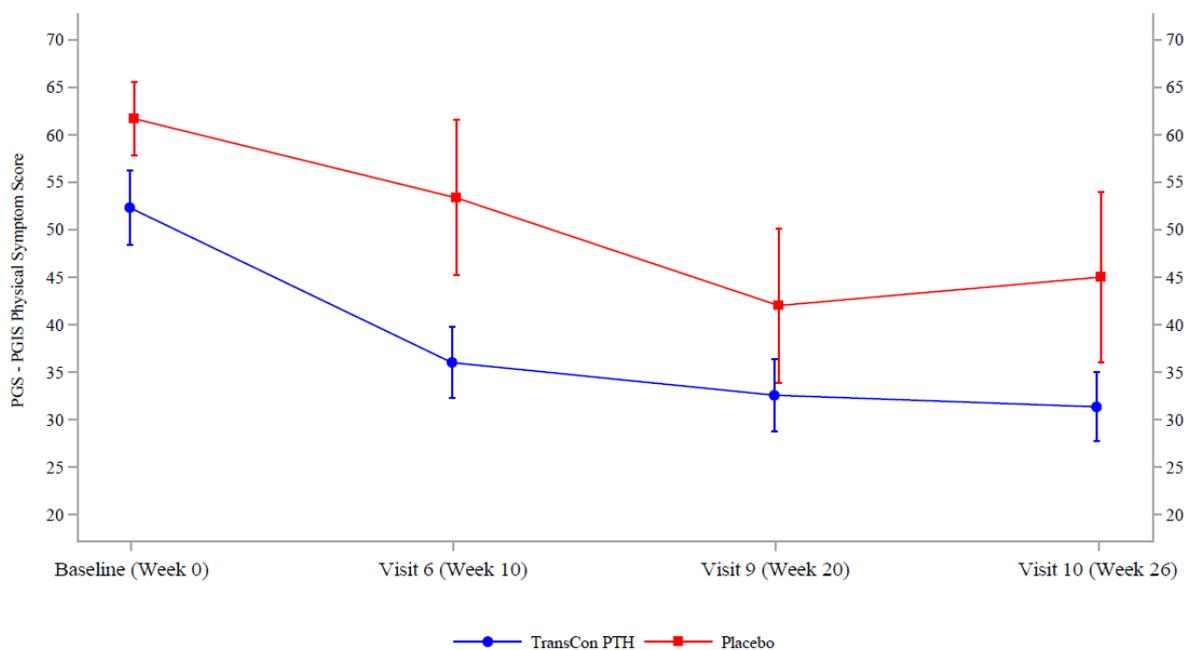


Abbildung 4-8: Veränderung des PGIS – Symptom (physische Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

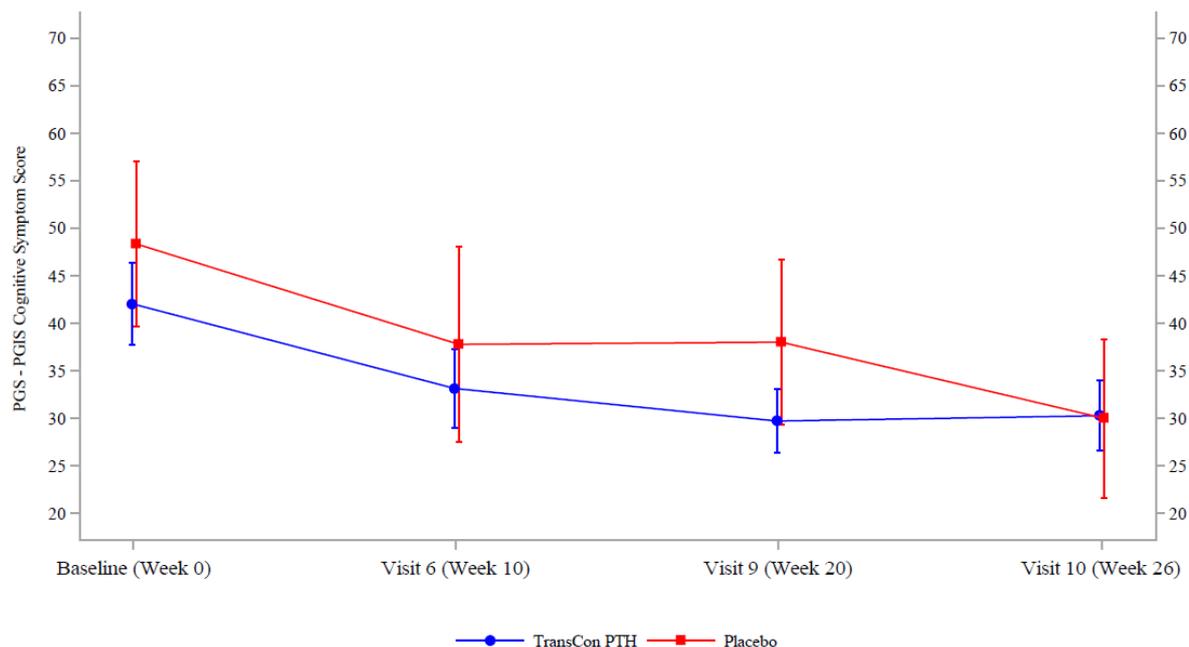


Abbildung 4-9: Veränderung des PGIS – Symptom (kognitive Symptome) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-40 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des PGIS – Symptom über die Studiendauer von 26 Wochen der RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Innerhalb beider Studienarme zeigte sich eine Verbesserung bezüglich der Skalen des PGIS – Symptom. Hierbei zeigte sich die stärkste Veränderung zu Studienbeginn.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des PGIS – Symptom“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 51,8 (24,16) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 61,7 (15,86) | - | | |

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 31,9 (20,80) | -24,7 (4,40) | -6,9 [-21,4; 7,6] 0,3426 | -0,07 [-0,721; 0,581] |
| Placebo | 12/12 | 45,0 (30,90) | -17,8 (7,01) | | |
| Veränderung des PGIS – Symptom: physische Symptome | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 52,3 (24,11) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 61,7 (13,37) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 31,4 (21,88) | -26,5 (4,51) | -7,3 [-21,9; 7,3] 0,3175 | -0,12 [-0,767; 0,536] |
| Placebo | 12/12 | 45,0 (30,90) | -19,2 (7,04) | | |
| Veränderung des PGIS - Symptom: kognitive Symptome | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 42,1 (27,07) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 48,3 (30,10) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 30,3 (22,42) | -13,0 (4,42) | 3,7 [-10,6; 18,0] 0,6026 | 0,29 [-0,366; 0,942] |
| Placebo | 12/12 | 30,0 (28,92) | -16,7 (7,02) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt

In Woche 26 konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung bezüglich des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) (LS-MW (SE): -24,7 (4,40)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, war das Ausmaß der Verbesserung im selben Beobachtungszeitraum geringer (LS-MW (SE): -17,8 (7,01)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -6,9 [-21,4; 7,6]; $p = 0,3426$).

Veränderung des PGIS – Symptom: physische Symptome

In Bezug auf die physischen Symptome zeigte sich in der Studie PaTHway für Patienten des Palopegteriparatid-Arms eine Verringerung des Scores in Woche 26 im Vergleich zu Baseline (LS-MW (SE): -26,5 (4,51)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte ebenfalls eine Verringerung des Scores der physischen Symptome beobachtet werden (LS-MW (SE): -19,2 (7,04)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -7,3 [-21,9; 7,3]; $p = 0,3175$).

Veränderung des PGIS – Symptom: kognitive Symptome

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline sowohl bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms (LS-MW (SE): -13,0 (4,42)), als auch bei denjenigen Patienten, die Placebo erhielten (LS-MW (SE): -16,7 (7,02)), eine Verringerung des Scores der kognitiven Symptome beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: 3,7 [-10,6; 18,0]; $p = 0,6026$).

Verbesserung des Patient Global Impression of Severity – Symptom

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des PGIS – Symptom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt | | | | |
| Palopegteriparatid | 21/39 (53,8) | 1,1803 [0,3258; 4,2765] | 1,0835 [0,5783; 2,0299] | 0,0423 [-0,2871; 0,3717] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | | 0,8017 | |
| Verbesserung PGIS – Symptom: physische Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 22/39 (56,4) | 1,1895 [0,3156; 4,4833] | 1,0822 [0,5857; 1,9996] | 0,0417 [-0,2779; 0,3614] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | | 0,8024 | |
| Verbesserung des PGIS – Symptom: kognitive Symptome | | | | |
| Palopegteriparatid | 17/39 (43,6) | 0,4036 [0,1039; 1,5681] | 0,6646 [0,3802; 1,1615] | -0,2204 [-0,5338; 0,0930] |
| Placebo | 8/12 (66,7) | | 0,1906 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Verbesserung des PGIS – Symptom: Symptome insgesamt

Im Palopegteriparatid-Arm wiesen 53,8 % der Patienten eine Verbesserung des PGIS – Symptom (Symptome insgesamt) um ≥ 15 Punkte auf. Der entsprechende Anteil an Patienten im Placebo-Arm betrug 50,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0835 [0,5783; 2,0299]; p = 0,8017).

Verbesserung des PGIS – Symptom: physische Symptome

In Woche 26 wiesen 56,4 % der Patienten im Palopegteriparatid und 50,0 % der Patienten im Placebo-Arm eine Verbesserung der physischen Symptome anhand des PGIS – Symptom um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0822 [0,5857; 1,9996]; p = 0,8024).

Verbesserung des PGIS – Symptom: kognitive Symptome

Eine Verbesserung bezüglich der kognitiven Symptome um ≥ 15 Punkte zeigte sich bei 43,6 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm sowie bei 66,7 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,6646 [0,3802; 1,1615]; $p = 0,1906$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.4 EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung der EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Bei der VAS des EQ-5D-5L handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei erwachsenen Patienten. Die Skala der EQ-5D VAS umfasst einen Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).</p> <p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der EQ-5D VAS über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschied in der EQ-5D VAS in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS in Woche 26 um 15 Punkte <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung der EQ-5D VAS über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Während der gesamten Dauer der RCT-Phase der Studie waren sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der EQ-5D VAS

Tabelle 4-45: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der EQ-5D VAS“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|-----------|---|--------------|--------------------------------|--------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 65,1 (20,16) | 12/12 (100,0) | 67,8 (26,80) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 74,9 (17,38) | 9/12 (75,0) | 70,8 (20,90) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 75,7 (15,40) | 10/12 (83,3) | 74,2 (21,29) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 76,6 (15,54) | 12/12 (100,0) | 70,6 (26,39) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte der EQ-5D VAS, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-10 grafisch dargestellt.

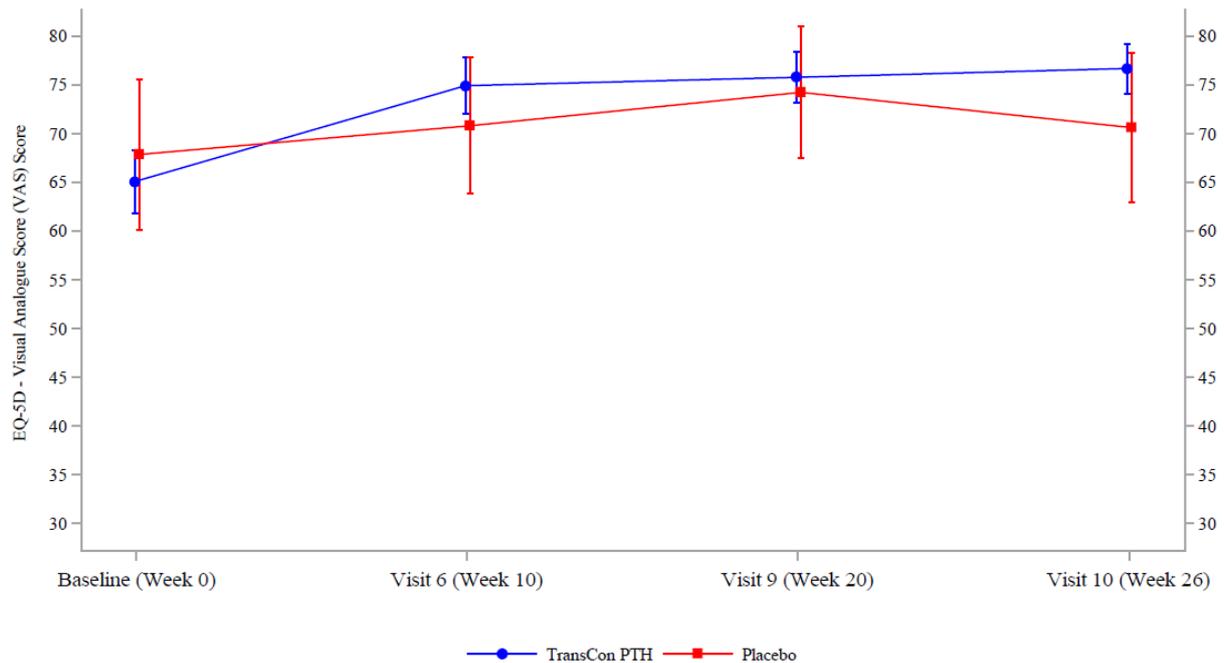


Abbildung 4-10: Veränderung der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist
Quelle: [46]

In Tabelle 4-45 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) der EQ-5D VAS über die Studiendauer von 26 Wochen der RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Bei Studienteilnehmern, die eine Behandlung mit Palopegteriparatid erhielten, ist eine Verbesserung bezüglich der EQ-5D VAS zu beobachten. Unter Placebo trat ebenfalls eine Verbesserung der EQ-5D VAS ein.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der EQ-5D VAS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | N ^a /n ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|--|-------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung der EQ-5D VAS | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 65,1 (20,16) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 67,8 (26,80) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/37 | 76,6 (15,54) | 8,5 (2,44) | 6,7 [-1,3; 14,8] 0,0995 | 0,50 [-0,156; 1,162] |
| Placebo | 12/12 | 70,6 (26,39) | 1,8 (3,95) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

In der Studie PaTHway konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms in Woche 26 im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS gezeigt werden (LS-MW (SE): 8,5 (2,44)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, war eine geringfügige Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS zu beobachten (LS-MW (SE): 1,8 (3,95)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: 6,7 [-1,3; 14,8]; p = 0,0995).

Verbesserung der EQ-5D VAS

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung der EQ-5D VAS | | | | |
| Palopegteriparatid | 14/39 (35,9%) | 2,9688 [0,5560; 15,8522] | 2,2305 [0,5813; 8,5585] | 0,2021 [-0,0569; 0,4612] |
| Placebo | 2/12 (16,7%) | 0,1984 | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte betrug im Palopegteriparatid-Arm 35,9 % und im Placebo-Arm 16,7 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,2305 [0,5813; 8,5585]; p = 0,1984).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5 Work Limitations Questionnaire

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des WLQ

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der WLQ ist ein Fragebogen zur Erfassung von Einschränkungen im Arbeitsleben, die durch Krankheit verursacht werden und richtet sich an Berufstätige. Der WLQ besteht aus 25 Fragen und umfasst die Bereiche Zeitmanagement, körperliche Anforderungen, mentale/zwischenmenschliche Anforderungen und ergebnisorientierte Anforderungen. Hierbei wird jeweils die Erschwerung von Arbeitsaufgaben aufgrund von Gesundheitsproblemen innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen abgefragt. Die Antwortmöglichkeiten des WLQ basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „nie (0 %)“, „selten“, „manchmal (50 %)“, „meistens“ und „immer (100 %)“ beinhaltet. Zudem kann der Patient für jede Frage individuell angeben, dass diese nicht auf ihn zutrifft. Die Wertebereiche der einzelnen Bereiche reichen jeweils von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine stärkere Einschränkung repräsentieren. Die Erhebung des WLQ erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WLQ (Zeitmanagement) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des WLQ (körperliche Anforderungen) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des WLQ (mentale/zwischenmenschliche Anforderungen) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. • Veränderung des WLQ (ergebnisorientierte Anforderungen) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im WLQ (Zeitmanagement) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im WLQ (körperliche Anforderungen) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im WLQ (mentale/zwischenmenschliche Anforderungen) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. • Unterschied im WLQ (ergebnisorientierte Anforderungen) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des WLQ (Zeitmanagement) in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des WLQ (körperliche Anforderungen) in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des WLQ (mentale/zwischenmenschliche Anforderungen) in Woche 26 um 15 Punkte. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des WLQ (ergebnisorientierte Anforderungen) in Woche 26 um 15 Punkte. |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| | <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des WLQ über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: [10-17, 19]</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „WLQ“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Während der gesamten Dauer der RCT-Phase der Studie waren sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Der Endpunkt „WLQ“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „WLQ“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Work Limitations Questionnaire

Tabelle 4-50: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „WLQ“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|---|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des WLQ: Zeitmanagement | | | | |
| Baseline | 22/39 (56,4) | 30,341 (28,7051) | 10/12 (83,3) | 32,500 (30,3967) |
| Woche 10 | 14/39 (35,9) | 10,357 (15,3753) | 5/12 (41,7) | 30,000 (38,8909) |
| Woche 20 | 10/39 (25,6) | 14,000 (13,2916) | 6/12 (50,0) | 25,069 (18,0670) |
| Woche 26 | 17/39 (43,6) | 9,412 (10,5893) | 5/12 (41,7) | 17,250 (23,4587) |
| Veränderung des WLQ: körperliche Anforderungen | | | | |
| Baseline | 21/39 (53,6) | 18,214 (22,0204) | 9/12 (75,0) | 29,352 (29,1571) |
| Woche 10 | 14/39 (35,9) | 9,881 (14,9209) | 5/12 (41,7) | 20,500 (29,7069) |
| Woche 20 | 9/39 (23,1) | 8,796 (10,5089) | 4/12 (33,3) | 18,750 (23,9357) |
| Woche 26 | 17/39 (43,6) | 7,574 (8,3881) | 6/12 (50,0) | 22,569 (25,9680) |

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|---|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen | | | | |
| Baseline | 21/39 (53,6) | 26,587 (22,5081) | 10/12 (83,3) | 20,590 (24,8980) |
| Woche 10 | 14/39 (35,9) | 13,294 (13,8751) | 5/12 (41,7) | 12,222 (15,7870) |
| Woche 20 | 9/39 (23,1) | 11,420 (7,5365) | 6/12 (50,0) | 13,079 (11,1494) |
| Woche 26 | 17/39 (43,6) | 9,150 (8,7160) | 6/12 (50,0) | 16,944 (23,9179) |
| Veränderung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen | | | | |
| Baseline | 21/39 (53,6) | 26,67 (24,100) | 10/12 (83,3) | 27,50 (26,588) |
| Woche 10 | 14/39 (35,9) | 11,43 (14,601) | 6/12 (50,0) | 22,50 (34,893) |
| Woche 20 | 9/39 (23,1) | 11,67 (9,682) | 6/12 (50,0) | 17,92 (14,354) |
| Woche 26 | 17/39 (43,6) | 9,12 (11,488) | 6/12 (50,0) | 15,83 (19,343) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte des WLQ, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-14 grafisch dargestellt.

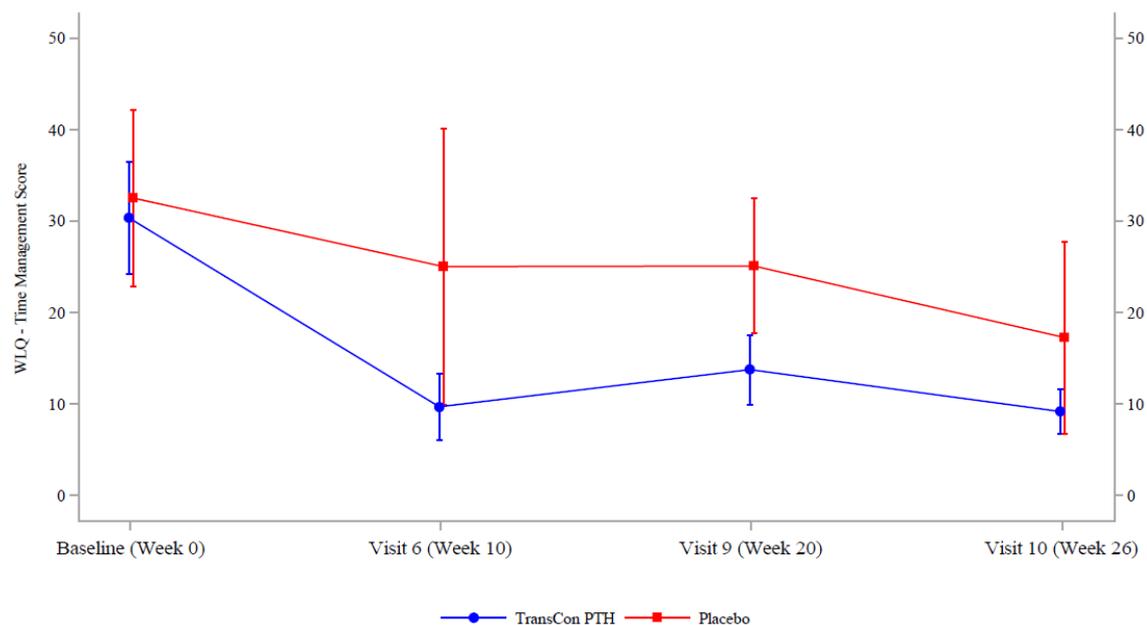


Abbildung 4-11: Veränderung des WLQ (Zeitmanagement) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

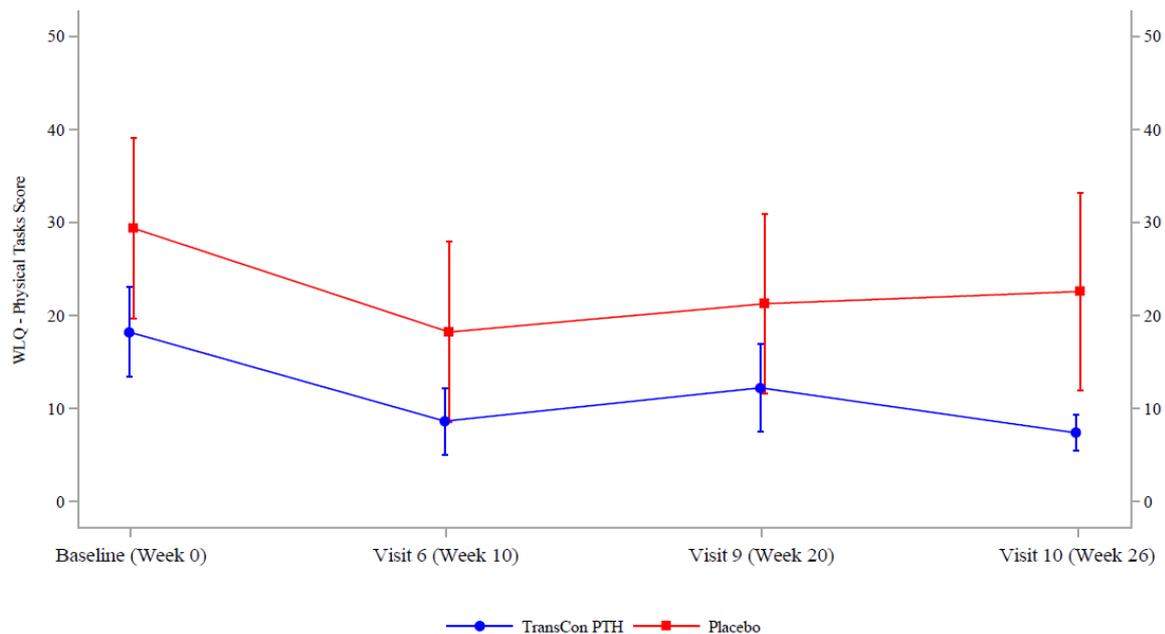


Abbildung 4-12: Veränderung des WLQ (körperliche Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

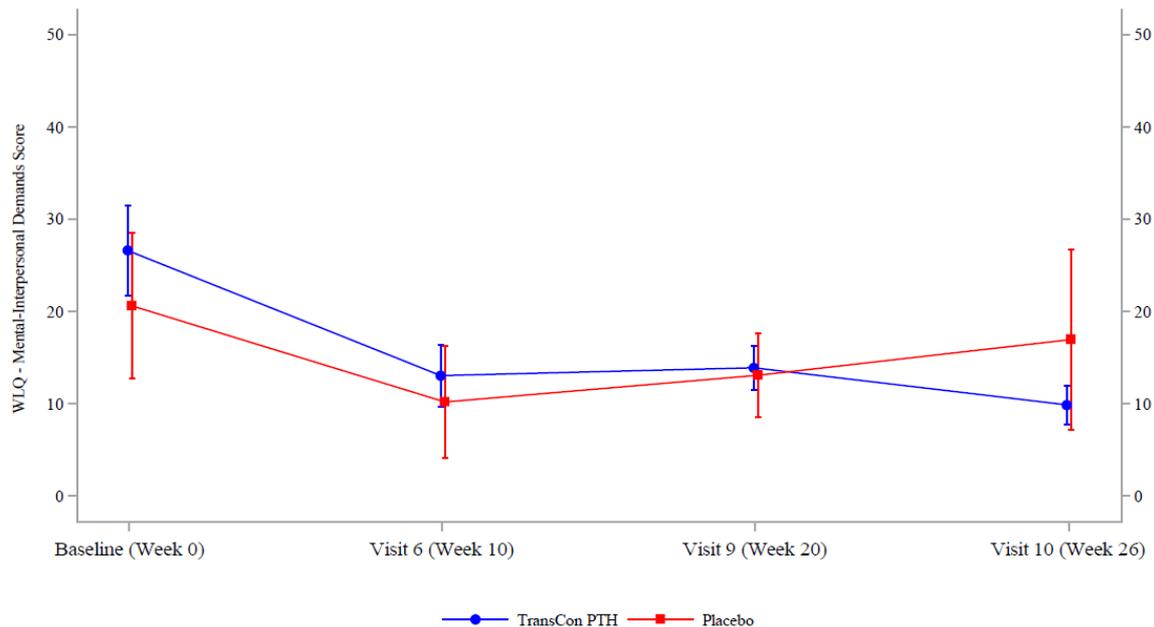


Abbildung 4-13: Veränderung des WLQ (mentale/zwischenmenschliche Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

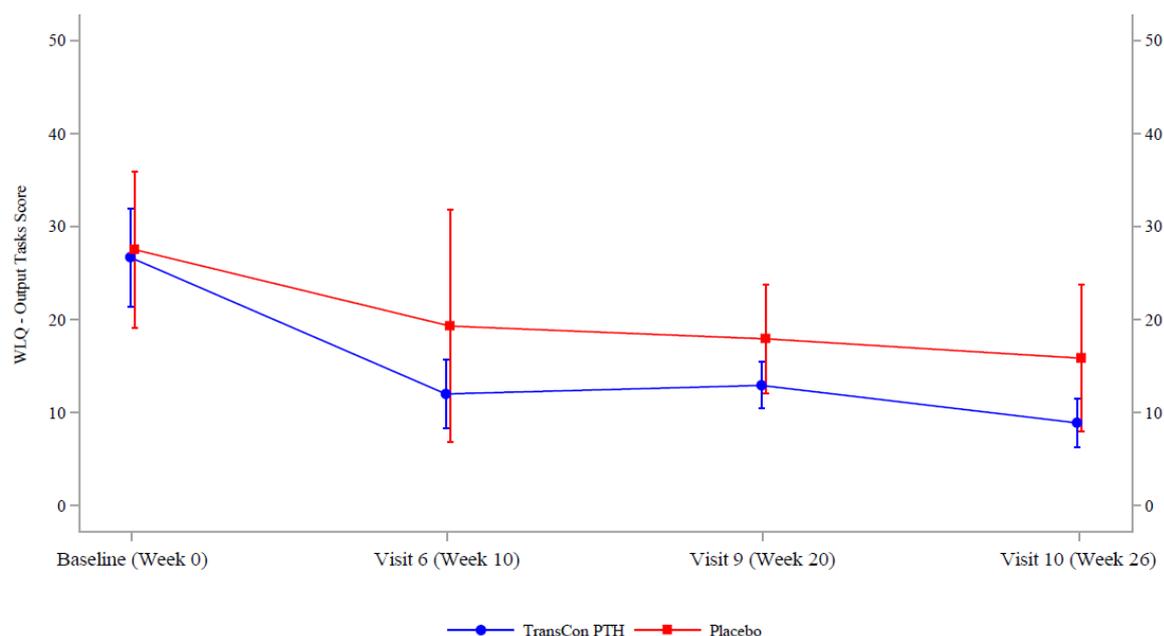


Abbildung 4-14: Veränderung des WLQ (ergebnisorientierte Anforderungen) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

Unter Palopegteriparatid zeigte sich bereits innerhalb der ersten zehn Studienwochen eine deutliche Verbesserung aller Skalen des WLQ. Im weiteren Studienverlauf war darüber hinaus eine weitere Verringerung der jeweiligen Scores zu beobachten. Innerhalb des Placebo-Arms zeigte sich über den gesamten Studienverlauf lediglich eine geringe Verbesserung der Skalen des WLQ.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des WLQ“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | N ^a /n ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|-----------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des WLQ: Zeitmanagement | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/22 | 30,341 (28,7051) | - | - | - |
| Placebo | 12/10 | 32,500 (30,3967) | - | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Woche Behandlung | N ^a /n ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/17 | 9,412 (10,5893) | -13,478 (3,6096) | -9,935 [-20,139; 0,268] 0,0557 | -0,64 [-1,659; 0,375] |
| Placebo | 12/5 | 17,250 (23,4587) | -3,542 (5,6366) | | |
| Veränderung des WLQ: körperliche Anforderungen | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/21 | 18,214 (22,0204) | - | - | - |
| Placebo | 12/9 | 29,352 (29,1571) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/17 | 7,574 (8,3881) | -10,446 (4,3370) | -14,342 [-25,857; -2,827] 0,0173 | -0,66 [-1,613; 0,290] |
| Placebo | 12/6 | 22,569 (25,9680) | 3,896 (6,3462) | | |
| Veränderung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/21 | 26,587 (22,5081) | - | - | - |
| Placebo | 12/10 | 20,590 (24,8980) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/17 | 9,150 (8,7160) | -9,962 (3,1874) | -13,208 [-21,901; -4,515] 0,0049 | -1,08 [-2,066; -0,093] |
| Placebo | 12/6 | 16,944 (23,9179) | 3,246 (4,8191) | | |
| Veränderung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/21 | 26,67 (24,100) | - | - | - |
| Placebo | 12/10 | 27,50 (26,588) | - | | |

| Woche Behandlung | N ^a /n ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|-------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/17 | 9,12 (11,488) | -8,46 (3,699) | -6,66 [-16,46; 3,14] 0,1713 | -0,22 [-1,151; 0,715] |
| Placebo | 12/6 | 15,83 (19,343) | -1,80 (5,406) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des WLQ: Zeitmanagement

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine Verbesserung des WLQ im Bereich Zeitmanagement (LS-MW (SE): -13,478 (3,6096)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte ebenfalls eine Verringerung des entsprechenden Scores beobachtet werden (LS-MW (SE): -3,542 (5,6366)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -9,935 [-20,139; 0,268]; p = 0,0557).

Veränderung des WLQ: körperliche Anstrengungen

In Woche 26 der Studie PaTHway konnte für Patienten des Palopegteriparatid-Arms im Vergleich zu Baseline eine Verringerung des WLQ-Scores im Bereich der körperlichen Anstrengung (LS-MW (SE): -10,446 (4,3370)) beobachtet werden. Dagegen nahm bei Patienten, die Placebo erhielten, die Symptomlast zu und es konnte ein Anstieg des Scores bezüglich der körperlichen Anstrengungen beobachtet werden (LS-MW (SE): 3,896 (6,3462)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (LS-MWD [95 %-KI]: -14,342 [-25,857; -2,827]; p = 0,0173).

Veränderung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen

Bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms zeigte sich in Woche 26 im Vergleich zu Baseline eine Verringerung des Scores im Bereich der mentalen/zwischenmenschlichen Anforderungen (LS-MW (SE): -9,962 (3,1874)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte wiederum eine Erhöhung des entsprechenden Scores und somit eine Zunahme der Symptomlast beobachtet werden (LS-MW (SE): 3,246 (4,8191)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (LS-MWD [95 %-KI]: -13,208 [-21,901; -4,515]; p = 0,0049).

Veränderung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen

Im Vergleich zu Baseline konnte bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm in Woche 26 eine Verringerung des WLQ-Scores bezüglich der ergebnisorientierten Anforderungen (LS-MW (SE): -8,46 (3,699)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, zeigte sich ebenfalls eine Verringerung bezüglich des entsprechenden Scores (LS-MW (SE): -1,80 (5,406)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -6,66 [-16,46; 3,14]; $p = 0,1713$).

Verbesserung des Work Limitations Questionnaire

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des WLQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des WLQ: Zeitmanagement | | | | |
| Palopegteriparatid | 6/39 (15,4) | 5,6415 [0,2928; 108,7100] | 4,7273 [0,2876; 77,7020] | 0,1694 [0,0496; 0,2892] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,1260 | |
| Verbesserung des WLQ: körperliche Anstrengungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 1,4286 [0,1422; 14,3518] | 1,3750 [0,1715; 11,0224] | 0,0308 [-0,1538; 0,2154] |
| Placebo | 1/12 (8,3) | | 0,7636 | |
| Verbesserung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 8/39 (20,5) | 7,9796 [0,4231; 150,4814] | 6,1818 [0,3856; 99,1068] | 0,2259 [0,0926; 0,3591] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,0693 | |
| Verbesserung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 8/39 (20,5) | 1,5000 [0,2663; 8,4485] | 1,3750 [0,3425; 5,5195] | 0,0616 [-0,1839; 0,3071] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,6481 | |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten.
c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid.
d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen.
e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Verbesserung des WLQ: Zeitmanagement

Der Anteil der Patienten in der Studie PaTHway, die eine Verbesserung der Zeitmanagement-Skala des WLQ um ≥ 15 Punkte aufwiesen, betrug im Palopegteriparatid-Arm 15,4 %. Innerhalb des Placebo-Arm erreichte keiner der Patienten eine solche Verbesserung. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 4,7273 [0,2876; 77,7020]; $p = 0,1260$).

Verbesserung des WLQ: körperliche Anstrengungen

In Woche 26 der Studie PaTHway erreichten 10,3 % der Patienten des Palopegteriparatid-Arms und 8,3 % der Patienten des Placebo-Arms eine Verbesserung des WLQ bezüglich der körperlichen Anstrengungen um ≥ 15 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,3750 [0,1715; 11,0224]; $p = 0,7636$).

Verbesserung des WLQ: mentale/zwischenmenschliche Anforderungen

Eine Verbesserung des WLQ bezüglich der mentale/zwischenmenschliche Anforderungen um ≥ 15 Punkte, konnte im Palopegteriparatid-Arm bei 20,5 % beobachtet werden. Innerhalb des Placebo-Arm erreichte keiner der Patienten eine solche Verbesserung. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 6,1818 [0,3856; 99,1068]; $p = 0,0693$).

Verbesserung des WLQ: ergebnisorientierte Anforderungen

In der Studie PaTHway betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bezüglich der ergebnisorientierten Anforderungen um ≥ 15 Punkte, 20,5 % im Palopegteriparatid-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,3750 [0,3425; 5,5195]; $p = 0,6481$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.6 Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung der Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Die Dokumentation der Einnahme der konventionellen Therapie in Form von Kalzium und aktivem Vitamin D während der Studie erfolgte patientenberichtet durch den Studienteilnehmer unter Angabe des Namens, der Dosierung (einschließlich Dosis, Art, Häufigkeit und Injektionsstelle), des Verabreichungsdatums und des Grundes für die Einnahme aller Medikamente in einem elektronischen Tagebuch. Hierfür wurden die Studienteilnehmer während des Screenings im Umgang mit dem elektronischen Tagebuch geschult.</p> <p>Das elektronische Tagebuch sollte täglich ab Visite 1 bis Visite 13 geführt. Sofern es zu fehlenden Tagebucheinträgen kam, wurden diese als versäumte Dosis gewertet.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Kalzium-Dosis über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschied der Kalzium-Dosis in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. Unterschied der aktiven Vitamin D-Dosis in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung der Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosis über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kalzium- und aktiven Vitamin D-Dosen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen“ wurde anhand objektiver Kriterien und mittels vollständig validierter Methoden erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Kalzium-Dosis

Tabelle 4-55: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der Kalzium-Dosis“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|-----------|---|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| | n ^b /N ^a (%) | MW (SD) ^c | n ^b /N ^a (%) | MW (SD) ^c |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 1.737,82 (1.019,963) | 12/12 (100,0) | 2.295,83 (1.783,059) |
| Woche 2 | 39/39 (100,0) | 1.416,03 (1.020,134) | 12/12 (100,0) | 1.995,83 (1.067,805) |
| Woche 4 | 39/39 (100,0) | 492,95 (827,467) | 12/12 (100,0) | 1.754,17 (1.133,269) |
| Woche 6 | 39/39 (100,0) | 180,13 (416,446) | 12/12 (100,0) | 1.741,67 (1.157,355) |
| Woche 8 | 39/39 (100,0) | 123,72 (346,360) | 12/12 (100,0) | 2.070,83 (1.655,632) |
| Woche 10 | 38/39 (97,4) | 137,50 (376,225) | 12/12 (100,0) | 1.945,83 (1.635,606) |
| Woche 12 | 39/39 (100,0) | 103,21 (301,759) | 12/12 (100,0) | 1.904,17 (1.228,535) |
| Woche 16 | 39/39 (100,0) | 244,23 (700,739) | 12/12 (100,0) | 1.995,83 (1.599,497) |
| Woche 20 | 38/39 (97,4) | 424,34 (1.956,024) | 12/12 (100,0) | 2.220,83 (1.914,236) |
| Woche 26 | 38/39 (100,0) | 379,61 (1.716,217) | 12/12 (100,0) | 1.954,21 (1.562,787) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Angabe der Dosis in mg.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte zur eingenommenen Kalzium-Dosis (in mg), inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-15 grafisch dargestellt.

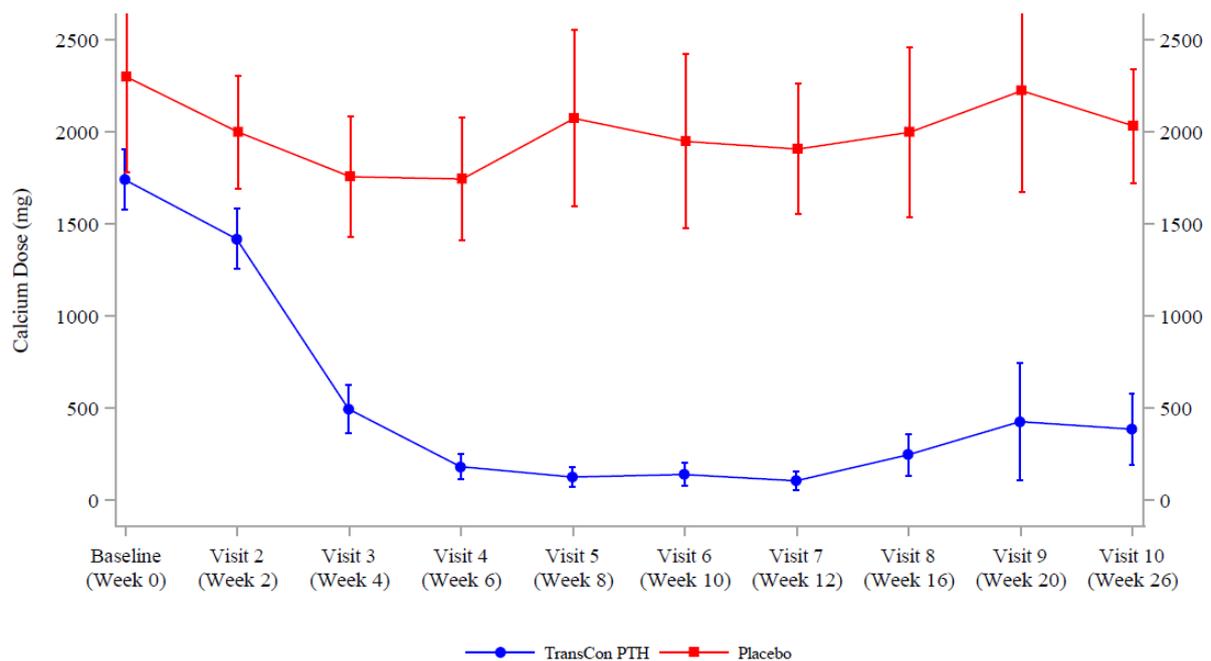


Abbildung 4-15: Veränderung der Kalzium-Dosis im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist
Quelle: [46]

In Tabelle 4-55 sind die Anzahl der Patienten, die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten in die Analyse eingegangen sind, sowie der MW (SD) der eingenommenen Kalzium-Dosis (in mg) innerhalb der Studie PaTHway dargestellt. Der Anteil derjenigen Patienten, für die ein Messwert vorlag, betrug in beiden Behandlungsarmen zu jedem Erhebungszeitpunkt bis Woche 26 über 90 %.

Bei Studienteilnehmern, die eine Behandlung mit Palopegteriparatid erhielten, ist eine deutliche Verringerung bezüglich der eingenommenen Kalzium-Dosis bis Woche 12 zu beobachten. Im Anschluss konnte ein leichter Anstieg der eingenommenen Kalzium-Dosis verzeichnet werden. Unter Berücksichtigung des hohen Anteils an Patienten, die unter Palopegteriparatid eine Unabhängigkeit von therapeutischen Kalzium-Dosen erreichten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1), ist davon auszugehen, dass der beobachtete Anstieg der eingenommenen Kalzium-Dosis auf einzelne Patienten zurückzuführen ist. Unter Placebo blieb die eingenommene Kalzium-Dosis über den gesamten Studienverlauf auf einem hohen Niveau und weitestgehend konstant.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Kalzium-Dosis“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^b /N ^a | MW(SD) ^c | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^d (SE) | LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung der Kalzium-Dosis | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 1.737,82 (1.019,963) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 2.295,83 (1.783,059) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 38/39 | 379,61 (1.716,217) | -1.033,87 (322,888) | -1.529,97 [-2.620,77; -439,16] | -0,55 [-1,210; 0,107] |
| Placebo | 12/12 | 1.954,21 (1.562,787) | 496,10 (583,359) | 0,0070 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. c: Angabe der Dosis in mg. d: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine maßgebliche Verringerung der eingenommenen Kalzium-Dosis gezeigt werden (LS-MW (SE): -1.033,87 (322,888)). Patienten, die Placebo erhielten benötigten dagegen sogar eine Erhöhung ihrer Kalzium-Dosis (LS-MW (SE): 496,10 (538,359)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (LS-MWD [95 %-KI]: -1.529,97 [-2.620,77; -439,16]; p = 0,0070).

Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis

Tabelle 4-57: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|-----------|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 1,205 (0,8466) | 12/12 (100,0) | 1,208 (0,7138) |
| Woche 2 | 39/39 (100,0) | 0,103 (0,2124) | 12/12 (100,0) | 0,333 (0,4308) |
| Woche 4 | 39/39 (100,0) | 0,013 (0,0801) | 12/12 (100,0) | 0,438 (0,7395) |
| Woche 6 | 39/39 (100,0) | 0,006 (0,0400) | 12/12 (100,0) | 0,521 (0,7721) |
| Woche 8 | 39/39 (100,0) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,563 (0,7696) |
| Woche 10 | 38/39 (97,4) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,667 (0,8001) |
| Woche 12 | 39/39 (100,0) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,688 (0,9053) |
| Woche 16 | 39/39 (100,0) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,667 (0,7858) |
| Woche 20 | 38/39 (97,4) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,729 (0,7572) |
| Woche 26 | 38/39 (100,0) | 0,000 (0,0000) | 12/12 (100,0) | 0,688 (0,8470) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Angabe der Dosis in µg.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte zur eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-16 grafisch dargestellt.

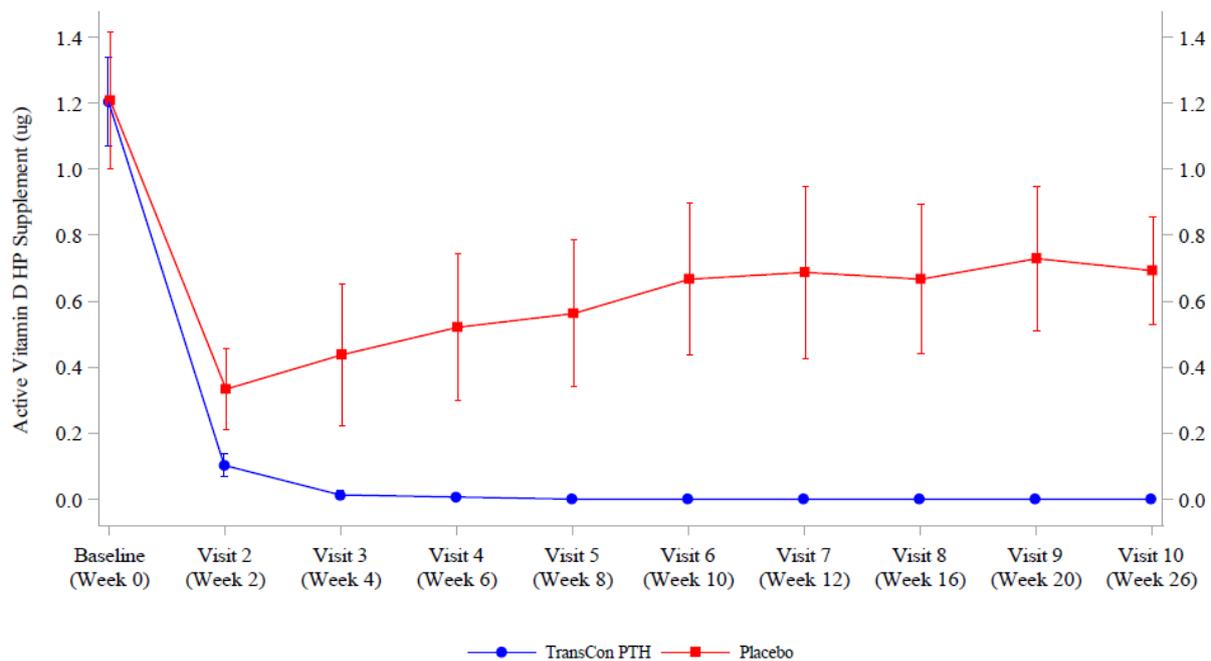


Abbildung 4-16: Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-57 sind die Anzahl der Patienten, die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten in die Analyse eingegangen sind, sowie der MW (SD) der eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D (in μg) innerhalb der Studie PaTHway dargestellt. Der Anteil derjenigen Patienten, für die ein Messwert vorlag betrug in beiden Behandlungsarmen zu jedem Erhebungszeitpunkt bis Woche 26 über 90 %.

Bei Studienteilnehmern, die eine Behandlung mit Palopegteriparatid erhielten, ist innerhalb der ersten sechs Studienwochen eine Verringerung bezüglich der eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D zu beobachten. Ab Woche 8 konnten alle Studienteilnehmer des Palopegteriparatid-Arms die konventionelle Therapie in Form von aktivem Vitamin D vollständig absetzen. Unter Placebo konnte ebenfalls innerhalb der ersten acht Studienwochen eine Verringerung bezüglich der eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D beobachtet werden. Im Anschluss verblieb die benötigte Dosis bis zum Ende der RCT-Phase der Studie auf einem weitestgehend konstanten Niveau.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Dosis von aktivem Vitamin D“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) ^c | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| | | | LS-MW ^d (SE) | LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 1,205 (0,8466) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 1,208 (0,7138) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 38/39 | 0,000 (0,0000) | -1,212 (0,0813) | -0,687 [-0,955; -0,419] < 0,0001 | -0,84 [-1,514; -0,173] |
| Placebo | 12/12 | 0,688 (0,8470) | -0,524 (0,1322) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: Angabe der Dosis in µg. d: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

In Woche 26 zeigte sich bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verringerung der eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D (LS-MW (SE): -1,212 (0,0813)). Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte dagegen nur eine geringfügige Reduktion der eingenommenen Dosis von aktivem Vitamin D beobachtet werden (LS-MW (SE): -0,524 (0,1322)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (LS-MWD [95 %-KI]: -0,687 [-0,955; -0,419]; $p < 0,0001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.7 Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin wurde innerhalb von 52 Wochen vor oder während der Screeningphase, zu Baseline, in Woche 12 und in Woche 26 bestimmt. Die Analysen des 24-Stundensammelurins wurden in einem zentralen Labor durchgeführt.</p> <p>Nach Bestätigung der Eignung des Studienteilnehmers durch den Prüfarzt sollte vom Studienteilnehmer innerhalb einer Woche vor der Visite zu Baseline eine 24-Stundensammelurin Probe gesammelt werden. Das Gleiche galt für die Visite in Woche 26, zu der der Studienteilnehmer den 24-Stundensammelurin innerhalb einer Woche vor der Visite zu Hause sammeln sollte. Für die Visite in Woche 12 bestand die Möglichkeit den 24-Stundensammelurin bis zu einer Woche nach der Visite zu Hause zu sammeln.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin über 26 Wochen in den Behandlungsarmen. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschied der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen. <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h). Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline. Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten. Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24 Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin > 300 mg/24 h zu Baseline hatten. <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ wurde anhand objektiver Kriterien und mittels vollständig validierter Methoden erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt “Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

Tabelle 4-61: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|-----------|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 10,040 (4,9320) | 12/12 (100,0) | 9,967 (2,6868) |
| Woche 12 | 32/39 (82,1) | 7,044 (3,7997) | 10/12 (83,3) | 8,875 (3,9114) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 5,065 (2,7248) | 11/12 (91,7) | 8,214 (2,5594) |

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Angabe der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in mmol/Tag.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [46]

Die Mittelwerte der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-17 grafisch dargestellt.

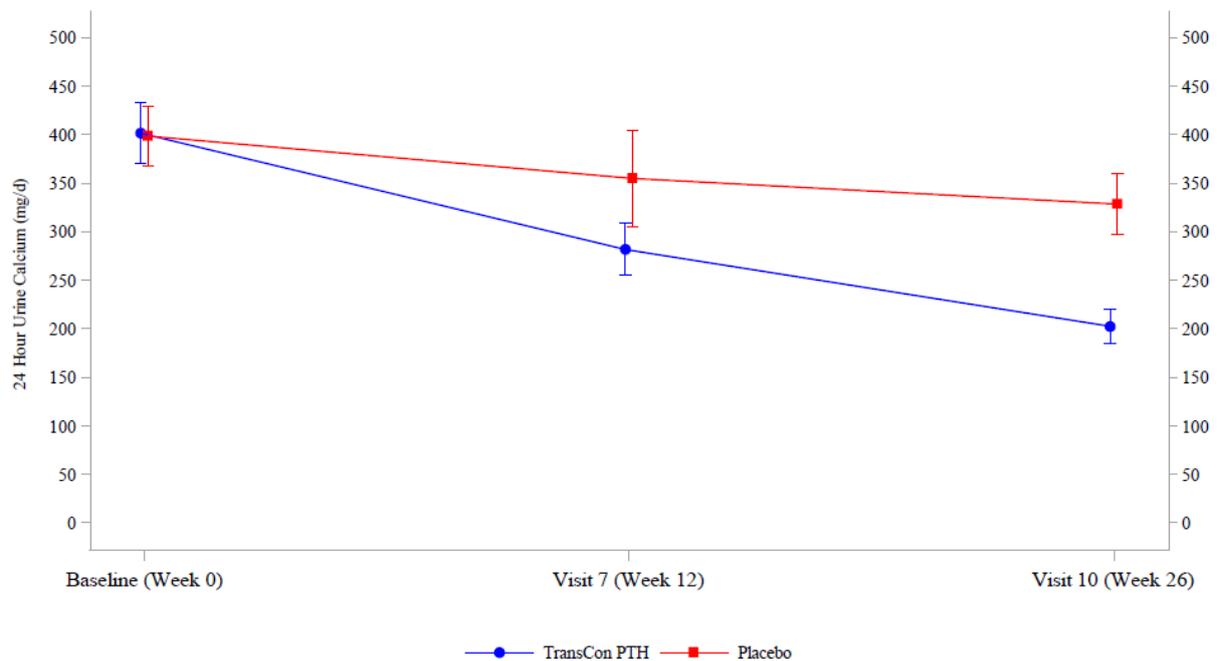


Abbildung 4-17: Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-61 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin über die Studiendauer von 26 Wochen der RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt lag in beiden Studienarmen jeweils bei mehr als 80 %.

Bei Studienteilnehmern, die eine Behandlung mit Palopegteriparatid erhielten, ist eine deutliche Verringerung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin über die gesamte Studiendauer zu beobachten. Unter Placebo konnte im gleichen Beobachtungszeitraum eine geringfügige Absenkung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin beobachtet werden.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) ^c | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| | | | LS-MW ^d (SE) | LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 10,040 (4,9320) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 9,967 (2,6868) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 5,965 (2,7248) | -4,616 (0,5189) | -3,307 [-5,063; -1,550] 0,0004 | -0,78 [-1,470; -0,087] |
| Placebo | 11/12 | 8,214 (2,5594) | -1,309 (0,9083) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: Angabe des 24-Stunden-Urinalkalziums in mmol/Tag. d: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine deutliche Verringerung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin gezeigt werden (LS-MW (SE): -4,616 (0,5189)). Für Patienten, die Placebo erhielten konnte innerhalb des gleichen Zeitraums eine geringfügige Reduktion der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin beobachtet werden (LS-MW (SE): -1,309 (0,9083)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (LS-MWD [95 %-KI]: -3,307 [-5,063; -1,550]; p = 0,0004).

Verbesserung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) | | | | |
| Palopegteriparatid | 26/39 (66,7) | 8,8438 [1,7244; 45,3563] | 3,9414 [1,0610; 14,6412] | 0,4832 [0,2200; 0,7463] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,0038 | |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline | | | | |
| Palopegteriparatid | 29/39 (74,4) | 13,2917 [2,5039; 70,5576] | 4,4570 [1,2143; 16,3594] | 0,5679 [0,3128; 0,8230] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,0006 | |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten | | | | |
| Palopegteriparatid | 18/39 (64,3) | 7,5000 [1,3153; 42,7655] | 3,4375 [0,9450; 12,5044] | 0,4432 [0,1441; 0,7423] |
| Placebo | 2/12 (18,2) | | 0,0164 | |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten | | | | |
| Palopegteriparatid | 21/39 (75,0) | 13,5000 [2,2558; 80,7925] | 4,1250 [1,1530; 14,7577] | 0,5682 [0,2819; 0,8545] |
| Placebo | 2/12 (18,2) | | 0,0019 | |
| Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin > 300 mg/24 h zu Baseline hatten | | | | |
| Palopegteriparatid | 13/39 (61,9) | 10,0000 [1,0256; 97,5005] | 5,0000 [0,7527; 33,2131] | 0,4444 [0,1365; 0,7524] |
| Placebo | 1/12 (11,1) | | 0,0297 | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h)

In Woche 26 betrug der Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) im Palopegteriparatid-Arm 66,7 % und im Placebo-Arm 16,7 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 3,9414 [1,0610; 14,6412]; p = 0,0038).

Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline

Eine normale Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion der Kalziumausscheidung um 50 % in Woche 26, im Vergleich zu Baseline, konnte im Palopegteriparatid-Arm bei 74,4 % beobachtet werden. Entsprechende Werte traten bei 16,7 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 4,4570 [1,2143; 16,3594]; p = 0,0006).

Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten

Der Anteil der Patienten, der zu Baseline eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h hatten und in Woche 26 eine normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) erreichte, betrug im Palopegteriparatid-Arm 64,3 % und im Placebo-Arm 18,2 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 3,4375 [0,9450; 12,5044]; p = 0,0164).

Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h zu Baseline hatten

Der Anteil der Patienten, der zu Baseline eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin ≥ 250 mg/24 h hatten und in Woche 26 eine normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion der Kalziumausscheidung um 50 % gegenüber Baseline aufwies, betrug im Palopegteriparatid-Arm 75,0 % und im Placebo-Arm 18,2 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war zugunsten von Palopegteriparatid statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 4,1250 [1,1530; 14,7577]; $p = 0,0019$).

Anteil der Patienten mit einer normalen Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion um 50 % im Vergleich zu Baseline die eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin > 300 mg/24 h zu Baseline hatten

In der Studie PaTHway betrug der Anteil der Patienten, der zu Baseline eine Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin > 300 mg/24 h hatte und in Woche 26 eine normale Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin (≤ 250 mg/24 h) oder einer Reduktion der Kalziumausscheidung um 50 %, im Vergleich zu Baseline, aufwies, im Palopegteriparatid-Arm 61,9 %. Der entsprechende Anteil der Patienten im Placebo-Arm betrug 11,1 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 5,0000 [0,7527; 33,2131]; $p = 0,0297$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

4.3.1.3.1.3.1 Hypoparathyreoidism Patient Experience Scale – Impact

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des HPES – Impact

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der patientenberichtete Fragebogen HPES – Impact umfasst 26 Fragen zu Aspekten, die mit großen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit Hypoparathyreoidismus assoziiert werden. Die 26 Fragen werden den vier Domänen physische Funktion, Alltagsaktivitäten, psychologisches Wohlbefinden, Sozialleben und Beziehung zugeordnet.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten der HPES – Impact basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „moderat“, „viel“ und „extrem“ beinhaltet.</p> <p>Für die Auswertung werden die Antworten der Likert-Skala in Zahlenwerte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die Mittelwerte der resultierenden Zahlenwerte der jeweiligen Einzelfragen ergeben den Summenscore der einzelnen Domänen. Hierfür müssen für mindestens 50 % der Fragen innerhalb einer Domäne Antworten vorliegen. Der Durchschnitt aus den vier Domänenscores wiederum ergibt den Gesamtscore des HPES – Impact, der nur gebildet werden kann, wenn sich vorab für alle Domänen ein Summenscore errechnen ließ. Sowohl die Domänenscores als auch der Gesamtscore werden linear transformiert, so dass sich eine Skala von 0 bis 100 ergibt. Hierbei repräsentiert ein hoher Wert eine starke Symptomlast.</p> <p>Die Erhebung des HPES – Impact erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20, Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie). Hierbei wurden rückblickend die letzten zwei Wochen durch den Patienten bewertet.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HPES – Impact über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des Domänenscores physische Funktion über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des Domänenscores Alltagsaktivitäten über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des Domänenscores psychologisches Wohlbefinden über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des Domänenscores Sozialleben und Beziehung über 26 Wochen in den Behandlungsarmen <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im HPES – Impact in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen • Unterschied im Domänenscore physische Funktion in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen • Unterschied im Domänenscore Alltagsaktivitäten in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen • Unterschied im Domänenscore psychologisches Wohlbefinden in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im Domänenscore Sozialleben und Beziehung in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HPES – Impact in Woche 26 um 15 Punkte • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscores physische Funktion in Woche 26 um 15 Punkte • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscores Alltagsaktivitäten in Woche 26 um 15 Punkte • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscores psychologisches Wohlbefinden in Woche 26 um 15 Punkte • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Domänenscores Sozialleben und Beziehung in Woche 26 um 15 Punkte <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des HPES – Impacts über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) d im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den HPES – Impact in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19]</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Impact“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Studienteilnehmer, das behandelnde Personal, der Prüfarzt sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „HPES – Impact“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Somit ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Impact“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HPES – Impact“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Hypoparathyroidism Patient Experience Scale – Impact

Tabelle 4-66: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „HPES – Impact“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| Veränderung des HPES – Impact: Gesamtscore | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 31,533 (23,1984) | 12/12 (100,0) | 34,061 (29,7986) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 17,700 (18,7868) | 9/12 (75,0) | 28,601 (29,9703) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 16,614 (15,6410) | 10/12 (83,3) | 19,866 (18,7676) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 15,922 (15,2756) | 12/12 (100,0) | 23,268 (26,3507) |
| Veränderung des HPES – Impact: physische Funktion | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 36,667 (24,9824) | 12/12 (100,0) | 40,833 (28,5906) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 20,714 (21,7656) | 9/12 (75,0) | 33,889 (29,1309) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 19,000 (19,9558) | 10/12 (83,3) | 25,500 (19,2137) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 18,108 (17,6522) | 12/12 (100,0) | 27,500 (26,0681) |
| Veränderung des HPES – Impact: Alltagsaktivitäten | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 31,948 (25,4190) | 12/12 (100,0) | 33,222 (28,3930) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 18,227 (20,6327) | 9/12 (75,0) | 27,183 (29,0817) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 16,939 (18,0475) | 10/12 (83,3) | 18,839 (18,8017) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 16,071 (17,3387) | 12/12 (100,0) | 22,396 (27,2703) |
| Veränderung des HPES – Impact: psychologisches Wohlbefinden | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 29,247 (26,1701) | 12/12 (100,0) | 31,771 (31,2453) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 17,679 (20,7973) | 9/12 (75,0) | 27,778 (30,3963) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 16,518 (17,7518) | 10/12 (83,3) | 20,625 (23,5334) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 16,301 (18,2683) | 12/12 (100,0) | 23,177 (25,4036) |
| Veränderung des HPES – Impact: Sozialleben und Beziehung | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 28,269 (25,8930) | 12/12 (100,0) | 30,417 (35,1916) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 14,179 (18,6195) | 9/12 (75,0) | 25,556 (36,3528) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 14,000 (15,5588) | 10/12 (83,3) | 14,500 (21,5316) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 13,209 (17,9905) | 12/12 (100,0) | 20,000 (32,3335) |
| a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | | | | |

Die Mittelwerte des HPES – Impact, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-22 grafisch dargestellt.

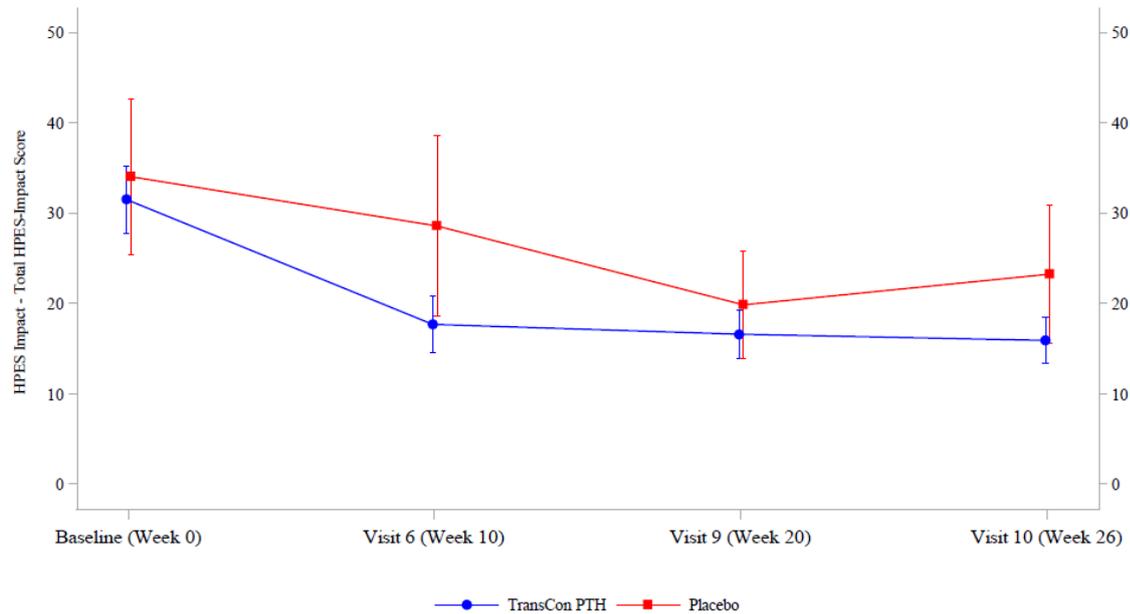


Abbildung 4-18: Veränderung des HPES – Impact (Gesamtscore) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

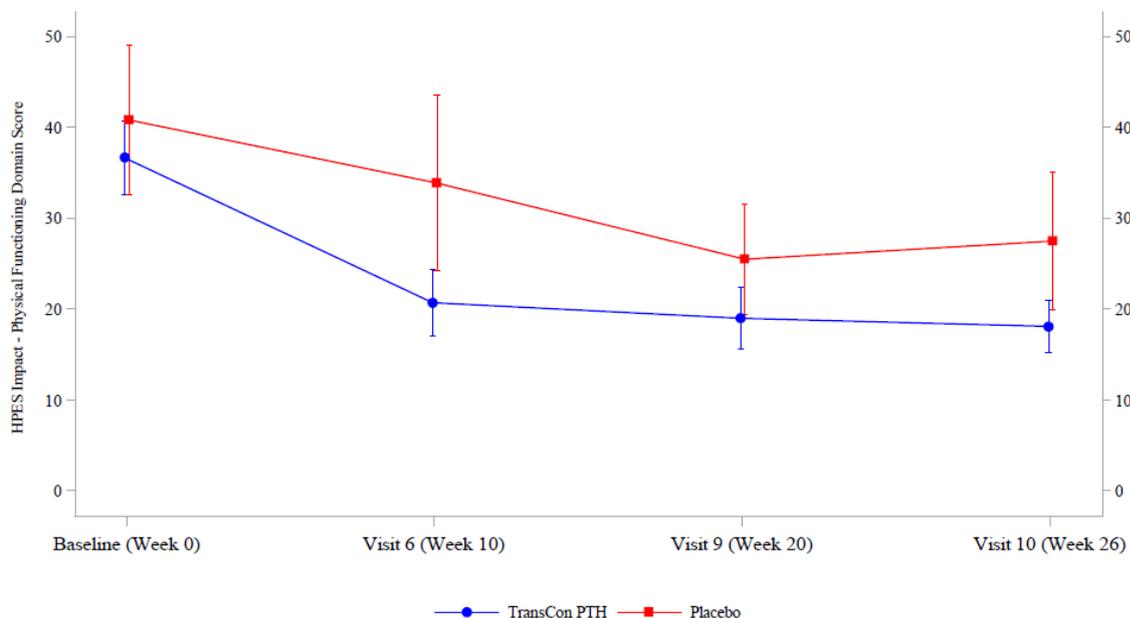


Abbildung 4-19: Veränderung des HPES – Impact (physische Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

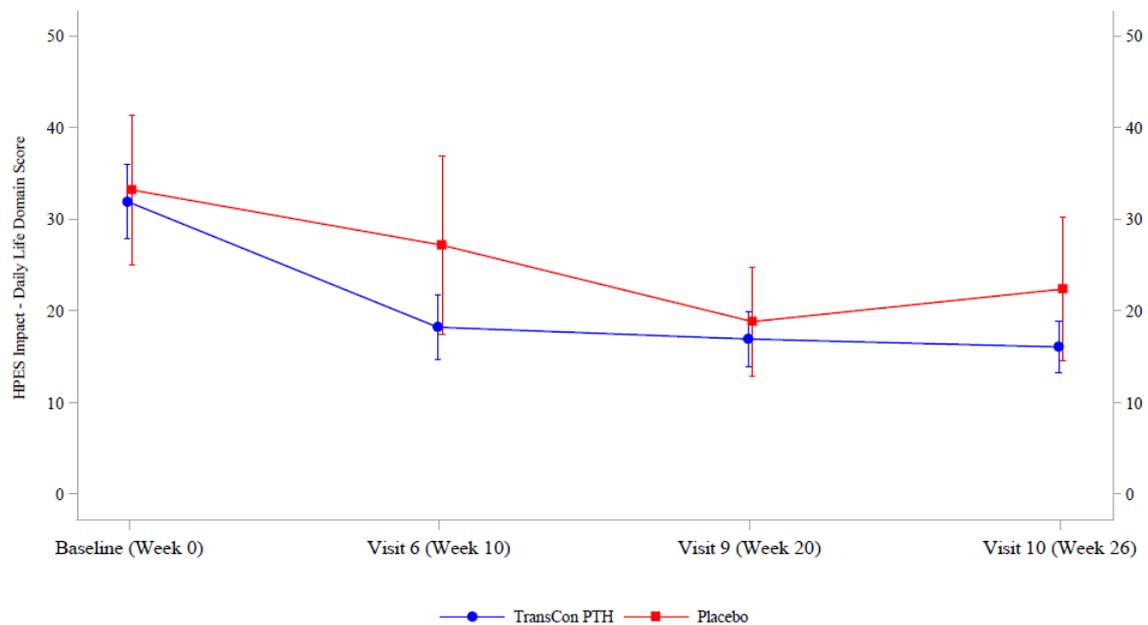


Abbildung 4-20: Veränderung des HPES – Impact (Alltagsaktivitäten) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

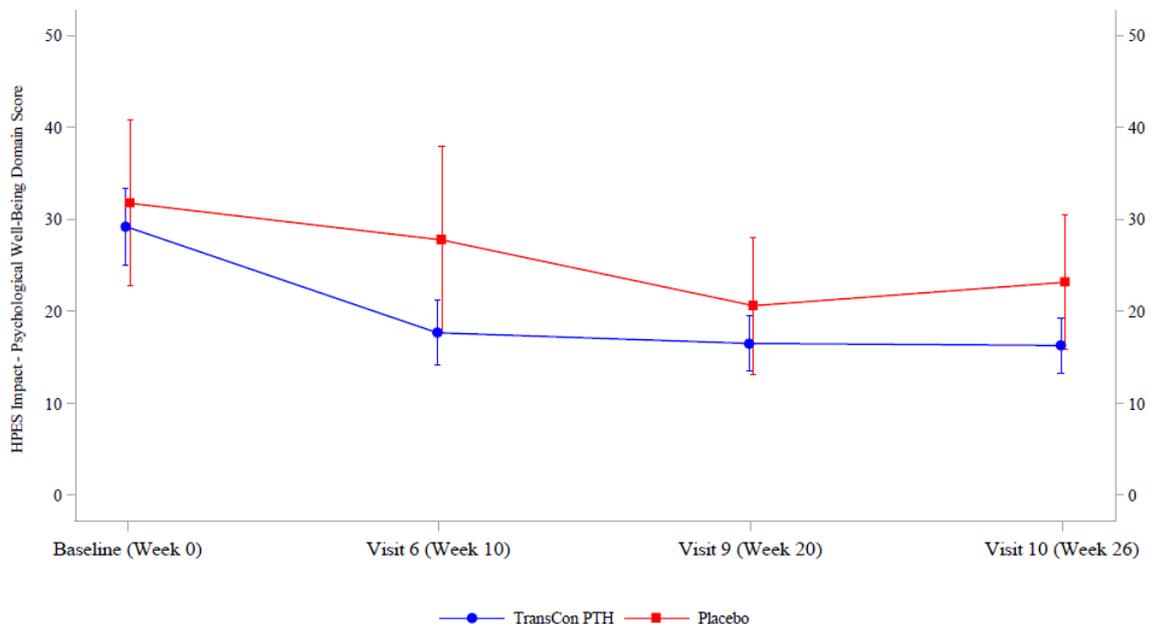


Abbildung 4-21: Veränderung des HPES – Impact (psychologisches Wohlbefinden) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

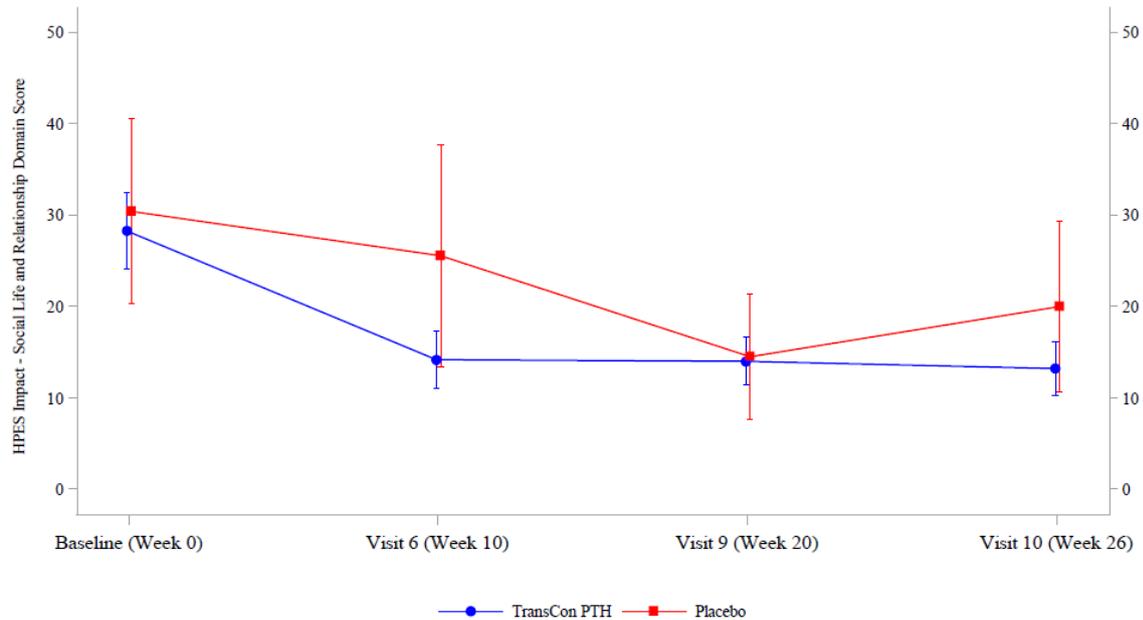


Abbildung 4-22: Veränderung des HPES – Impact (Sozialleben und Beziehung) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-66 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des HPES – Impact über die 26-wöchige RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Unter Palopegteriparatid zeigte sich bereits innerhalb der ersten zehn Studienwochen eine deutliche Verbesserung des HPES – Impact Gesamtscores, sowie seiner Domänenscores. Im weiteren Studienverlauf verblieben die jeweiligen Scores auf einem niedrigen Niveau. Innerhalb des Placebo-Arms zeigte sich über den gesamten Studienverlauf lediglich eine geringe Verbesserung des HPES – Impact. Es war zu keiner Zeit ein geringerer Score als im Palopegteriparatid-Arm zu beobachten.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HPES – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des HPES – Impact: Gesamtscore | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 31,533 (23,1984) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 34,061 (29,7986) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 15,922 (15,2756) | -15,243 (2,7906) | -5,449 [-14,269; 3,370] 0,2259 | -0,22 [-0,876; 0,429] |
| Placebo | 12/12 | 23,268 (26,3507) | -9,794 (4,4948) | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore physische Funktion | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 36,667 (24,9824) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 40,833 (28,5906) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 18,108 (17,6522) | -16,571 (3,4871) | -6,478 [-17,310; 4,354] 0,2412 | -0,18 [-0,834; 0,471] |
| Placebo | 12/12 | 27,500 (26,0681) | -10,093 (5,5301) | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Alltagsaktivitäten | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 31,948 (25,4190) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 33,222 (28,3930) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 16,071 (17,3387) | -15,543 (3,2392) | -4,591 [-14,739; 5,557] 0,3753 | -0,18 [-0,836; 0,469] |
| Placebo | 12/12 | 22,396 (27,2703) | -10,952 (5,2038) | | |

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore psychologisches Wohlbefinden | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 29,247 (26,1701) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 31,771 (31,2453) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 16,301 (18,2683) | -12,819 (3,0944) | -5,390 [-15,296; 4,515] 0,2862 | -0,22 [-0,877; 0,428] |
| Placebo | 12/12 | 23,177 (25,4036) | -7,429 (5,0257) | | |
| Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Sozialleben und Beziehung | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 28,269 (25,8930) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 30,417 (35,1916) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 13,209 (17,9905) | -15,981 (3,3931) | -5,247 [-16,073; 5,579] 0,3421 | -0,19 [-0,845; 0,459] |
| Placebo | 12/12 | 20,000 (32,3335) | -10,734 (5,4963) | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels multipler Imputation. Für jeden imputierten Datensatz wurde ein ANCOVA-Modell zu jeder Visite erstellt. Für die ANCOVA-Modelle wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Die in der Tabelle angegebenen LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des HPES – Impact: Gesamtscore

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine deutliche Verbesserung des HPES – Impact (Gesamtscore) (LS-MW (SE): -15,243 (2,7906)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine geringfügigere Reduktion innerhalb desselben Zeitraums beobachtet werden (LS-MW (SE): -9,794 (4,4948)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -5,449 [-14,269; 3,370]; p = 0,2259).

Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore physische Funktion

Patienten des Palopegteriparatid-Arms zeigten in Woche 26 im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores der physischen Funktion (LS-MW (SE): -16,571 (3,4871)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine Verbesserung bezüglich der physischen Funktion in geringerem Ausmaß beobachtet werden (LS-MW (SE): -10,093 (5,5301)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -6,478 [-17,310; 4,354]; p = 0,2412).

Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Alltagsaktivitäten

In Woche 26 konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms, im Vergleich zu Baseline, eine deutliche Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores der Alltagsaktivitäten (LS-MW (SE): -15,543 (3,2392)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine geringfügigere Verbesserung des Domänenscores der Alltagsfunktion verzeichnet werden (LS-MW (SE): -10,952 (5,2038)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -4,591 [-14,739; 5,557]; p = 0,3753).

Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore psychologisches Wohlbefinden

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten im Palopegteriparatid-Arm eine Verbesserung des Domänenscores psychologisches Wohlbefinden vom HPES – Impact (LS-MW (SE): -12,819 (3,0944)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, trat im selben Beobachtungszeitraum ebenfalls eine Verbesserung des Domänenscore psychologisches Wohlbefinden ein (LS-MW (SE): -7,429 (5,0257)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -5,390 [-15,296; 4,515]; p = 0,2862).

Veränderung des HPES – Impact: Domänenscore Sozialleben und Beziehung

In Woche 26 konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms, im Vergleich zu Baseline, eine deutliche Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores Sozialleben und Beziehung (LS-MW (SE): -15,981 (3,3931)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, konnte eine geringfügigere Verbesserung bezüglich des Domänenscores Sozialleben und Beziehung beobachtet werden (LS-MW (SE): -10,734 (5,4963)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -5,247 (-16,073; 5,579); p = 0,3421).

Verbesserung des Hypoparathyroidism Patient Experience Scale – Impact

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des HPES – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des HPES – Impact: Gesamtscore | | | | |
| Palopegteriparatid | 17/39 (43,6) | 1,8340 [0,4521; 7,4395] | 1,4170 [0,5984; 3,3552] | 0,1370 [-0,1649; 0,4389] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | 0,4021 | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: physische Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 16/39 (41,0) | 0,5298 [0,1388; 2,0220] | 0,7355 [0,3994; 1,3545] | -0,1521 [-0,4692; 0,1651] |
| Placebo | 7/12 (58,3) | 0,3617 | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: Alltagsaktivitäten | | | | |
| Palopegteriparatid | 15/39 (38,5) | 0,9931 [0,2557; 3,8573] | 0,9961 [0,4637; 2,1396] | -0,0016 [-0,3141; 0,3108] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | 0,9921 | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: psychologisches Wohlbefinden | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 0,9807 [0,2399; 4,0087] | 0,9873 [0,3921; 2,4858] | -0,0042 [-0,3053; 0,2970] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | 0,9788 | | |
| Verbesserung des HPES – Impact: Sozialleben und Beziehung | | | | |
| Palopegteriparatid | 14/39 (35,9) | 0,8776 [0,2257; 3,4129] | 0,9273 [0,4258; 2,0195] | -0,0298 [-0,3423; 0,2826] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | 0,8537 | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Verbesserung des HPES – Impact: Gesamtscore

Im Palopegteriparatid-Arm der Studie PaTHway lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HPES – Impact (Gesamtscore) um ≥ 15 Punkte bei 43,6 %. Der entsprechende Anteil der Patienten im Placebo-Arm betrug 33,3 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,4170 [0,5984; 3,3552]; $p = 0,4021$).

Verbesserung des HPES – Impact: physische Funktion

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores der physischen Funktion um ≥ 15 Punkte betrug im Palopegteriparatid-Arm 41,0 % und im Placebo-Arm 58,3 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,7355 [0,3994; 1,3545]; $p = 0,3617$).

Verbesserung des HPES – Impact: Alltagsaktivitäten

Eine Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores der Alltagsaktivitäten um ≥ 15 Punkte konnte für 38,5 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und 41,7 % der Patienten im Placebo-Arm beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9961 [0,4637; 2,1396]; $p = 0,9921$).

Verbesserung des HPES – Impact: psychologisches Wohlbefinden

In der PaTHway-Studie lag der Anteil der Patienten Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores psychologisches Wohlbefinden um ≥ 15 % im Palopegteriparatid-Arm bei 30,8 % und im Placebo-Arm bei 33,3 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9873 [0,3921; 2,4858]; $p = 0,9788$).

Verbesserung des HPES – Impact: Sozialleben und Beziehung

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HPES – Impact Domänenscores Sozialleben und Beziehung um ≥ 15 Punkte betrug im Palopegteriparatid-Arm 35,9 % und im Placebo-Arm 41,7 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9273 [0,4258; 2,0195]; $p = 0,8537$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.2 36-Item Short Form Survey

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des SF-36

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität erwachsener Patienten, der aus dem Englischen weltweit übersetzt wurde.</p> <p>Der SF-36 umfasst 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die den folgenden acht Domänen zugeordnet werden: allgemeine Gesundheitswahrnehmung (fünf Fragen), körperliche Funktionsfähigkeit (zehn Fragen), körperliche Rollenfunktion (vier Fragen), körperliche Schmerzen (zwei Fragen), Vitalität (vier Fragen), psychisches Wohlbefinden (fünf Fragen), emotionale Rollenfunktion (drei Fragen), soziale Funktionsfähigkeit (zwei Fragen) und Gesundheitsveränderung im Laufe des letzten Jahres (eine Frage). Anhand der Domänen (ausgenommen der Frage zur Gesundheitsveränderung im letzten Jahr) werden die Summenscores für den PCS und den MCS berechnet. Dabei wird jede Domäne mit unterschiedlicher Gewichtung für die Berechnung beider Komponenten berücksichtigt. Die Erhebung des SF-36 erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des SF-36 PCS über 26 Wochen in den Behandlungsarmen Veränderung des SF-36MCS über 26 Wochen in den Behandlungsarmen <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschied im SF-36 PCS in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen Unterschied im SF-36 MCS in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS in Woche 26 um 10 Punkte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS in Woche 26 um 10 Punkte <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des SF-36 über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <u>Dichotome Analysen</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „SF-36“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Studienteilnehmer, das behandelnde Personal, der Prüfarzt sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „SF-36“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und des SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Somit ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „SF-36“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des 36-Item Short Form Survey

Tabelle 4-71: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „SF-36“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|------------------|--------------------------------|------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) | n ^b /N (%) | MW (SD) |
| SF-36: PCS | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 43,457 (9,3409) | 12/12 (100,0) | 44,023 (10,5932) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 48,153 (9,0317) | 9/12 (75,0) | 44,981 (11,2056) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 48,339 (8,3211) | 10/12 (83,3) | 47,818 (7,9966) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 49,592 (8,3722) | 12/12 (100,0) | 47,046 (10,1381) |
| SF-36: MCS | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 45,701 (12,7968) | 12/12 (100,0) | 46,924 (14,3294) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 48,705 (10,6201) | 9/12 (75,0) | 46,793 (14,5106) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 50,063 (8,5017) | 10/12 (83,3) | 50,598 (10,6847) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 50,165 (8,2405) | 12/12 (100,0) | 49,641 (12,8600) |
| a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | | | | |

Die Mittelwerte des SF-36, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 grafisch dargestellt.

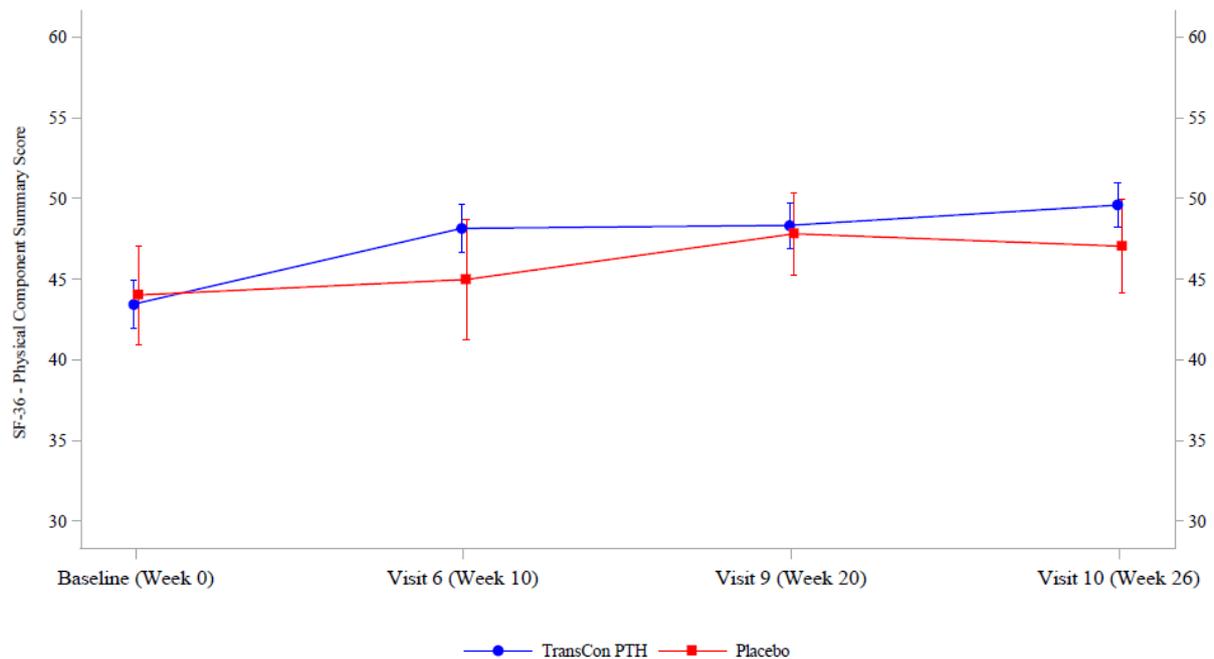


Abbildung 4-23: Veränderung des SF-36 (PCS) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist
Quelle: [46]

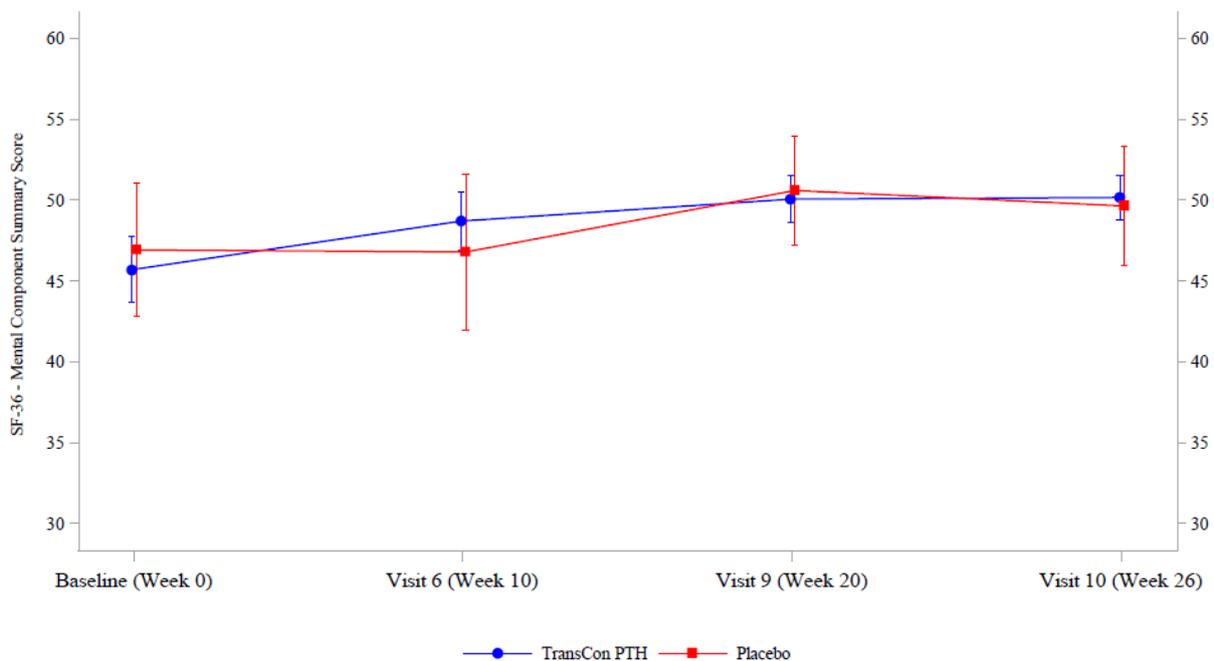


Abbildung 4-24: Veränderung des SF-36 (MCS) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist
Quelle: [46]

In Tabelle 4-71 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des SF-36 über die Studiendauer der 26-wöchigen RCT-Phase der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Innerhalb der Studie PaTHway zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung bezüglich des SF-36 PCS und MCS. Dabei näherte sich der jeweilige Score der Studienteilnehmer an einen Wert von 50 an, der dem Durchschnitt der externen Referenzpopulation (U.S. Population 2009) entspricht [88].

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|-------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des SF-36: PCS | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 43,457 (9,3409) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 44,023 (10,5932) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 49,592 (8,3722) | 6,176 (1,3870) | 2,315 (-2,135; 6,765) 0,3079 | 0,31 [-0,343; 0,966] |
| Placebo | 12/12 | 47,046 (10,1381) | 3,861 (2,2596) | | |
| Veränderung des SF-36: MCS | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 45,701 (12,7968) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 46,924 (14,3294) | - | - | - |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 50,165 (8,2405) | 2,995 (1,5617) | 1,320 (-3,703; 6,344) 0,6065 | 0,16 [-0,492; 0,812] |
| Placebo | 12/12 | 49,641 (12,8600) | 1,674 (2,5442) | | |

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------|--|-----------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels multipler Imputation. Für jeden imputierten Datensatz wurde ein ANCOVA-Modell zu jeder Visite erstellt. Für die ANCOVA-Modelle wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Die in der Tabelle angegebenen LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des SF-36: PCS

In Woche 26 konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung bezüglich des SF-36 (PCS) (LS-MW (SE): 6,176 (1,3870)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, war das Ausmaß der Verbesserung im selben Beobachtungszeitraum geringer (LS-MW (SE): 3,861 (2,2596)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: 2,315 (-2,135; 6,765); p = 0,3079).

Veränderung des SF-36: MCS

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline sowohl bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms (LS-MW (SE): 2,995 (1,5617)), als auch bei denjenigen Patienten, die Placebo erhielten (LS-MW (SE): 1,674 (2,5442)), ein Anstieg des MCS beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: 1,320 (-3,703; 6,344); p = 0,6065).

Verbesserung des 36-Item Short Form Survey

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt “Verbesserung des SF-36“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des SF-36: PCS | | | | |
| Palopegteriparatid | 9/39 (23,1) | 3,2300 [0,3603; 28,9526] | 2,7422 [0,3717; 20,2316] | 0,1431 [-0,0628; 0,3490] |
| Placebo | 1/12 (8,3) | | 0,2827 | |
| Verbesserung des SF-36: MCS | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 2,4851 [0,4590; 13,4548] | 1,9746 [0,5123; 7,6103] | 0,1601 [-0,0948; 0,4150] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,2897 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Verbesserung des SF-36: PCS

Der Anteil der Patienten in der Studie PaTHway, die eine Verbesserung des PCS um ≥ 10 Punkte aufwiesen, betrug im Palopegteriparatid-Arm 23,1 % und 8,3 % im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,7422 [0,3717; 20,2316]; p = 0,2827).

Verbesserung des SF-36: MCS

In Woche 26 der Studie PaTHway erreichten 30,8 % der Patienten des Palopegteriparatid-Arms und 16,7 % der Patienten des Placebo-Arms eine Verbesserung des MCS um ≥ 10 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,9746 [0,5123; 7,6103]; p = 0,2897).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.3 Patient Global Impression of Severity – Impact

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des PGIS – Impact

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>Der PGIS ist ein universelles Instrument zur Beurteilung der patientenindividuellen Gesamtsituation aus Sicht des Patienten. Der PGIS ist untergliedert in den PGIS – Symptom und den PGIS – Impact. Dabei besteht der PGIS – Impact aus fünf Fragen, die sich auf die Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus auf die allgemeine Funktionsfähigkeit und das Wohlbefinden des Patienten (Lebensqualität, physische Funktion, Alltagsfunktionen, soziale Funktion und emotionales Wohlbefinden) beziehen. Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Impact basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „gar nicht“, „ein wenig“, „moderat“, „sehr“ und „extrem“ beinhaltet.</p> <p>Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. Die so berechneten Werte werden im Anschluss mittels linearer Transformation in Werte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt. Hierbei repräsentieren höhere Werte des Scores eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <p>Die Erhebung des PGIS erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie).</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PGIS – Impact (Lebensqualität) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des PGIS – Impact (Alltagsfunktion) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des PGIS – Impact (emotionales Wohlbefinden) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des PGIS – Impact (physische Funktion) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen • Veränderung des PGIS – Impact (soziale Funktion) über 26 Wochen in den Behandlungsarmen |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <p data-bbox="368 282 647 309"><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul data-bbox="368 320 1394 663" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 320 1394 376">• Unterschied im PGIS – Impact (Lebensqualität) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <li data-bbox="368 387 1394 443">• Unterschied im PGIS – Impact (Alltagsfunktion) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <li data-bbox="368 454 1394 510">• Unterschied im PGIS – Impact (emotionales Wohlbefinden) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <li data-bbox="368 521 1394 577">• Unterschied im PGIS – Impact (physische Funktion) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <li data-bbox="368 589 1394 663">• Unterschied im PGIS – Impact (soziale Funktion) in Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen <p data-bbox="368 674 600 701"><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul data-bbox="368 712 1394 1055" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 712 1394 768">• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Impact (Lebensqualität) in Woche 26 um 15 Punkte <li data-bbox="368 779 1394 835">• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Impact (Alltagsfunktion) in Woche 26 um 15 Punkte <li data-bbox="368 846 1394 902">• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Impact (emotionales Wohlbefinden) in Woche 26 um 15 Punkte <li data-bbox="368 913 1394 969">• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Impact (physische Funktion) in Woche 26 um 15 Punkte <li data-bbox="368 981 1394 1055">• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIS – Impact (soziale Funktion) in Woche 26 um 15 Punkte <p data-bbox="368 1066 624 1093">Statistische Methoden</p> <p data-bbox="368 1104 1190 1131"><u>Veränderung des PGIS – Impact über 26 Wochen in den Behandlungsarmen</u></p> <ul data-bbox="368 1142 1394 1283" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1142 1026 1169">• Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population <li data-bbox="368 1180 1394 1236">• Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind <li data-bbox="368 1247 831 1274">• MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p data-bbox="368 1285 647 1312"><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul data-bbox="368 1323 1394 1547" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1323 1026 1350">• Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population <li data-bbox="368 1361 1394 1417">• Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind <li data-bbox="368 1429 1007 1456">• MW (SD) und LS-MW (SE) im Vergleich zu Baseline <li data-bbox="368 1467 1394 1547">• LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p data-bbox="368 1559 600 1585"><u>Dichotome Analysen</u></p> <ul data-bbox="368 1597 1286 1704" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1597 1026 1624">• Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population <li data-bbox="368 1635 839 1662">• Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) <li data-bbox="368 1673 1286 1704">• OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIS – Impact“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGIS – Impact“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Der Endpunkt „PGIS – Impact“ wurde patientenberichtet anhand eines validierten Fragebogens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben des CSP und SAP ausgewertet und transparent im CSR dargestellt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGIS – Impact“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PGIS – Impact“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Patient Global Impression of Severity – Impact

Tabelle 4-76: Anzahl und MW (SD) der Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „PGIS – Impact“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Zeitpunkt | Palopegteriparatid N ^a = 39 | | Placebo N ^a = 12 | |
|--|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c | n ^b /N (%) | MW (SD) ^c |
| Veränderung des PGIS – Impact: Lebensqualität | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 47,4 (30,78) | 12/12 (100,0) | 47,9 (40,53) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 30,0 (25,58) | 9/12 (75,0) | 44,4 (34,86) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 26,4 (20,06) | 10/12 (83,3) | 37,5 (29,46) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 26,4 (17,62) | 12/12 (100,0) | 39,6 (31,00) |
| Veränderung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 42,3 (27,60) | 12/12 (100,0) | 45,8 (38,19) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 22,9 (22,99) | 9/12 (75,0) | 41,7 (35,36) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 20,7 (18,67) | 10/12 (83,3) | 37,5 (29,46) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 20,9 (19,11) | 12/12 (100,0) | 29,2 (31,68) |
| Veränderung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 42,3 (30,43) | 12/12 (100,0) | 45,8 (41,06) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 24,3 (24,62) | 9/12 (75,0) | 41,7 (30,62) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 23,6 (18,13) | 10/12 (83,3) | 32,5 (33,44) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 22,3 (22,66) | 12/12 (100,0) | 31,3 (30,39) |
| Veränderung des PGIS – Impact: physische Funktion | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 42,9 (29,22) | 12/12 (100,0) | 47,9 (36,08) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 27,9 (24,83) | 9/12 (75,0) | 50,0 (30,62) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 30,0 (22,52) | 10/12 (83,3) | 40,0 (29,34) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 26,4 (22,01) | 12/12 (100,0) | 35,4 (29,11) |
| Veränderung des PGIS – Impact: soziale Funktion | | | | |
| Baseline | 39/39 (100,0) | 31,4 (27,34) | 12/12 (100,0) | 33,3 (35,89) |
| Woche 10 | 35/39 (89,7) | 18,6 (22,15) | 9/12 (75,0) | 30,6 (37,03) |
| Woche 20 | 35/39 (89,7) | 17,9 (17,75) | 10/12 (83,3) | 25,0 (28,87) |
| Woche 26 | 37/39 (94,9) | 20,3 (21,92) | 12/12 (100,0) | 22,9 (32,78) |
| a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | | | | |

Die Mittelwerte des PGIS – Impact, inklusive SD, im Studienverlauf der Studie PaTHway sind nachfolgend in Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-29 grafisch dargestellt.

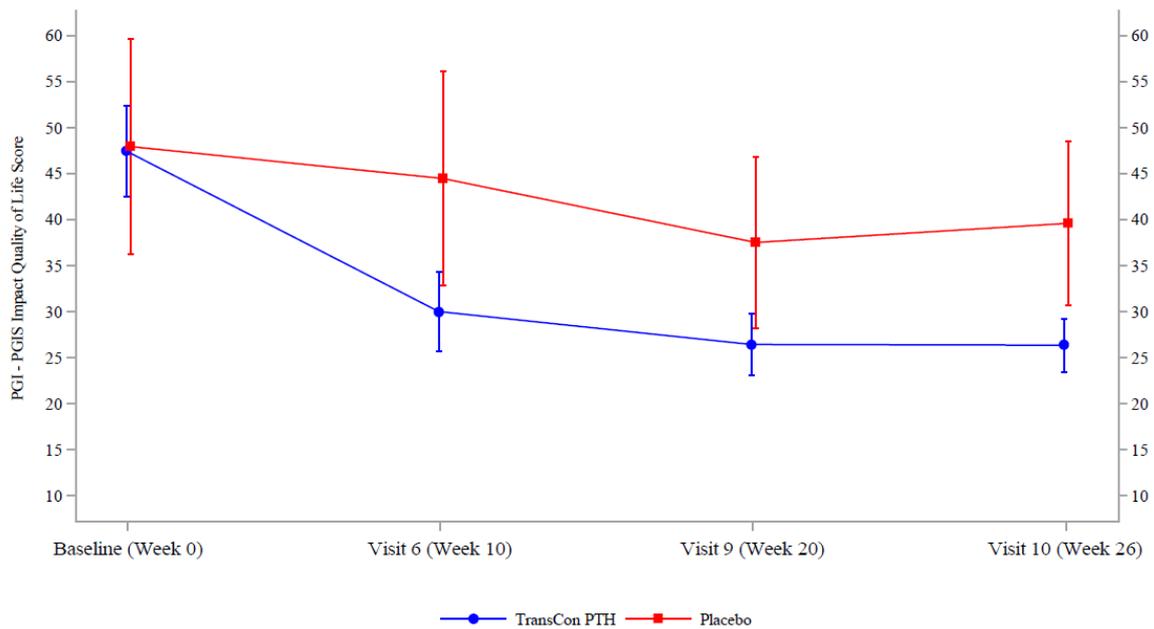


Abbildung 4-25: Veränderung des PGIS – Impact (Lebensqualität) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

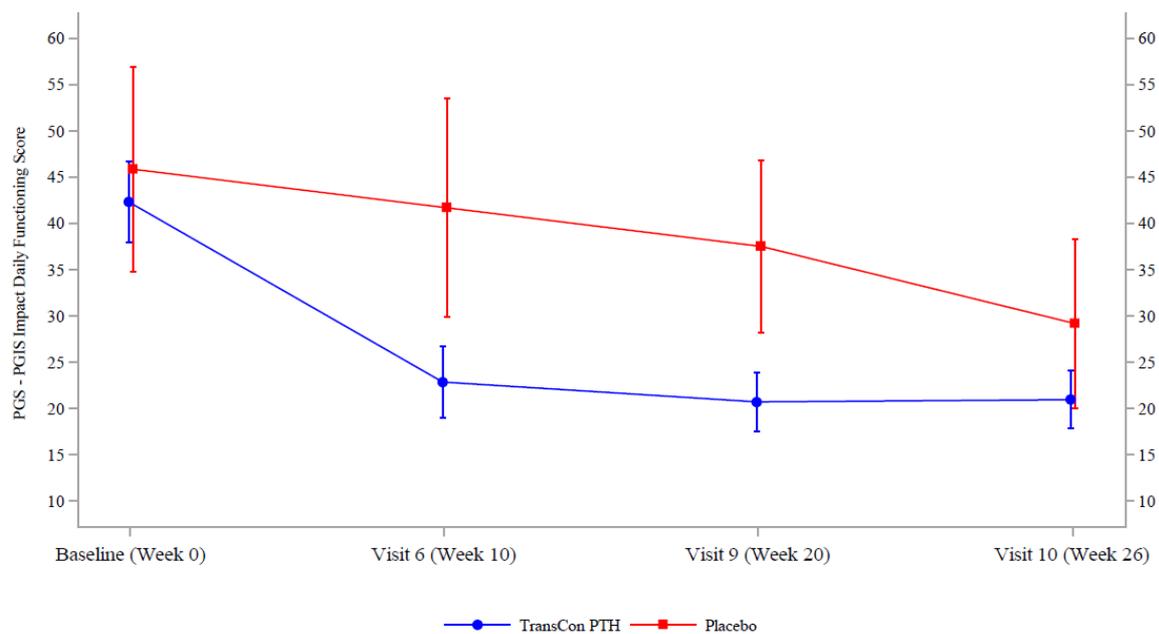


Abbildung 4-26: Veränderung des PGIS – Impact (Alltagsfunktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

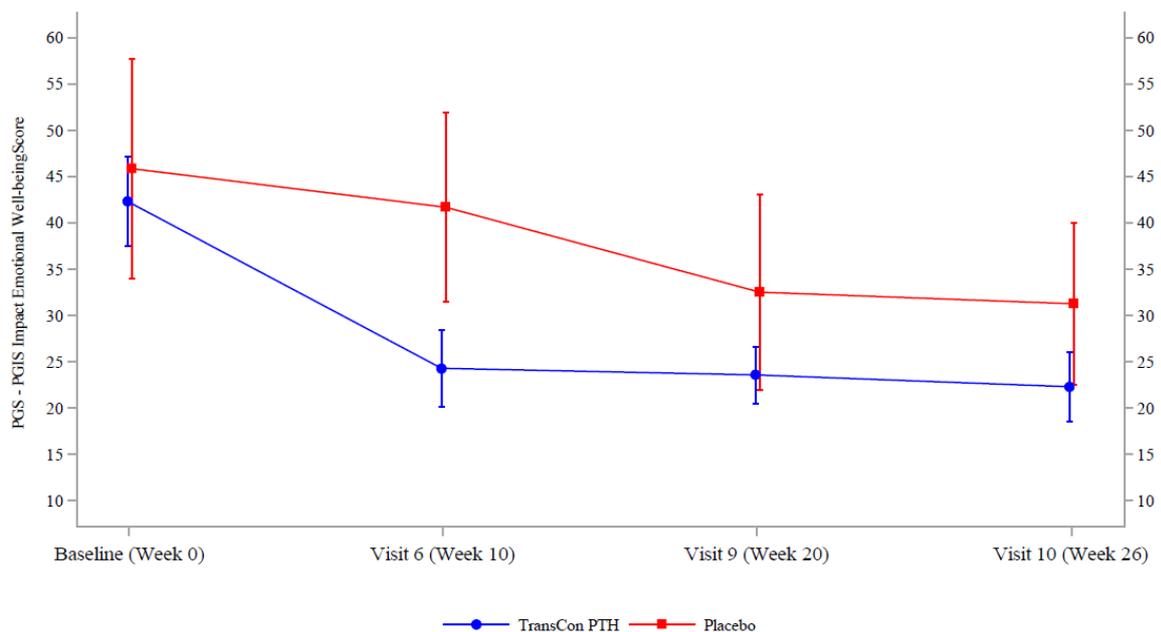


Abbildung 4-27: Veränderung des PGIS – Impact (emotionales Wohlbefinden) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

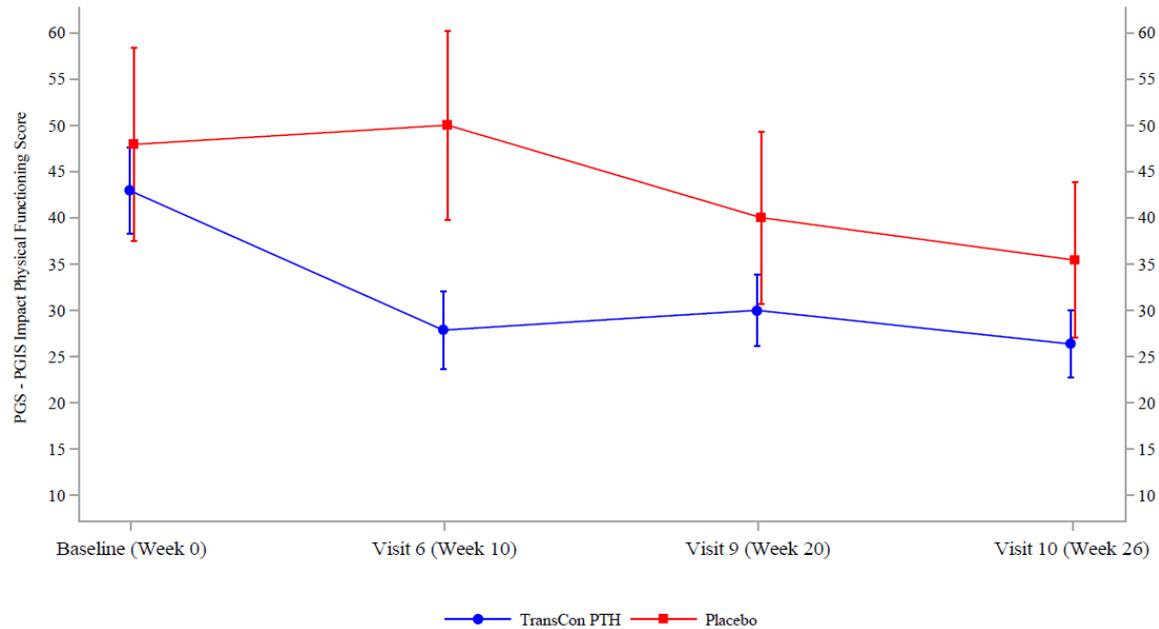


Abbildung 4-28: Veränderung des PGIS – Impact (physische Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

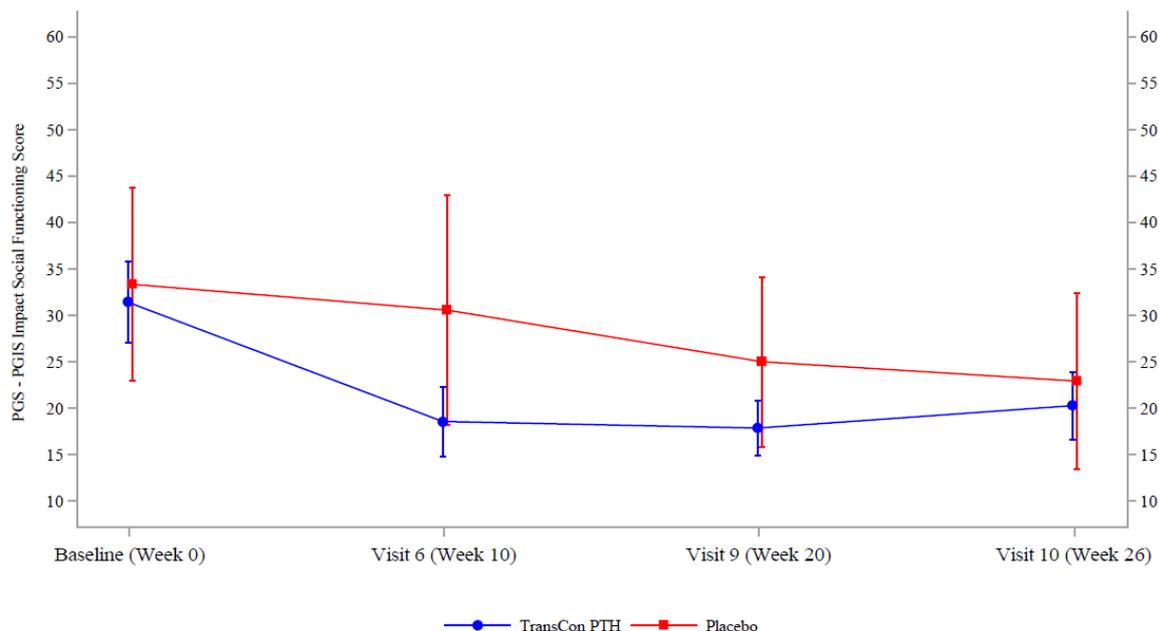


Abbildung 4-29: Veränderung des PGIS – Impact (soziale Funktion) im Studienverlauf (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid; TransCon PTH) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

Quelle: [46]

In Tabelle 4-76 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des PGIS – Impact über die Studiendauer der Studie PaTHway dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen mindestens 75 %.

Innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Skalen des PGIS – Impact. Die stärkste Verbesserung trat hierbei zu Studienbeginn auf.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des PGIS – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des PGIS – Impact: Lebensqualität | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 47,4 (30,78) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 47,9 (40,53) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 26,4 (17,62) | -21,4 (4,05) | -11,8 [-25,1; 1,4] 0,0791 | -0,35 [-1,003; 0,307] |
| Placebo | 12/12 | 39,6 (31,00) | -9,6 (6,53) | | |
| Veränderung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 42,3 (27,60) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 45,8 (38,19) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 20,9 (19,11) | -22,6 (3,90) | -5,3 [-18,0; 7,4] 0,4077 | -0,12 [-0,769; 0,534] |
| Placebo | 12/12 | 29,2 (31,68) | -17,3 (6,24) | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|--|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| Veränderung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 42,3 (30,43) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 45,8 (41,06) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 22,3 (22,66) | -19,3 (4,15) | -8,0 [-21,6; 5,7] 0,2459 | -0,21 [-0,864; 0,441] |
| Placebo | 12/12 | 31,3 (30,39) | -11,3 (6,70) | | |
| Veränderung des PGIS – Impact: physische Funktion | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 42,9 (29,22) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 47,9 (36,08) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 26,4 (22,01) | -17,7 (4,26) | -5,7 [-19,6; 8,1] 0,4085 | -0,09 [-0,740; 0,563] |
| Placebo | 12/12 | 35,4 (29,11) | -12,0 (6,79) | | |
| Veränderung des PGIS – Impact: soziale Funktion | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| Palopegteriparatid | 39/39 | 31,4 (27,34) | - | - | - |
| Placebo | 12/12 | 33,3 (35,89) | - | | |
| Woche 26 | | | | | |
| Palopegteriparatid | 37/39 | 20,3 (21,92) | -12,7 (3,91) | -1,5 [-14,3; 11,4] 0,8207 | -0,05 [-0,698; 0,605] |
| Placebo | 12/12 | 22,9 (32,78) | -11,2 (6,32) | | |

| Woche Behandlung | n ^a /N ^b | MW(SD) | Veränderung von Baseline | Palopegteriparatid vs. Placebo | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------|--|-----------------------|
| | | | LS-MW ^c (SE) | LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert | Hedges'g [95 %-KI] |
| <p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Für die ANCOVA-Modelle wurde die Behandlung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus als feste Effekte, sowie der Baselinewert zum jeweiligen Endpunkt als Kovariate verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | | |

Veränderung des PGIS – Impact: Lebensqualität

In Woche 26 konnte bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung bezüglich des PGIS – Impact (Lebensqualität) (LS-MW (SE): -21,4 (4,05)) beobachtet werden. Für Patienten, die Placebo erhielten, war das Ausmaß der Verbesserung im selben Beobachtungszeitraum geringer (LS-MW (SE): -9,6 (6,53)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -11,8 [-25,1; 1,4]; p = 0,0791).

Veränderung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion

In Bezug auf die Alltagsfunktion zeigte sich in der Studie PaTHway für Patienten des Palopegteriparatid-Arms eine Verringerung des Scores in Woche 26 im Vergleich zu Baseline (LS-MW (SE): -22,6 (3,90)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte ebenfalls eine Verringerung des Scores der Alltagsfunktion beobachtet werden (LS-MW (SE): -17,3 (6,24)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -5,3 [-18,0; 7,4]; p = 0,4077).

Veränderung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline sowohl bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms (LS-MW (SE): -19,3 (4,15)), als auch bei denjenigen Patienten, die Placebo erhielten (LS-MW (SE): -11,3 (6,70)), eine Verringerung des Scores des emotionalen Wohlbefindens beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -8,0 [-21,6; 5,7]; p = 0,2459).

Veränderung des PGIS – Impact: physische Funktion

In der Studie PaTHway konnte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline sowohl bei Patienten des Palopegteriparatid-Arms (LS-MW (SE): -17,7 (4,26)), als auch bei denjenigen Patienten, die Placebo erhielten (LS-MW (SE): -12,0 (6,79)), eine Verringerung des Scores der physischen Funktion beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -5,7 [-19,6; 8,1]; p = 0,4085).

Veränderung des PGIS – Impact: soziale Funktion

In Bezug auf die soziale Funktion zeigte sich in der Studie PaTHway für Patienten des Palopegteriparatid-Arms eine Verringerung des Scores in Woche 26 im Vergleich zu Baseline (LS-MW (SE): -12,7 (3,91)). Bei Patienten, die Placebo erhielten, konnte ebenfalls eine Verringerung des Scores beobachtet werden (LS-MW (SE): -11,2 (6,32)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -1,5 [-14,3; 11,4]; $p=0,8207$).

Verbesserung des Patient Global Impression of Severity – Impact

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des PGIS – Impact“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis in Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|--|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Verbesserung des PGIS – Impact: Lebensqualität | | | | |
| Palopegteriparatid | 23/39 (59,0) | 3,2526 [0,8019; 13,1926] | 1,8447 [0,7926; 4,2935] | 0,2775 [-0,0258; 0,5808] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,0974 | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 21/39 (53,8) | 1,2634 [0,3367; 4,7399] | 1,1152 [0,5869; 2,1192] | 0,0568 [-0,2639; 0,3775] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | | 0,7345 | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden | | | | |
| Palopegteriparatid | 20/39 (51,3) | 1,6964 [0,4390; 6,5550] | 1,3047 [0,6289; 2,7067] | 0,1251 [-0,1882; 0,4385] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,4520 | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: physische Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 17/39 (43,6) | 1,1853 [0,3102; 4,5287] | 1,0984 [0,5141; 2,3469] | 0,0404 [-0,2758; 0,3566] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,8080 | |
| Verbesserung des PGIS – Impact: soziale Funktion | | | | |
| Palopegteriparatid | 15/39 (38,5) | 1,3388 [0,3349; 5,3522] | 1,2012 [0,4882; 2,9553] | 0,0661 [-0,2399; 0,3721] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,6858 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR > 1, OR > 1 und RD > 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

Verbesserung des PGIS – Impact: Lebensqualität

In Woche 26 wiesen 59,0 % der Patienten im Palopegteriparatid und 33,3 % der Patienten im Placebo-Arm eine Verbesserung der Lebensqualität anhand des PGIS – Impact um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,8447 [0,7926; 4,2935]; $p=0,0974$).

Verbesserung des PGIS – Impact: Alltagsfunktion

Eine Verbesserung bezüglich der Alltagsfunktion um ≥ 15 Punkte zeigte sich bei 53,8 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm sowie bei 50,0 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,1152 [0,5869; 2,1192]; $p = 0,7345$).

Verbesserung des PGIS – Impact: emotionales Wohlbefinden

In Woche 26 wiesen 51,3 % der Patienten im Palopegteriparatid und 41,7 % der Patienten im Placebo-Arm eine Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens anhand des PGIS – Impact um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,3047 [0,6289; 2,7067]; $p = 0,4520$).

Verbesserung des PGIS – Impact: physische Funktion

Eine Verbesserung bezüglich der physischen Funktion um ≥ 15 Punkte zeigte sich bei 43,6 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm sowie bei 41,7 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0984 [0,5141; 2,3469]; $p = 0,8080$).

Verbesserung des PGIS – Impact: soziale Funktion

In Woche 26 wiesen 38,5 % der Patienten im Palopegteriparatid und 33,3 % der Patienten im Placebo-Arm eine Verbesserung der sozialen Funktion anhand des PGIS – Impact um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,2012 [0,4882; 2,9553]; $p = 0,6858$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung der UE

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PaTHway | <p>Erhebung</p> <p>In der Studie PaTHway war ein UE als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einem Studienteilnehmer auftrat, dem mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments verabreicht wurde, unabhängig davon, ob das UE dabei in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand oder nicht. Als UE wurde dabei jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede Krankheit gewertet, das/die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Studienmedikaments auftrat. Sämtliche UE, einschließlich SUE, die vom Prüfarzt beobachtet oder vom Studienteilnehmer gemeldet wurden, wurden dokumentiert. Dabei wurden die UE durch den Prüfarzt gemäß MedDRA (Version 24.1) nach SOC und PT kodiert.</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmer in die Studie bis einschließlich Woche 26 (Ende der RCT-Phase) oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs. Zwei Wochen (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Nachbeobachtung der Studienteilnehmer, um UE zu bewerten, die zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite andauerten und UE zu identifizieren, die innerhalb dieses Zeitraums auftraten</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der Safety-Population. Die Safety-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <p><u>Übersicht der UE bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UE (gesamt) SUE UE, differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten <p><u>UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Übersicht der UE bis Woche 26 <ul style="list-style-type: none"> UE (Gesamt) SUE UE, differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten <p><u>Detaildarstellung der UE bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv) UE, die zum Tod führten (deskriptiv) |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <u>UE von besonderem Interesse bis Woche 26</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (gesamt) • UE von besonderem Interesse, differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Safety-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PaTHway ^a | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Die Bewertung des Verzerrungspotential erfolgt ausschließlich für die RCT-Phase der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10-17, 19] | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie PaTHway wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „UE“ wurde ebenfalls als niedrig eingestuft.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfartz und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation über die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet. Das Auftreten von UE wurde nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 24.1) zusammengefasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erhebungen und Analysen der Studienergebnisse sind in den Studiendokumenten der Studie PaTHway konsistent beschrieben und die Daten transparent dargestellt worden. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes „UE“ als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.4.1.1 Übersicht der unerwünschten Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--------------------------|---|---|---|-------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE (gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 31/39 (79,5) | 0,1482 [0,0079; 2,7663] | 0,7949 [0,6777; 0,9323] | -0,2051 [-0,3319; -0,0784] |
| Placebo | 12/12 (100,0) | 0,0907 | | |
| SUE | | | | |
| Palopegteriparatid | 3/39 (7,7) | 2,3973 [0,1156; 49,7161] | 2,2750 [0,1256; 41,1963] | 0,0769 [-0,0067; 0,1606] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,3268 | | |
| UE (mild; Grad 1) | | | | |
| Palopegteriparatid | 19/39 (48,7) | 0,6786 [0,1834; 2,5103] | 0,8352 [0,4693; 1,4864] | -0,0962 [-0,4162; 0,2239] |
| Placebo | 7/12 (58,3) | 0,5640 | | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE (moderat; Grad 2) | | | | |
| Palopegteriparatid | 11/39 (28,2) | 0,5500 [0,1436; 2,1067] | 0,6769 [0,2934; 1,5617] | -0,1346 [-0,4473; 0,1780] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,3842 | |
| UE (schwer; ≥ Grad 3) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,5791 | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,5791 | |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,5791 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

UE (gesamt)

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 79,5 % der Studienteilnehmer im Palopegteriparatid-Arm und bei 100,0 % der Studienteilnehmer im Placebo-Arm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,7949 [0,6777; 0,9323]; p = 0,0907).

SUE

Bei 7,7 % der Patienten des Palopegteriparatid-Arms trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway ein SUE auf. Bei Patienten des Placebo-Arms trat kein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,2750 [0,1256; 41,1963]; $p = 0,3268$).

Milde UE

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 48,7 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und 58,3 % der Patienten im Placebo-Arm ein mildes UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,8352 [0,4693; 1,4864]; $p = 0,5640$).

Moderate UE

Ein moderates UE trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway bei 28,2 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und bei 41,7 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,6769 [0,2934; 1,5617]; $p = 0,3842$).

Schwere UE

Bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway ein schweres UE auf. Dieses führte zum Tod und somit ebenfalls zum Therapieabbruch, stand jedoch in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation. Im Placebo-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Innerhalb des Placebo-Arms trat kein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

UE, die zum Tod führten

Ein UE, das zum Tod führte, trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms auf. Dieses Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation. Im Placebo-Arm trat kein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.1.2 Übersicht der unerwünschten Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--------------------------|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE (gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 31/39 (79,5) | 1,2917 [0,2824; 5,9078] | 1,0598 [0,7368; 1,5244] | 0,0449 [-0,2310; 0,3207] |
| Placebo | 9/12 (75,0) | | 0,7435 | |
| SUE | | | | |
| Palopegteriparatid | 2/39 (5,1) | 1,6667 [0,0748; 37,1116] | 1,6250 [0,0833; 31,7121] | 0,0513 [-0,0179; 0,1205] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,4281 | |
| UE (mild; Grad 1) | | | | |
| Palopegteriparatid | 20/39 (51,3) | 0,7519 [0,2032; 2,7815] | 0,8791 [0,4983; 1,5509] | -0,0705 [-0,3905; 0,2495] |
| Placebo | 7/12 (58,3) | | 0,6718 | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE (moderat; Grad 2) | | | | |
| Palopegteriparatid | 10/39 (25,6) | 1,7241 [0,3214; 9,2484] | 1,5385 [0,3896; 6,0751] | 0,0897 [-0,1617; 0,3412] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | 0,5257 | | |
| UE (schwer; ≥ Grad 3) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

UE (gesamt)

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 79,5 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und bei 75,0 % der Patienten im Placebo-Arm ein nicht erkrankungsbezogenes UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0598 [0,7368; 1,5244]; $p = 0,7435$).

SUE

Bei 5,1 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm trat ein nicht erkrankungsbezogenes SUE auf. Innerhalb des Placebo-Arm trat kein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,6250 [0,0833; 31,7121]; $p = 0,4281$).

Milde UE

Ein nicht erkrankungsbezogenes mildes UE trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway bei 51,3 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und 58,3 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,8791 [0,4983; 1,5509]; $p = 0,6718$).

Moderate UE

Innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 25,6 % der Patienten im Palopegteriparatid-Arm und bei 16,7 % der Patienten im Placebo-Arm ein nicht erkrankungsbezogenes moderates UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,5385 [0,3896; 6,0751]; $p = 0,5257$).

Schwere UE

Bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway ein nicht erkrankungsbezogenes schweres UE auf. Dieses schwere UE führte zum Tod und somit ebenfalls zum Therapieabbruch. Im Placebo-Arm trat kein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms ein nicht erkrankungsbezogenes UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Innerhalb des Placebo-Arms trat kein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

UE, die zum Tod führten

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei einem Patienten (2,6 %) des Palopegteriparatid-Arms und bei 0,0 % der Patienten im Placebo-Arm ein nicht erkrankungsbezogenes UE auf, das zum Tod führte. Dieses Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9750 [0,0422; 22,5003]; $p = 0,5791$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.1.3 Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der UE nach SOC und PT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Jegliche UE

UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | |
| Palopegteriparatid | 20/39 (51,3) | 1,4737 [0,3984; 5,4518] | 1,2308 [0,5896; 2,5694] | 0,0962 [-0,2239; 0,4162] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,5640 | |
| PT: Reaktion an der Injektionsstelle | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 11,3636 [0,6223; 207,4958] | 8,1250 [0,5160; 127,9347] | 0,3077 [0,1628; 0,4525] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,0296 | |
| PT: Fatigue | | | | |
| Palopegteriparatid | 6/39 (15,4) | 0,3636 [0,0826; 1,6011] | 0,4615 [0,1556; 1,3689] | -0,1795 [-0,4692; 0,1103] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,1751 | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| Palopegteriparatid | 15/39 (38,5) | 1,2500 [0,3200; 4,8830] | 1,1538 [0,4723; 2,8188] | 0,0513 [-0,2560; 0,3586] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,7504 | |
| PT: Kopfschmerzen | | | | |
| Palopegteriparatid | 9/39 (23,1) | 1,5000 [0,2765; 8,1380] | 1,3846 [0,3453; 5,5527] | 0,0641 [-0,1848; 0,3130] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,6402 | |
| PT: Parästhesie^f | | | | |
| Palopegteriparatid | 5/39 (12,8) | 0,4412 [0,0883; 2,2047] | 0,5128 [0,1430; 1,8385] | -0,1218 [-0,3883; 0,1447] |
| Placebo | 3/12 (25,0) | | 0,3151 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 0,6222 [0,1639; 2,3620] | 0,7385 [0,3258; 1,6740] | -0,1090 [-0,4233; 0,2053] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,4881 | |
| PT: Übelkeit | | | | |
| Palopegteriparatid | 5/39 (12,8) | 0,7353 [0,1234; 4,3820] | 0,7692 [0,1705; 3,4709] | -0,0385 [-0,2740; 0,1971] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,7374 | |
| PT: Diarrhöe | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 1,2571 [0,1268; 12,4595] | 1,2308 [0,1517; 9,9867] | 0,0192 [-0,1639; 0,2023] |
| Placebo | 1/12 (8,3) | | 0,8462 | |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 9/39 (23,1) | 0,3000 [0,0774; 1,1627] | 0,4615 [0,2063; 1,0326] | -0,2692 [-0,5815; 0,0430] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | | 0,0763 | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|---|---|---|-------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| PT: Hypokalzämie^f | | | | |
| Palopegteriparatid | 5/39 (12,8) | 0,1471 [0,0338; 0,6398] | 0,2564 [0,0948; 0,6935] | -0,3718 [-0,6735; -0,0701] |
| Placebo | 6/12 (50,0) | 0,0067 | | |
| PT: Hyperkalzämie | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 3,1690 [0,1590; 63,1446] | 2,9250 [0,1685; 50,7670] | 0,1026 [0,0073; 0,1978] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,2525 | | |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 11/39 (28,2) | 0,7857 [0,1961; 3,1487] | 0,8462 [0,3292; 2,1746] | -0,0513 [-0,3531; 0,2505] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | 0,7357 | | |
| PT: Muskelspasmen^f | | | | |
| Palopegteriparatid | 5/39 (12,8) | 1,6176 [0,1701; 15,3801] | 1,5385 [0,1986; 11,9175] | 0,0449 [-0,1434; 0,2332] |
| Placebo | 1/12 (8,3) | 0,6761 | | |
| PT: Arthralgie | | | | |
| Palopegteriparatid | 2/39 (5,1) | 0,2703 [0,0337; 2,1649] | 0,3077 [0,0484; 1,9570] | -0,1154 [-0,3373; 0,1065] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | 0,1980 | | |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 11/39 (28,2) | 10,0877 [0,5504; 184,8908] | 7,4750 [0,4724; 118,2713] | 0,2821 [0,1408; 0,4233] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,0397 | | |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | |
| Palopegteriparatid | 9/39 (23,1) | 7,7869 [0,4204; 144,2342] | 6,1750 [0,3853; 98,9515] | 0,2308 [0,0985; 0,3630] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,0694 | | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | |
| Palopegteriparatid | 6/39 (15,4) | 4,8507 [0,2542; 92,5745] | 4,2250 [0,2550; 70,0057] | 0,1538 [0,0406; 0,2671] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,1521 | |
| SOC: Gefäßerkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 0,5714 [0,0910; 3,5877] | 0,6154 [0,1281; 2,9557] | -0,0641 [-0,2955; 0,1673] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,5507 | |
| PT: Hypertonie | | | | |
| Palopegteriparatid | 3/39 (7,7) | 0,4167 [0,0610; 2,8463] | 0,4615 [0,0870; 2,4471] | -0,0897 [-0,3166; 0,1371] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,3654 | |
| SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 1,2571 [0,1268; 12,4595] | 1,2308 [0,1517; 9,9867] | 0,0192 [-0,1639; 0,2023] |
| Placebo | 1/12 (8,3) | | 0,8462 | |
| SOC: Herzerkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 3,1690 [0,1590; 63,1446] | 2,9250 [0,1685; 50,7670] | 0,1026 [0,0073; 0,1978] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,2525 | |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 4/39 (10,3) | 3,1690 [0,1590; 63,1446] | 2,9250 [0,1685; 50,7670] | 0,1026 [0,0073; 0,1978] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,2525 | |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,1316 [0,0108; 1,6021] | 0,1538 [0,0152; 1,5524] | -0,1410 [-0,3576; 0,0756] |
| Placebo | 2/12 (16,7) | | 0,0722 | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Die folgende PT wurden als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert: „Hypokalzämie“, „Parästhesie“, „Muskelspasmen“ und „Hypoparathyreoidismus“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-83 sind die Ergebnisse für UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, dargestellt. In der 26-wöchigen Studie PaTHway zeigte sich für die meisten UE nach SOC und PT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben:

PT: Reaktion an der Injektionsstelle

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 30,8 % der Patienten, die Palopegteriparatid erhielten, und bei 0,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, ein UE innerhalb des PT „Reaktion an der Injektionsstelle“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 8,1250 [0,5160; 127,9347]; p = 0,0296).

PT: Hypokalzämie

Bei 12,8 % der Patienten des Palopegteriparatid-Arms und bei 50,0 % der Patienten des Placebo-Arms trat ein UE innerhalb des PT „Hypokalzämie“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 0,2564 [0,0948; 0,6935]; p = 0,0067).

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Ein UE innerhalb des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway bei 28,2 % der Patienten, die Palopegteriparatid erhielten auf. Innerhalb des Placebo-Arms trat kein UE, des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 7,4750 [0,4724; 118,2713]; p = 0,0397).

UE, die bei ≥ 1 % und mindestens zehn Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, bei ≥ 1 % und mindestens zehn Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | |
| Palopegteriparatid | 20/39 (51,3) | 1,4737 [0,3984; 5,4518] | 1,2308 [0,5896; 2,5694] | 0,0962 [-0,2239; 0,4162] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,5640 | |
| PT: Reaktion an der Injektionsstelle | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 11,3636 [0,6223; 207,4958] | 8,1250 [0,5160; 127,9347] | 0,3077 [0,1628; 0,4525] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,0296 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| Palopegteriparatid | 15/39 (38,5) | 1,2500 [0,3200; 4,8830] | 1,1538 [0,4723; 2,8188] | 0,0513 [-0,2560; 0,3586] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,7504 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | |
| Palopegteriparatid | 12/39 (30,8) | 0,6222 [0,1639; 2,3620] | 0,7385 [0,3258; 1,6740] | -0,1090 [-0,4233; 0,2053] |
| Placebo | 5/12 (41,7) | | 0,4881 | |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 11/39 (28,2) | 0,7857 [0,1961; 3,1487] | 0,8462 [0,3292; 2,1746] | -0,0513 [-0,3531; 0,2505] |
| Placebo | 4/12 (33,3) | | 0,7357 | |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | |
| Palopegteriparatid | 11/39 (28,2) | 10,0877 [0,5504; 184,8908] | 7,4750 [0,4724; 118,2713] | 0,2821 [0,1408; 0,4233] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,0397 | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b;c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse für UE, die bei ≥ 1 % und mindestens zehn Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, dargestellt. In der 26-wöchigen Studie PaTHway zeigte sich für die meisten UE nach SOC und PT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben:

PT: Reaktion an der Injektionsstelle

In der 26-wöchigen Studie PaTHway trat bei 30,8 % der Patienten, die Palopegteriparatid erhielten ein UE innerhalb des PT „Reaktion an der Injektionsstelle“ auf. Bei Patienten, die Placebo erhielten, trat kein UE innerhalb des PT „Reaktion an der Injektionsstelle“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 8,1250 [0,5160; 127,9347]; p = 0,0296).

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Ein UE innerhalb des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ trat innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway bei 28,2 % der Patienten, die Palopegteriparatid erhielten, auf. Innerhalb des Placebo-Arms trat kein UE auf, des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Palopegteriparatid (RR [95 %-KI]: 7,4750 [0,4724; 118,2713]; p = 0,0397).

SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt. | | | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46, 95]</p> | | | | |

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse für SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten dargestellt. Es traten keine SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE, bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt. | | | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse für schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind dargestellt. Es traten keine schweren UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm ^a | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^b (%) |
|--|---|
| SOC: Herzerkrankungen | |
| PT: Herzstillstand | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) |
| Placebo | 0/12 (0,0) |
| a: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. b: Anzahl der Patienten in der Safety-Population Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | |

In Tabelle 4-87 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv für beide Behandlungsarme dargestellt. Innerhalb der Studie PaTHway trat ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Hierbei handelte es sich um einen Herzstillstand, der bei einem Studienteilnehmer des Palopegteriparatid-Arms eintrat. Das Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation.

UE, die zum Tod führten

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Tod führten“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm ^a | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^b (%) |
|--|---|
| Herzerkrankungen | |
| Herzstillstand | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) |
| Placebo | 0/12 (0,0) |
| a: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. b: Anzahl der Patienten in der Safety-Population Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46] | |

Innerhalb der Studie PaTHway trat ein UE auf, das zum Tod führte. Hierbei handelte es sich um einen Herzstillstand, der bei einem Studienteilnehmer des Palopegteriparatid-Arms eintrat. Das Ereignis stand in keinerlei Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.1.4 UE von besonderem Interesse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UE von besonderem Interesse (gesamt)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (gesamt)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|--|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE, von besonderem Interesse (gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 6/39 (15,4) | 4,8507 [0,2542; 92,5745] | 4,2250 [0,2550; 70,0057] | 0,1538 [0,0406; 0,2671] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,1521 | | |
| Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom | | | | |
| Palopegteriparatid | 2/39 (5,1) | 1,6667 [0,0748; 37,1116] | 1,6250 [0,0833; 31,7121] | 0,0513 [-0,0179; 0,1205] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,4281 | | |
| Palpitationen | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Schwindel orthostatisch | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Kopfschmerz | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Synkope | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Blutdruck orthostatisch erniedrigt | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-89 sind die Ergebnisse für die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse dargestellt. Innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad)***UE von besonderem Interesse (nicht schwer)***

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – nicht schwer“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| UE, von besonderem Interesse (nicht schwer; gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 6/39 (15,4) | 4,8507 [0,2542; 92,5745] | 4,2250 [0,2550; 70,0057] | 0,1538 [0,0406; 0,2671] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,1521 | | |
| Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 2/39 (5,1) | 1,6667 [0,0748; 37,1116] | 1,6250 [0,0833; 31,7121] | 0,0513 [-0,0179; 0,1205] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,4281 | | |
| Palpitationen (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Schwindel orthostatisch (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Kopfschmerz (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |
| Synkope (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | 0,5791 | | |

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|---|---|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e | RD [95 %-KI] ^d |
| Blutdruck orthostatisch erniedrigt (nicht schwer) | | | | |
| Palopegteriparatid | 1/39 (2,6) | 0,9740 [0,0373; 25,4640] | 0,9750 [0,0422; 22,5003] | 0,0256 [-0,0240; 0,0752] |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | 0,5791 | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse für die nicht schweren UE von besonderem Interesse dargestellt. Innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (schwer)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – schwer“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Palopegteriparatid) – Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist

| Behandlungsarm | Anteil an Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n/N ^a (%) | Palopegteriparatid vs. Placebo ^{b,c} | | |
|---|---|--|------------------------------|------------------------------|
| | | OR [95 %-KI] ^d | RR [95 %-KI] ^d | RD [95 %-KI] ^d |
| UE, von besonderem Interesse (schwer; gesamt) | | | | |
| Palopegteriparatid | 0/39 (0,0) | Es traten keine schweren UE, von besonderem Interesse auf. | | |
| Placebo | 0/12 (0,0) | | | |
| <p>a: Anzahl der Patienten in der Safety-Population. b: Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten eine Begleitmedikation mit einer konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus erhalten. c: Die Schätzung des RR < 1, OR < 1 und RD < 0 sprechen für Palopegteriparatid. d: Das OR, das RR und die RD, einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes, wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [46]</p> | | | | |

In Tabelle 4-91 sind die Ergebnisse für die schweren UE von besonderem Interesse dargestellt. Innerhalb der 26-wöchigen Studie PaTHway trat kein schweres UE von besonderem Interesse auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für das vorliegende Dossier erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie PaTHway. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der resultierenden Zielpopulation erfolgt keine Darstellung von Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator-b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator-d> |
|---|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-93 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator- b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator- d> |
|--|-------|------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| k.A.: keine Angabe. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien (RCT)

| Studie | Quelle |
|---|---|
| PaTHway ^a | CSP [10] SAP [11] CSR [12] ClinicalTrials.gov (NCT04701203) [14] EU-CTR (2020-003380-26) [13] <u>ICTRP Search Portal^b</u> : EUCTR2020-003380-26-HU [18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] Publikation Khan et al. (2022) [19] Statistische Nachberechnungen [46] |
| <p>a: Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palopegteriparatid gegenüber Placebo. Da keine Studien zu Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) identifiziert werden konnten erfolgt die supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway.</p> <p>b: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | |

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| TCP-304 (PaTHway) | ja | ja | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> abgeschlossen <u>Open Label Extensionsphase:</u> laufend | <u>Screening Periode:</u> bis zu 4 Wochen <u>Verblindete RCT-Phase:</u> 26 Wochen <u>Open Label Extensionsphase:</u> 156 Wochen <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 12. Januar 2022 (Ende der RCT-Phase) | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf 6 - 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <i>Placebo</i> Startdosis: äquivalent zu 18 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration äquivalent zu 6 - 60 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Die Dosis wird unter Berücksichtigung der Dosis der Studienmedikation innerhalb der RCT-Phase sowie der Einnahme von aktivem Vitamin D individuell anhand vordefinierter Kriterien bestimmt. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|----------------------------|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| TCP-305 (PaTHway Japan) | nein | ja | abgeschlossen | <u>Screening Periode:</u> bis zu 4 Wochen <u>Wirksamkeitsphase:</u> 26 Wochen <u>Extensionsphase:</u> 156 Wochen <u>Follow-up:</u> 2 Wochen nach der letzten Anwendung der Studienmedikation | <u>Open Label:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie mit anschließender, individuellen Dosistitration |
| TCP-306 (PaTHway China) | nein | nein ^b | laufend | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> 26 Wochen <u>Open Label Extensionsphase:</u> 156 Wochen | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf 6 - 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <i>Placebo</i> Startdosis: äquivalent zu 18 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration äquivalent zu 6 - 60 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> Die Dosis wird unter Berücksichtigung der Dosis der Studienmedikation innerhalb der RCT-Phase sowie der Einnahme von aktivem Vitamin D individuell anhand vordefinierter Kriterien bestimmt. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|---|---|--|
| TCP-201 (PaTH Forward) | nein | ja | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> abgeschlossen <u>Open Label Extensionsphase:</u> laufend | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> 4 Wochen <u>Open Label Extensionsphase:</u> 210 Wochen <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 06. März 2020 (Umfasst die RCT-Phase und 84 Wochen der Open Label Extensionsphase) | <u>Verblindete RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • 15 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie • 18 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie • 21 µg/Tag; s. c. + konventionelle Therapie <i>Placebo</i> äquivalent zu 15, 18 oder 21 µg Palopegteriparatid/Tag, s. c. + konventionelle Therapie <u>Open Label Extensionsphase:</u> <i>Palopegteriparatid^a</i> <ul style="list-style-type: none"> • bis Woche 14: Titration der Palopegteriparatid Dosis + Optimierung konventionellen Therapie • anschließend: individuelle Dosierung |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | |
| <p>a: Die Angaben der Dosis beziehen sich auf die Menge des Teriparatid-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Träger.</p> <p>b: Die Studie ist von VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd. gesponsort.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.10.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-95 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| TCP-305 (PaTHway Japan) | Studientyp |
| TCP-306 (PaTHway China) | Publikationstyp ^a |
| TCP-201 (PaTH Forward) | Studientyp/Studiendauer |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Nicht zutreffend. | |
| a: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt noch kein CSR für die betreffende Studie vor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit Palopegteriparatid für einen indirekten Vergleich

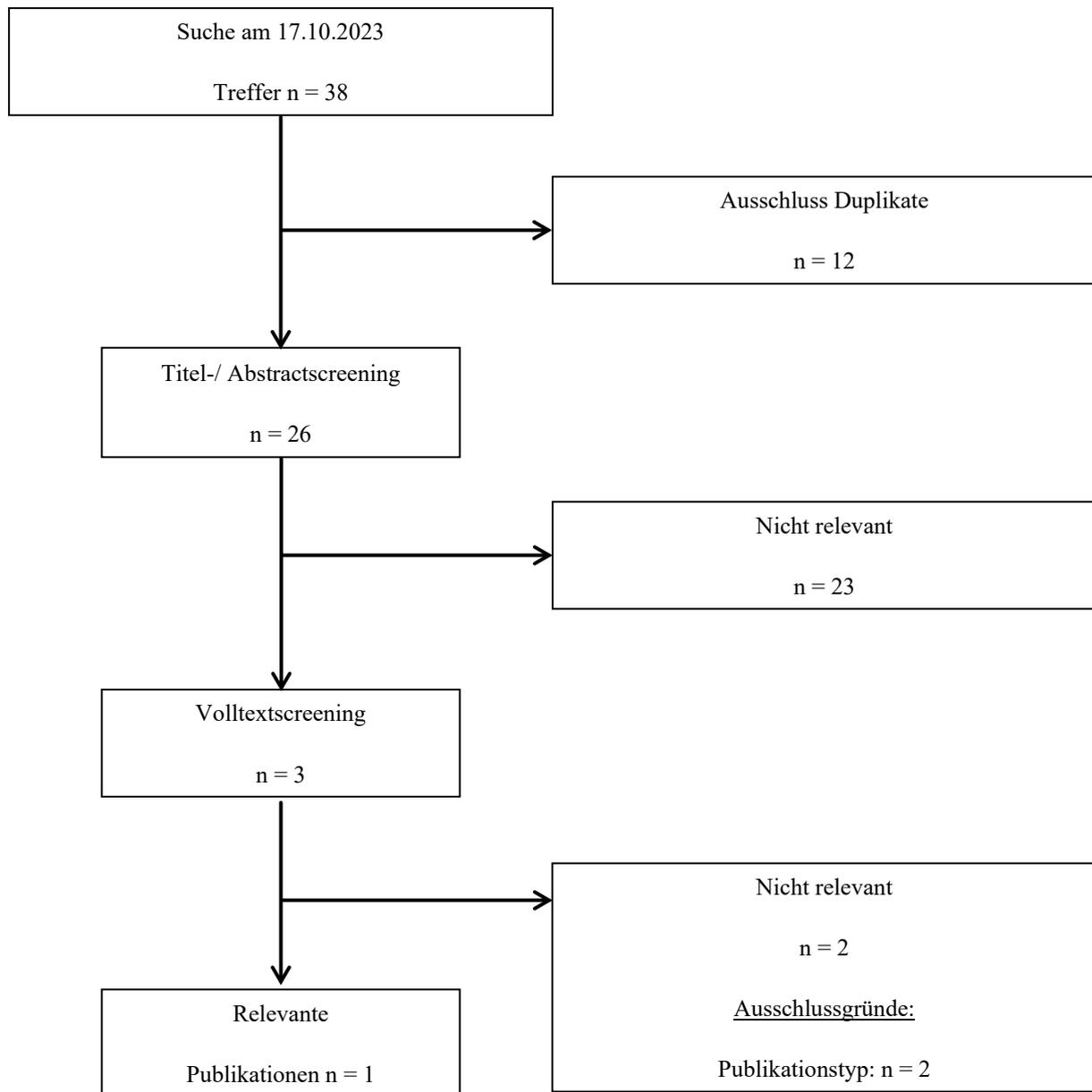


Abbildung 4-30: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich

Die am 17.10.2023 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 38 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 12) wurden die verbleibenden 26 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden drei Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Einer der im Volltext gesichteten Treffer wurde als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikation von Khan et al. (2022) [19].

Bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT PTH (Natpar) für einen indirekten Vergleich

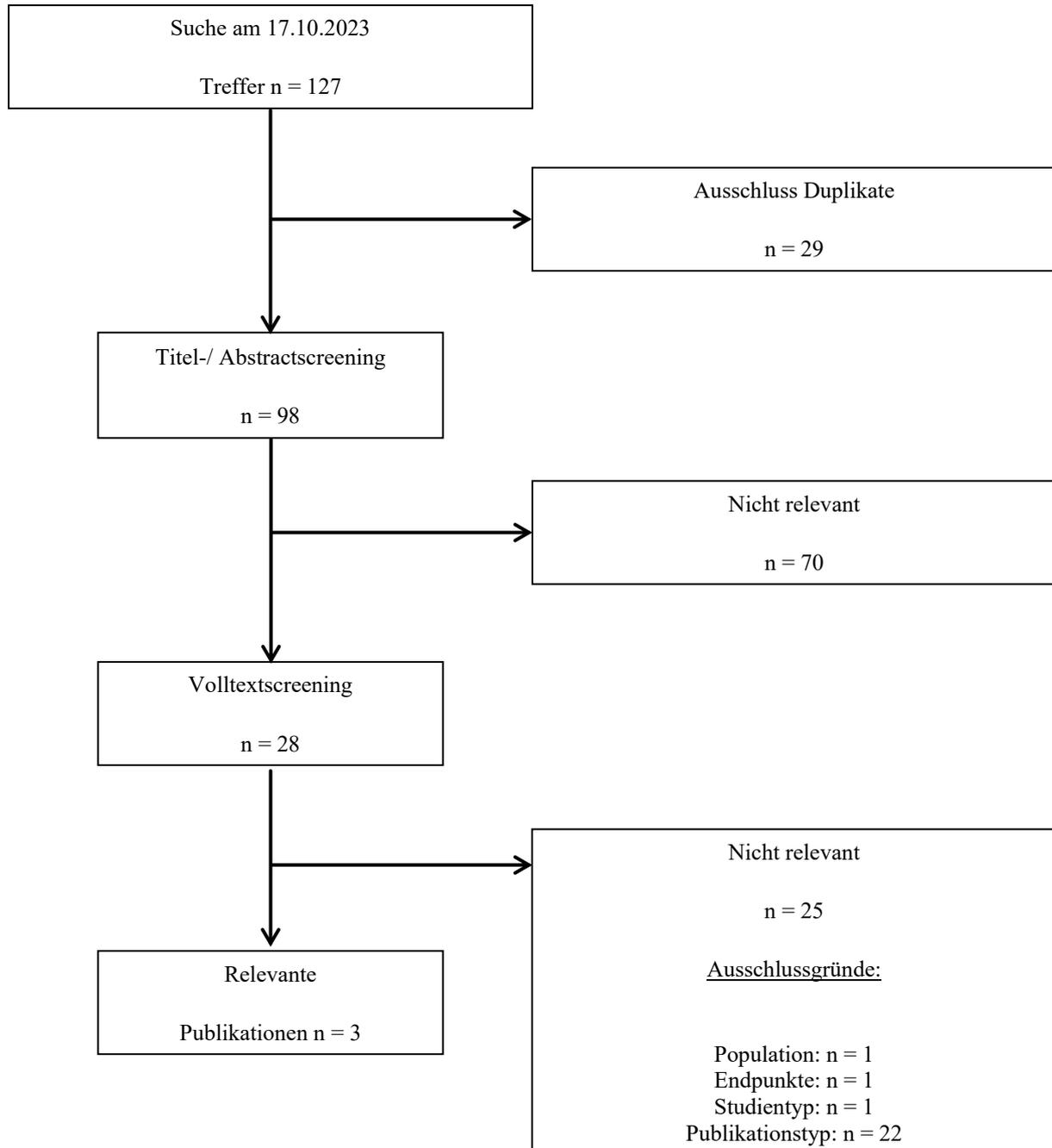


Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich

Die am 17.10.2023 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 127 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 29) wurden die verbleibenden 98 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 28 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Drei der im Volltext gesichteten Treffer wurden als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikationen von Vokes et al. (2018) [96], Clarke et al. (2017) [97] und Mannstadt et al. (2013) [98] zur Studie REPLACE.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-95) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------------------------|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| TCP-304 (PaTHway) | <u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT04701203 [14] <u>EU-CTR</u> : 2020-003380-26 [13] <u>ICTRP Search Portal</u> ^b : EUCTR2020-003380-26-HU[18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] | ja | ja | <u>Verblindete RCT-Phase</u> : abgeschlossen <u>Open Label Extensionsphase</u> : laufend |

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)}) | Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unterneh- mers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|---|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| SHP634-401 (BALANCE) | <u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT03324880 [99] <u>EU-CTR:</u> 2017-000284-32 [100] | nein ^{c)} | nein | abgeschlossen |
| CL1-11-00 (REPLACE) | <u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT00732615 [101] <u>EU-CTR:</u> 2008-005063-34 [102] <u>ICTRP Search Portal:</u> 2008-005063-34-FR [103] | nein ^{c)} | ja | abgeschlossen |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.</p> <p>c: Sponsor der Studie ist Shire.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.10.2023 (Palopegteriparatid) bzw. 19.10.2023 (PTH (Natpar))

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-95) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert. | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert. | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.10.2023

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-99: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|------------------------------------|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| Placebokontrolliert | | | | | | |
| TCP-304 (PaTHway) | ja | ja | nein | ja [12] | ja ClinicalTrials.gov: NCT04701203 [14] EU-CTR: 2020-003380-26 [13] ICTRP Search Portal ^e : EUCTR2020-003380-26-HU [18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] | ja [19] |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| Placebokontrolliert | | | | | | |
| SHP634-401 (BALANCE) | nein | nein | ja ^f | nein | ja <u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT03324880 [99] <u>EU-CTR:</u> 2017-000284-32 [100] | nein |
| CL1-11-00 (REPLACE) | nein | nein | ja ^f | nein | ja <u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT00732615 [101] <u>EU-CTR:</u> 2008-005063-34 [102] <u>ICTRP Search Portal:</u> 2008-005063-34-FR [103] | ja [96-98] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.</p> <p>f: Sponsor der Studie ist Shire.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|------------------------------------|---|--|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| TCP-304 (PaTHway) ^a | Phase III, RCT, doppelblind, zweiarmig, parallel, placebokontrolliert + Open Label Extensionsphase | Erwachsene mit Hypoparathyreoi- dismus | <u>RCT-Phase:</u> <i>Palopegteriparatid</i> ^b n = 63 Startdosis: 18 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf 6 – 60 µg/Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien <i>Placebo</i> n = 21 Startdosis: äquivalent zu 18 µg <i>Palopegteriparatid</i> / Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen | <u>Screening:</u> bis zu 4 Wochen <u>Studiendauer:</u> (<u>RCT-Phase</u>) 26 Wochen + 2 Wochen Follow-up <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 12. Januar 2022 (Ende der RCT-Phase) | 21 Standorte in sieben Ländern: (Kanada, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Italien, Norwegen, USA) Studiendauer: 02/2021 – 01/2022 (RCT-Phase) | <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen auf die Behandlung: <ul style="list-style-type: none">Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl bzw. 2,07 - 2,64 mmol/l), gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26Anteil der Patienten die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an weniger als sieben Tagen während der vier Wochen) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte | |
|--------|---|--|--|--|---|---|--|
| | | | Titration äquivalent zu 6 – 60 µg Palopegteriparatid/ Tag, s. c., und Anpassung der konventionellen Therapie anhand vordefinierter Kriterien | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine therapeutischen Kalzium-Dosen mehr einnehmen mussten (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an weniger als sieben Tagen während der vier Wochen) • Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Zentrale sekundäre Endpunkte</i> Veränderung der folgenden Parameter gegenüber Baseline nach 26-wöchiger Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPES – Symptom – Physische Symptome |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • HPES – Symptom – Kognitive Symptome • HPES – Impact – Physische Funktion • HPES – Impact – Alltagsaktivitäten • SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalzium- und Vitamin D-Dosen • Tägliche "Pillenlast" durch die Verwendung von aktivem Vitamin D und Kalzium (wie Tabletten, Pulver, flüssige Lösungen, flüssige Suspensionen oder transdermale Pflaster) • Serumphosphat • albuminkorrigiertes Serumkalzium-Phosphat-Produkt, einschließlich des Anteils der Studienteilnehmer mit albuminkorrigiertem Serumkalzium-Phosphat-Produkt $\leq 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | <p>≤ 52 mg²/dl², und ≤ 44 mg²/dl²</p> <ul style="list-style-type: none"> • albuminkorrigiertes Serumkalzium • BMD und TBS mittels DXA • Marker des Knochenumsatz (Serum-P1NP und Serum-CTx) • Serummagnesium • EQ-5D-5L • Clinical Global Impression-Scale • HPES: <ul style="list-style-type: none"> ○ HPES – Impact (psychologisches Wohlbefinden sowie Sozialleben und Beziehungen) ○ HPES – Gesamtscores (HPES – Symptom und HPES – Impact) • SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 – Domänenscores (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | Schmerzen, Vitalität, psychisches Wohl- befinden, emotionale Rollenfunktion, soziale Rollen- funktion, soziale Funktionsfähigkeit, Gesundheitsver- änderung im Laufe des letzten Jahres) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassende Scores der SF-36- Komponenten (PCS und MCS) <u>Unerwünschte Ereignisse</u> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------------------------------------|---|--|---|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| CL1-11-040 (REPLACE) | Phase III, RCT, doppelblind, zweiarmig, parallel, placebokontrolliert | Erwachsene mit Hypoparathyreoi- dismus | <i>Natpar</i> n = 84 Startdosis: 50 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf bis zu 100 µg/Tag, s. c., in Schritten von 25 µg <i>Placebo</i> n = 40 äquivalent zu Natpar | <u>Studiendauer:</u> 24 Wochen + 4 Wochen Follow-up | Nordamerika, Westeuropa und Ungarn Studiendauer: 12/2008 - 09/2011 | <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen auf die Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der oralen Kalzium-Dosis um $\geq 50\%$ • Reduktion der Vitamin D Dosis um $\geq 50\%$ • gleichbleibender oder normalisierter ($\geq 7,5$ mg/dl) albumin-korrigierter Kalziumspiegel, der die obere Grenze des Normbereichs nicht überschreitet <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Kalzium-Dosis • Anteil der Patienten, die eine Unabhängigkeit von aktivem Vitamin D- und Kalzium-Dosen ≤ 500 mg/Tag erreicht |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------|---|--|---|--|--|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Anzeichen einer Hypokalzämie innerhalb des Zeitraums von Woche 16 bis 24 <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> |
| SHP634-401 (BALANCE) | Phase IV, RCT, doppelblind, zweiarmig, parallel, placebokontrolliert | Erwachsene mit Hypoparathyreoidismus | <p><i>Natpar</i> n = 45 Startdosis: 50 µg/Tag, s. c. + konventionelle Therapie Dosistitration: individuellen Titration auf 25 – 100 µg/Tag, s. c.</p> <p><i>Placebo</i> n = 48 äquivalent zu Natpar</p> | <p><u>Studiendauer:</u> 32 Wochen + 4 Wochen Follow-up (Natpar®) bzw. 31,3 Wochen + 4 Wochen Follow-up (Placebo)</p> | <p>35 Standorte in 12 Ländern: (Belgien, Kanada, Dänemark, Spanien, Frankreich UK, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Schweden, USA)</p> <p>01/2018 - 03/2022</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der Symptom Subskala des HypoPT-SD in Woche 26</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FACIT-Fatigue Scores in Woche 26 • Veränderung des PCS des SF-36 in Woche 26 • Veränderung der Impact Subskala des HypoPT-SD in Woche 26 • Veränderung der individuellen Items der HypoPT-SD Impact Subskala des in Woche 26 • Veränderung des Items Angstzustände der HypoPT-SD Symptom Subskala in Woche 26 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|---|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Items Traurigkeit oder Depressionen der HypoPT-SD Symptom Subskala in Woche 26 • Veränderung der individuellen Items der HypoPT-SD Symptom Subskala in Woche 26 • Ansprechen auf die Behandlung, definiert als Reduktion des Scores der HypoPT-SD Symptom Subskala um 30 % • Veränderung des Most Bothersome Symptom Score in Woche 26 • Veränderung des FACT-Cog PCI in Woche 26 • Veränderung des FACT-Cog QoL in Woche 26 • Veränderung der individuellen Domänen des SF-36 in Woche 26 • Veränderung des PCS des SF-36 in Woche 26 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|--|---|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WPAI: Hypoparathyreoidism in Woche 26 • Veränderung des PGIS in Woche 26 • Veränderung des PGIC in Woche 26 • Veränderung des In-Clinic Neurocognitive Assessment Scores in Woche 24 • Veränderung des At-Home Neurocognitive Assessment Scores in Woche 26 • Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in Woche 26 • Veränderung der Kalzium-Dosis in Woche 26 • Veränderung des albuminkorrigierten Serumkalziumwertes in Woche 26 • Anzahl der Teilnehmer, die in Woche 26 folgende Kriterien erfüllten: |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|---|---|--------------------------------------|---|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Albuminkorrigierter Serumkalziumwert zwischen 1,875 mmol/l (7,5 mg/dl) und dem ULN für den zentralen Labor-Normbereich ○ Verringerung der Dosis an aktivem Vitamin D um 50 % ○ Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 50 % ● Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase in Woche 26 ● Veränderung der Typ-I-Kollagen C-Telopeptide in Woche 26 ● Veränderung von Osteocalcin und des Prokollagen 1 N-terminalen Propeptids in Woche 26 <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Eignung der Studie REPLACE für einen adjustierten indirekten Vergleich

In der RCT-Phase der Studie PaTHway erhielten die Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 26 Wochen entweder Palopegteriparatid in einer Dosis von 6 bis 60 µg/Tag oder Placebo in einer äquivalenten Dosierung [12, 14, 17, 19]. Innerhalb der Studie REPLACE erhielten die Studienteilnehmer entweder Natpar, in einer Dosis von 50, 75 oder 100 µg/Tag oder Placebo in einer äquivalenten Dosierung. Anders als in der Studie PaTHway erstreckte sich der Behandlungszeitraum hierbei jedoch über nur 24 Wochen [96-98, 101-103].

Da innerhalb der Studie PaTHway keine Erhebung von Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 erfolgte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) ist die Studie REPLACE bezüglich dieser Endpunkte für einen indirekten Vergleich ungeeignet [10, 12]. Darüber hinaus liegt in den beiden Studien ein unterschiedlicher Expositionszeitraum gegenüber der jeweiligen Intervention vor [12, 14, 17, 19, 96-98, 101-103]. Entsprechend ist ein indirekter Vergleich bezüglich der UE ebenfalls als nicht adäquat anzusehen.

Eignung der Studie BALANCE für einen adjustierten indirekten Vergleich

Innerhalb der Studie BALANCE erhielten die Studienteilnehmer über einen Zeitraum von etwa 32 Wochen entweder Natpar, in einer Dosis von 25 bis 100 µg/Tag oder Placebo in einer äquivalenten Dosierung [99, 100, 103, 104]. Da die Erhebung der Endpunkte in der Studie jedoch mehrheitlich in Woche 26 erfolgte [99, 100, 103, 104], wird eine nähere Betrachtung der gemeinsamen Endpunkte der Studien PaTHway und BALANCE vorgenommen und ihre Eignung für einen adjustierten indirekten Vergleich evaluiert (siehe Tabelle 4-101).

Tabelle 4-101: Eignung der gemeinsamen Endpunkte der Studie PaTHway und BALANCE für einen adjustierten indirekten Vergleich

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|-----------------------|--|---|--|
| | PaTHway | BALANCE | |
| Veränderung des SF-36 | <p>Die Erhebung des SF-36 erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie). Die Auswertung des SF-36 erfolgt mithilfe der Quality Metric’s Health Outcomes Scoring Software. Dabei werden die Rohwerte (0 bis 100) der Domänen- und Summenscores in normbasierte Werte transformiert. Ein Wert von 50 entspricht dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation (U.S. Population 2009), bei einer SD von 10. Ein Score unter 50 zeigt einen schlechteren Gesundheitszustand des Patienten gegenüber des Bevölkerungsdurchschnitts an.</p> | <p>Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung des SF-36 wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PCS des SF-36 in Woche 26 • Veränderung des PCS des SF-36 in Woche 26 • Veränderung der individuellen Domänen des SF 36 in Woche 26 <p>Jede Skala wurde in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei davon ausgegangen wurde, dass jede Frage das gleiche Gewicht hat. Je niedriger die erreichte Punktzahl, desto größer ist die Beeinträchtigung des Patienten.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten auf Basis einer MMRM-Analyse anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach jeweils 64,4 % der Patienten im Natpar-Arm und 60,4 % der Patienten im Placebo-Arm.</p> | <p>Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers in der Version 7.0 fließen Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn mehr als 30 % der Studienteilnehmer nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. In der Studie BALANCE liegt in beiden Studienarmen ein großer Anteil fehlender Werte vor, wodurch im Placebo-Arm lediglich 64,4 % und im Natpar-Arm lediglich 60,4 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer für die Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>Aus den verfügbaren Informationen der Studie BALANCE geht darüber hinaus keine Beschreibung des verwendeten MMRM-Modells oder der verwendeten Referenzpopulation hervor, so dass eine analoge Nachberechnung für die Studie PaTHway nicht möglich ist. Zudem gehen aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE keine Informationen zum SF-36 hervor, weshalb die Vergleichbarkeit der jeweils betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert ist.</p> <p>In der Gesamtschau ist die Studie BALANCE bezüglich des SF-36 für einen indirekten Vergleich ungeeignet.</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|----------------------|---|---|--|
| | PaTHway | BALANCE | |
| Veränderung des PGIS | <p>Der verwendete Fragebogen ist untergliedert in den PGIS – Symptom und den PGIS – Impact. Dabei besteht der PGIS – Symptom aus drei Fragen, die sich auf die allgemeinen Symptome, die der Patient aufgrund des Hypoparathyreoidismus erfährt, beziehen (Symptome insgesamt, physische Symptome und kognitive Symptome) und wird innerhalb der Nutzen-dimension Morbidität ausgewertet.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Symptom basieren auf einer 6-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „keine wahrnehmbaren Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“ beinhaltet.</p> <p>Der PGIS – Impact, adressiert anhand von fünf Fragen die Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus auf die allgemeine Funktionsfähigkeit und das Wohlbefinden des Patienten (Lebensqualität, physische Funktion, Alltagsfunktionen, soziale Funktion und emotionales Wohlbefinden). Die Antwortmöglichkeiten des PGIS – Impact basieren auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die die Optionen „gar nicht“, „ein wenig“, „moderat“, „sehr“ und „extrem“ beinhaltet.</p> | <p>Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung des PGIS als Veränderung des PGIS in Woche 26.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden anhand des PGIS aufgefordert, den Schweregrad ihrer Symptome zu beschreiben. Hierfür standen die Antwortmöglichkeiten „keine Symptome (0)“, „mild (1)“, moderat (2)“, „schwer (3)“ und „sehr schwer (4)“ zur Auswahl.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis einer MMRM-Analyse anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 64,4 % der Patienten im Natpar-Arm und 70,8 % der Patienten im Placebo-Arm.</p> | <p>Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers in der Version 7.0 fließen Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn mehr als 30 % der Studienteilnehmer nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. In der Studie BALANCE liegt in beiden Studienarmen ein großer Anteil fehlender Werte vor, wodurch im Placebo-Arm lediglich 64,4 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer für die Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>Zudem kann auf Basis der verfügbaren Informationen nicht von einer Vergleichbarkeit der verwendeten Fragebögen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau ist die Studie BALANCE bezüglich des PGIS somit für einen indirekten Vergleich ungeeignet.</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|--|---|--|--|
| | PaTHway | BALANCE | |
| | Die Erhebung des PGIS erfolgte innerhalb der Visiten zu Baseline, in Woche 10, Woche 20 und Woche 26 (bzw. bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie). Für die Auswertung des Fragebogens werden die Antworten der Likert-Skala in numerische Werte von null (bester Zustand) bis fünf bzw. vier (schlechtester Zustand) umgewandelt. | | |
| Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin | Die Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin wurde innerhalb von 52 Wochen vor oder während der Screeningphase, zu Baseline, in Woche 12 und in Woche 26 bestimmt. Die Analysen des 24-Stundensammelurins wurden in einem zentralen Labor durchgeführt. | Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung der Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin in Woche 26 als sekundärer Endpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Basis einer MMRM-Analyse anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 73,3 % der Patienten im Natpar-Arm und 89,6 % der Patienten im Placebo-Arm. | Für die Studie BALANCE geht aus den verfügbaren Informationen keine Beschreibung der Parameter für die verwendete MMRM-Analyse hervor, so dass eine analoge Nachberechnung für die Studie PaTHway nicht möglich ist. Darüber hinaus ist auf Basis der Baselinecharakteristika, die für die Studienpopulation der BALANCE verfügbar sind, keine Aussagen zur Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin möglich, wodurch eine Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der PaTHway unklar ist. Entsprechend ist die Studie BALANCE für einen indirekten Vergleich bezüglich der Veränderung der Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin ungeeignet. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|---|---|---|--|
| | PaTHway | BALANCE | |
| Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis | Die Dokumentation der Einnahme von aktivem Vitamin D während der Studie erfolgte durch den Studienteilnehmer unter Angabe des Namens, der Dosierung, des Verabreichungsdatums und des Grundes in einem elektronischen Tagebuch. Sofern es zu fehlenden Tagebucheinträgen kam, wurden diese als versäumte Dosis gewertet. Im Verlauf der Studie erfolgte eine Anpassung der aktiven Vitamin D-Dosis anhand vordefinierter Kriterien. | Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung der Veränderung der aktiven Vitamin D-Dosis in Woche 26 als sekundärer Endpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Basis einer MMRM-Analyse anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 84,4 % der Patienten im Natpar-Arm und 97,9 % der Patienten im Placebo-Arm. | Die Dosis von aktivem Vitamin D wurde innerhalb beider Studien zu Baseline und Woche 26 erhoben. Für die Studie BALANCE liegen jedoch keine weiteren Informationen zur Erhebung der Vitamin D Dosis, den Kriterien zur Anpassung der Vitamin D Dosis, sowie den Parametern für die verwendete MMRM-Analyse vor. Zudem geht aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE nicht hervor, welche Dosis die Patienten zu Studienbeginn einnahmen. Entsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Erhebungen sowie der betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert. Aufgrund der genannten Aspekte ist die Studie BALANCE bezüglich der Veränderung der Dosis von aktivem Vitamin D für einen indirekten Vergleich ungeeignet. |
| Veränderung der Kalzium-Dosis | Die Dokumentation der Einnahme von Kalzium erfolgte analog zu der Einnahme von aktivem Vitamin D. Zusätzlich wurde die tägliche Kalziumzufuhr über die Nahrung patientenberichtet erhoben. Die Studienteilnehmer wurden dazu angehalten, während der gesamten Studie eine stabile Kalziumzufuhr, die möglichst annähernd den geltenden Ernährungsrichtwerten entspricht, beizubehalten. Zudem sollten die | Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung der Veränderung der Kalzium-Dosis in Woche 26 als sekundärer Endpunkt. Die Auswertung erfolgte auf Basis einer MMRM-Analyse anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 88,9 % der | Die Kalzium-Dosis wurde innerhalb beider Studien zu Baseline und in Woche 26 erhoben. Für die Studie BALANCE liegen jedoch keine weiteren Informationen zur Erhebung der Kalzium-Dosis oder Kriterien zur Anpassung der Kalzium-Dosis vor. Zudem geht aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE nicht hervor, welche Kalzium-Dosis die Patienten zu Studienbeginn einnahmen. Entsprechend ist eine |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|--|--|--|---|
| | PaTHway | BALANCE | |
| | <p>Patienten eine unnötige bzw. übermäßige Natriumzufuhr vermeiden.</p> <p>Im Verlauf der Studie erfolgte eine Anpassung der Kalzium-Dosis anhand vordefinierter Kriterien.</p> | <p>Patienten im Natpar-Arm und 97,9 % der Patienten im Placebo-Arm.</p> | <p>Vergleichbarkeit der Erhebungen sowie den betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert.</p> <p>Darüber hinaus geht aus den verfügbaren Informationen der Studie BALANCE keine Beschreibung des verwendeten MMRM-Modells hervor, so dass eine analoge Nachberechnung für die Studie PaTHway nicht möglich ist. Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren ist die Studie BALANCE für einen indirekten Vergleich bezüglich der Veränderung der Kalzium-Dosis ungeeignet.</p> |
| Veränderung des albuminkorrigierten Serumkalziumwertes | <p>Die Erhebung des albuminkorrigierten Serumkalziumwertes erfolgte innerhalb des primären Endpunktes „Ansprechen auf die Behandlung“. Der albuminkorrigierte Serumkalziumspiegel der Studienteilnehmer wurde in jeder Visite bis einschließlich Woche 26 durch die lokalen Labore oder das zentrale Labor bestimmt. Am Tag der Probenahme für die Labortests sollten die Studienteilnehmer vor der Blutentnahme die Ausübung von Sport vermeiden. Zudem sollten sie, sofern zutreffend, ihre konventionelle Therapie einnehmen und ihr übliches Frühstück zu sich nehmen. Zu Visiten, an denen die Studienmedikation im Studienzentrum verabreicht wurde, musste die Blutentnahme</p> | <p>Innerhalb der Studie BALANCE erfolgte die Auswertung der Veränderung des albuminkorrigierten Serumkalziumwertes in Woche 26 als sekundärer Endpunkt. Gemäß dem Eintrag im Studienregister war der Endpunkt wie folgt definiert: <i>„Change from baseline in albumin-corrected serum calcium between 1.875 mmol/l (7.5 mg/dl) and ULN for the central laboratory normal range at Week 26 was reported.“</i></p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 88,9 % der Patienten im Natpar-Arm und 97,9 % der Patienten im Placebo-Arm.</p> | <p>Der albuminkorrigierte Serumkalziumwert wurde innerhalb beider Studien in Woche 26 erhoben. Für die Studie BALANCE bestehen auf Basis der Endpunktbeschreibung im Studienregister jedoch Unsicherheiten bezüglich der exakten Definition des Endpunktes, weshalb eine analoge Nachberechnung für die Studie PaTHway nicht möglich ist. Der albuminkorrigierte Serumkalziumwert ist somit für einen indirekten Vergleich ungeeignet.</p> <p>Zudem geht aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE nicht hervor, welchen albuminkorrigierten Serumkalziumwert die Patienten zu Studienbeginn aufwiesen.</p> <p>Darüber hinaus ist nicht beschrieben, wie in die Probenahme in der Studie BALANCE</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|--|--|--|--|
| | PaTHway | BALANCE | |
| | vor der Verabreichung der Studienmedikation erfolgen. | | erfolgte. Entsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Erhebungen sowie der betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert. |
| <p>Anzahl der Teilnehmer, die folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Albuminkorrigierter Serumkalziumwert zwischen 1,875 mmol/l (7,5 mg/dl) und dem ULN für den zentralen Labor-Normbereich Verringerung der aktiven Vitamin D-Dosis um 50 % Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 50 % | <p>Die angewendeten Kriterien für den kombinierten Endpunkt wurden im Rahmen der Studie PaTHway erhoben. Ihre Operationalisierung ist unter den jeweiligen Einzelendpunkten beschrieben.</p> | <p>Innerhalb der Studie BALANCE wurde der nachfolgende, kombinierte Endpunkt erhoben.</p> <p>Anzahl der Teilnehmer, die in Woche 26 folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Albuminkorrigierter Serumkalziumwert zwischen 1,875 mmol/l (7,5 mg/dl) und dem ULN für den zentralen Labor-Normbereich Verringerung der Dosis an aktivem Vitamin D um 50 % Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 50 % <p>Die Analyse erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer einschließt. Hierbei wurden lediglich Studienteilnehmer berücksichtigt, für die zum Analysezeitpunkt Daten verfügbar waren. Dies entsprach 88,9 % der Patienten im Natpar-Arm und 97,9 % der Patienten im Placebo-Arm.</p> | <p><u>Albuminkorrigierter Serumkalziumwert</u></p> <p>Der albuminkorrigierte Serumkalziumwert wurde innerhalb beider Studien in Woche 26 erhoben. Da aus den verfügbaren Informationen der Studie BALANCE jedoch keine Definition des ULN für den zentralen Labor-Normbereich des albuminkorrigierten Serumkalziumwerts hervorgeht, ist eine analoge Nachberechnung für die Studie PaTHway nicht möglich.</p> <p><u>Verringerung der Dosis an aktivem Vitamin D</u></p> <p>Die aktive Vitamin D-Dosis wurde innerhalb beider Studien zu Baseline und in Woche 26 erhoben. Für die Studie BALANCE liegen jedoch keine weiteren Informationen zur Erhebung der Vitamin D-Dosis oder Kriterien zur Anpassung der Vitamin D-Dosis vor. Zudem geht aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE nicht hervor welche Dosis die Patienten zu Studienbeginn einnahmen. Entsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Erhebungen sowie den betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert.</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|----------|---------------------|---------|---|
| | PaTHway | BALANCE | |
| | | | <p><u>Verringerung der Kalzium-Dosis</u></p> <p>Die Kalzium-Dosis wurde innerhalb beider Studien zu Baseline und Woche 26 erhoben. Für die Studie BALANCE liegen jedoch keine weiteren Informationen zur Erhebung der Kalzium-Dosis oder Kriterien zur Anpassung der Kalzium-Dosis vor. Zudem geht aus den dargestellten Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie BALANCE nicht hervor welche Kalzium-Dosis die Patienten zu Studienbeginn einnahmen. Entsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Erhebungen sowie der betrachteten Patientenpopulationen nicht gesichert.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Aufgrund der genannten Aspekte ist der kombinierte Endpunkt für einen indirekten Vergleich ungeeignet.</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt | Operationalisierung | | Eignung für einen indirekten Vergleich |
|---|---|--|---|
| | PaTHway | BALANCE | |
| UE | Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmer in die Studie bis einschließlich Woche 26 oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs. Zwei Wochen (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Nachbeobachtung der Studienteilnehmer, um UE zu bewerten, die zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite andauerten und UE zu identifizieren, die innerhalb dieses Zeitraums auftraten. | Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Beginn der Medikation in die Studie bis einschließlich Woche 32. Zusätzlich erfolgte ein Follow-up über vier Wochen. Insgesamt wurden die UE somit über einen Zeitraum von bis zu 36 Wochen erhoben. | Aufgrund der unterschiedlichen Expositionszeit gegenüber der jeweiligen Intervention, sowie der unterschiedlichen Beobachtungsdauer ist der Endpunkt für einen indirekten Vergleich ungeeignet. |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12, 14, 17, 19, 55, 99, 100, 103, 104]</p> | | | |

Neben den in Tabelle 4-101 dargelegten Punkten geht der geringe Informationsgehalt bezüglich der Baselinecharakteristika für die Studienpopulation der BALANCE mit einem hohen Grad an Unsicherheit einher. Hierbei fehlen insbesondere Angaben zu krankheitsspezifischen Charakteristika, die zwingend für die Identifikation der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist) erforderlich sind. Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulation der Studien PaTHway und BALANCE kann somit nicht überprüft werden.

In der Gesamtschau ist die Studie BALANCE auf Grund der zuvor genannten Aspekte ungeeignet, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Somit liegen keine adäquaten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber der zVT PTH (Natpar) vor.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|-------------------|--------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-107: Liste der eingeschlossenen Studien (indirekte Vergleiche aus RCT)

| Studie | Quelle |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| PaTHway | CSP [10] SAP [11] CSR [12] ClinicalTrials.gov (NCT04701203) [14] EU-CTR (2020-003380-26) [13] <u>ICTRP Search Portal</u> ^a : EUCTR2020-003380-26-HU [18] EUCTR2020-003380-26-NO [16] EUCTR2020-003380-26-FR [15] NCT04701203 [17] Publikation Khan et al. (2022) [19] Statistische Nachberechnungen [46] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Es wurden keine adäquaten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. | |
| a: Zur Studie TCP-304 (PaTHway) liegen vier Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor. | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|-------------------|------------------------------------|--|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Palopegteriparatid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [2]. Im vorliegenden Verfahren hat Ascendis unwiderruflich angezeigt, dass ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Im Rahmen der durchgeführten Recherchen konnten keine RCT gegenüber der zVT PTH (Natpar) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Zusätzlich konnten keine RCT identifiziert werden, die einen adjustierten indirekten Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber PTH (Natpar) erlauben würden (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier eine supportive Darstellung der Zulassungsstudie PaTHway. Hierbei wurde die Studienpopulation gemäß der vom G-BA bestimmten Zielpopulation (Patienten, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist) anhand der in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Kriterien zugeschnitten [4].

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie, die in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase (RCT-Phase) von 26 Wochen und eine anschließende, einarmige Open Label Extensionsphase über bis zu 156 Wochen unterteilt ist. Die Studie untersucht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu Placebo. Für das vorliegende Dossier wird die RCT-Phase der Studie als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Studienarme Palopegteriparatid und Placebo. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere).

Bei der Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“, die anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität anhand der Studiendokumente [10-12], Studienregistereinträge [13-17] und der Studienpublikation [19] beurteilt wurde.

Die im CSR dargelegten Analysen zur Studie PaTHway erfolgten anhand der präspezifizierten Vorgaben des SAP. Auswertungen, die post hoc für die vorliegende Nutzenbewertung definiert wurden, erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BAs und des IQWiGs [9, 55]. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte wurde das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki, sowie den Richtlinien des International Council for Harmonisation (ICH) und der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice; GCP). Für die Überwachung der Sicherheit im Studienverlauf wurde ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee eingesetzt [12].

In der Gesamtschau liegt für die Studie PaTHway eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die nachfolgende Darstellung des medizinischen Nutzens der Therapie mit Palopegteriparatid im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo bei erwachsenen Patienten mit Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, erfolgt auf Grundlage der 26-wöchigen RCT-Phase der Studie PaTHWay als bestverfügbare Evidenz. Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für die Studie PaTHWay eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor, so dass formal ein Hinweis abgeleitet werden kann. Jedoch führt der Zuschnitt auf die Zielpopulation zu einer sehr kleinen Patientenzahl. Unter Berücksichtigung dieser Datengrundlage wird aus den Ergebnissen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Morbidität

Das endogene PTH ist ein wichtiger Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase. Bei reduzierter oder fehlender Synthese des Hormons kommt es zu einer mangelnden intestinalen sowie renalen Kalziumresorption, einer erhöhten renalen Phosphatresorption und zur mangelnden Kalzium- und Phosphatfreisetzung durch den Knochenumsatz, wodurch Patienten eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie sowie eine Hypermineralisierung der Knochen entwickeln [20]. Infolge leiden die Patienten unter einer Vielzahl an Symptomen, die das kardiovaskuläre (z. B. Arrhythmien, Kardiomyopathien), das muskuläre (z. B. Muskelschmerzen, -krämpfe, -schwäche) und das zentralnervöse System (z. B. Kopfschmerzen, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche, Krampfanfälle) betreffen [21-27].

Patienten, bei denen ein Hypoparathyreoidismus diagnostiziert wird, erhalten zunächst Kalzium und aktives Vitamin D (konventionelle Therapie) zur Kontrolle und Milderung ihrer Symptomatik. Da durch die konventionelle Therapie nur die Symptome des Kalziummangels, jedoch nicht die eigentliche Krankheitsursache, der Mangel an PTH, behandelt wird, können auf diese Weise die umfangreichen Funktionen des PTH innerhalb der Mineralstoffhomöostase nicht vollumfänglich wiederhergestellt werden. Somit treten bei diesen Patienten ungeachtet der bestehenden Therapie des Hypoparathyreoidismus weiterhin Symptome wie Fatigue, Muskelkrämpfe, Schweregefühle in den Beinen und Kribbelgefühle von moderater bis schwerer Intensität auf [24, 28]. Infolge bleibt bei einem Großteil der Patienten ein hoher Leidensdruck bestehen.

Patienten, deren Symptome nicht ausreichend mit Kalzium und Vitamin D kontrolliert werden können, können auf eine Therapie mit dem PTH Natpar (neben Palopegteriparatid die Einzige in Deutschland zugelassene PTH-Therapie für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus) umgestellt werden [29]. 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 [8]. In Anbetracht dieser Pharmakokinetik ist davon auszugehen, dass an einem Großteil des Tages die Plasmaspiegel des PTH zu gering sind. Dies führt in der Konsequenz zu einer Hyperkalziurie [30]. Entsprechend wurde bereits im Rahmen des Zulassungsprozesses von Natpar diskutiert, ob eine anhaltende Verabreichung mittels einer Pumpvorrichtung oder eine Formulierung mit einer entsprechenden Freisetzung in Betracht gezogen werden könnte, um das Risiko einer Hyperkalziurie zu verringern und gleichzeitig die Grunderkrankung zu therapieren [30]. In der Gesamtschau besteht somit ein ungedeckter Bedarf an einer Therapie des Hypoparathyreoidismus, die in der Lage ist, die Symptombelastung zu verringern, dabei langfristige Komplikationen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

Die Studie PaTHway umfasste 51 Patienten (39 im Palopegteriparatid-Arm und 12 im Placebo-Arm), für die gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.3 definierten Kriterien, eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist und die somit für eine PTH-Therapie in Frage kommen. Diese Patienten zeigten ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit Palopegteriparatid. So erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid alle Kriterien, die einem Ansprechen zu Grunde gelegt wurden, erfüllten. Dagegen erfüllte keiner der Patienten des Kontrollarms die Kriterien dieses kombinierte Endpunkts. Unter Palopegteriparatid konnte nicht nur die Dosis der konventionellen Therapie drastisch reduziert werden. Hierbei konnten fast alle Patienten des Palopegteriparatid-Arms sogar auf eine weitere Einnahme von therapeutischen Kalzium-Dosen und aktivem Vitamin D verzichten (89,7 % bzw. 97,4 %). Dies ist insbesondere von Vorteil, da die Langzeitsupplementation mit Kalzium und aktivem Vitamin D zu behandlungsbedingten Komplikationen führen kann. Infolge der Ablagerung von überschüssigem Kalzium in den Geweben kommt es zur Entwicklung von Kalzifikationen und damit verbundenen negativen Auswirkungen wie Nieren- oder Hirnverkalkung [22, 24, 31, 32]. Somit weisen Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Personen ohne Hypoparathyreoidismus auf [33, 34]. Dies resultiert darin, dass aufgrund der schwerwiegenden Symptome eines untertherapierten Hypoparathyreoidismus und den Nebenwirkungen einer langfristigen Behandlung mit der konventionellen Therapie, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht [35, 36]. Durch die Verringerung der eingenommenen Kalzium-Dosis zeigten Patienten, die Palopegteriparatid erhielten, zudem eine Verringerung der Kalziumausscheidung im 24-Stundensammelurin bis hin zu einer Normalisierung der Kalziumausscheidung, wodurch von einer langfristigen Vermeidung der therapiebedingten, schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen ausgegangen werden kann [22, 24, 31-34].

Zu den Therapiezielen bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus zählt das Erreichen eines albuminkorrigierten Serumkalziumwert innerhalb des Normbereichs [26, 29]. Dieses Ziel erreichten etwa zwei Drittel der Patienten unter Palopegteriparatid, was einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm darstellt, in dem lediglich bei 50 % der Patienten eine Normalisierung des albuminkorrigierten Serumkalziumwert anhand der Anpassungen der konventionellen Therapie erreicht wurde. Unter Berücksichtigung des hohen Anteils an Patienten des Palopegteriparatid-Arms, die auf eine konventionelle Therapie vollständig verzichten konnten, zeigt sich hierin, dass Palopegteriparatid in der Lage ist, das endogene PTH effektiv zu ersetzen. Dies zeigt sich ebenfalls anhand der Verringerung erkrankungsbezogener UE im Allgemeinen unter Palopegteriparatid im Vergleich zum Kontrollarm, als auch im Besonderen in der Verringerung von Hypokalzämie-Ereignissen. Im Einklang mit der objektiven Betrachtung der Symptomlast und der erkrankungsbezogenen UE berichten berichteten auch die Patienten im Palopegteriparatid-Arm von einer stärkeren Verbesserung ihrer Hypoparathyreoidismus bedingten Symptome, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patienten mit Hypoparathyreoidismus leiden häufig unter Müdigkeit, kognitiven Beeinträchtigungen („Brain fog“) sowie unter einem veränderten Geisteszustand mit Depressionen und Angstzuständen [37, 38]. Viele Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus erleben durch die Symptome und durch die Behandlung der chronischen Erkrankung eine beträchtliche Einschränkung in ihrem alltäglichen Leben sowie in ihrer Erwerbstätigkeit [39]. Insgesamt übt der Hypoparathyreoidismus somit einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus [24, 40-44].

Zusätzlich zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse berichteten die Patienten des Palopegteriparatid-Arms von einer stärkeren Verbesserung ihrer Lebensqualität, als es bei Patienten des Placebo-Arms der Fall war (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6)

Verträglichkeit

Palopegteriparatid verfügt über ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, so dass innerhalb der Studie PaTHway überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auftraten, die nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. In der Gesamtschau der UE zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Vergleichsarm, in dem die Patienten Placebo erhielten. Das günstige Nebenwirkungsprofil ist ebenso innerhalb der Detaildarstellung nach SOC und PT ersichtlich. Darüber hinaus führte die Therapie mit Palopegteriparatid zu einer statistisch signifikanten Verringerung von Hypokalzämiefällen gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit der konventionellen Therapie (Tabelle 4-7).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anhand der im Dossier dargestellten Ergebnisse der Subpopulation der Patienten aus der Studie PaTHway, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und Vitamin D nicht ausreichend ist, zeigt sich, dass durch Palopegteriparatid die normale PTH-Achse wieder hergestellt werden kann, was sich in der Aufrechterhaltung normaler Kalziumspiegel und der Wiederherstellung der endogenen Produktion von aktiven Vitamin D zeigt. Durch eine Therapie mit Palopegteriparatid werden normalisierte Serumkalziumspiegel und eine Reduktion der Kalziumausscheidung mit dem Urin innerhalb des Normbereichs erreicht, wodurch im Vergleich zu einer konventionellen Therapie, von einer Reduktion der schwerwiegenden, therapiebedingten Komplikationen ausgegangen werden kann. Insgesamt stellt sich somit für die Patienten eine Verringerung der Symptomlast, sowie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität ein.

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------------|
| Erwachsene mit chronischem Hypoparathyreoidismus ^a | nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| <p>a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, für die eine konventionelle Therapie mit Kalzium und aktivem 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> | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

Im Rahmen der durchgeführten Recherchen konnten keine Studien identifiziert werden, die für einen adjustierten indirekten Vergleich von Palopegteriparatid gegenüber der zVT PTH (Natpar) geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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.
8. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Fachinformation Natpar (PTH[1-84]). Stand: 04/2023. 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.

10. 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.
11. Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Statistischer Analyseplan. 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). 2021.
12. 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.
13. EU Clinical Trials Register. 2020-003380-26. 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. 2023 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2020-003380-26].
14. ClinicalTrials.gov. NCT04701203. A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Adults With Hypoparathyroidism (PaTHway). 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701203>].
15. ICTRP Search Portal. EUCTR2020-003380-26-FR. 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. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-FR>].
16. ICTRP Search Portal. EUCTR2020-003380-26-NO. 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. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-NO>].
17. ICTRP Search Portal. NCT04701203. A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Adults With Hypoparathyroidism PaTHway. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701203>].
18. ICTRP Search Portal. EUCTR2020-003380-26-HU. 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. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-HU>].

19. 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.
20. Saponaro F, Alfi G, Cetani F, Matrone A, Mazoni L, Apicella M, et al. Serum calcium levels are associated with cognitive function in hypoparathyroidism: a neuropsychological and biochemical study in an Italian cohort of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(10):1909-18.
21. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-47.
22. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17055.
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. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, Dahl-Hansen H, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(2):159-68.
25. 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. 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.
27. Yao L, Hui X, Li M, Li J, Ahmed MM, Lin C, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2642-53.
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. 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.
30. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Natpar International non-proprietary name: parathyroid hormone (Procedure No. EMEA H/C/003861/0000). 2017.
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;2019;180(1):71-78.
32. 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.
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. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol.* 2017;7:172.
38. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1722-36.
39. Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone.* 2019;120:542-7.
40. 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.
41. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism - Review of the Literature 2018. *J Rare Disord Diagn Ther.* 2018;4(3:12).
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine.* 2010;8:18.
46. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Palopegteriparatid. Studie PaTHway. 2023.
47. International Osteoporosis Foundation. CALCIUM - Calcium Calculator. 2023 [Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>].
48. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol.* 1976;5(3):209-24.
49. Storm P, Underbjerg L, Rejnmark L. Changes in treatment needs for chronic postoperative hypoparathyroidism during initiation of conventional treatment compared to stable phase of treatment. *Endocrinol Diab Metab.* 2021;4(3):e00269.
50. Hamdy NAT, Decallonne B, Evenepoel P, Gruson D, van Vlokhoven-Verhaegh L. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(7):1437-46.
51. 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.

52. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 2 Begriffbestimmungen. 2023 [Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html].
53. Ascendis Pharma A/S. Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: Hypoparathyroidism Patient Experience Scale–Symptom (HPES-Symptom) Hypoparathyroidism Patient Experience Scale–Impact (HPES-Impact) 36-Item Short-Form Survey (Version 2 Acute). TransCon PTH (Palopegteriparatide) 2022.
54. Brod M, McLeod L, Markova D, Gianettoni J, Mourya S, Lin Z, et al. Psychometric validation of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scales (HPES). *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):70.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
56. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1285-92.
57. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain Res Treat*. 2012;2012:621619.
58. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2012;153(7):1495-503.
59. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(1):26-35.
60. Boomershine CS, Emir B, Wang Y, Zlateva G. Simplifying Fibromyalgia Assessment: The VASFIQ Brief Symptom Scale. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3(5):215-26.
61. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91.
62. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res*. 2021;30(1):e13141.
63. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol*. 2012;12:30.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz. 2021.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose). 2022.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1065 Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2021.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1299. Ponesimod (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2022.
68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. 2019.
69. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Efgartigimod alfa. 2022.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). 2022.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2022.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). 2022.
74. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
75. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
76. Devlin N., Pickard S, Busschbach JJ. Chapter 1. The Development of the EQ-5D-5L and its Value Sets. In: Devlin N., Roudijk B., Ludwig K., editors. Value Sets for EQ-5D-5L A Compendium, Comparative Review & User Guide: Springer Cham; 2022.
77. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. Value in Health. 2021;24(9):1285-93.
78. Lerner D, Amick BCI, Rogers WH, Malspeis S, Bungay K, Cynn D. The Work Limitations Questionnaire. Medical Care. 2001;39(1):72-85.

79. Lerner D, Benson C, Chang H, Rogers WH, Adler D, Lyson MC, et al. Measuring the Work Impact of Caregiving for Individuals With Schizophrenia and/or Schizoaffective Disorder With the Caregiver Work Limitations Questionnaire (WLQ). *J Occup Environ Med.* 2017;59(10):1007-16.
80. Walker N, Michaud K, Wolfe F. Work limitations among working persons with rheumatoid arthritis: results, reliability, and validity of the work limitations questionnaire in 836 patients. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1006-12.
81. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact). *Qual Life Res.* 2021;30(1):277-91.
82. Büttner M, Krogh D, Siggelkow H, Singer S. Impairments in quality of life and predictors of symptom burden in patients with hypoparathyroidism: results from a population-based survey. *Endocrine.* 2023;82(2):419-26.
83. 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.
84. 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.
85. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review : Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):297-316.
86. Ketteler M, Chen K, Gosmanova EO, Signorovitch J, Mu F, Young JA, et al. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021;38(4):1946-57.
87. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-9.
88. Maruish M.E. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2011.
89. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2004;47(11):1027-32.
90. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- und Präventivmedizin.* 2005;50(5):292-300.
91. Alzahrani H, Alshehri YS, Barcaccia B, Alshehri MA, Alzhrani M, Bjorner JB. Health-related quality of life in Welsh adults: psychometric properties of the SF-36v2 and normative data. *Public Health.* 2023;214:153-62.
92. Brod M, Waldman LT, Shu AD, Smith A. Content validation of the SF-36v2(R) Health Survey Acute for use in hypoparathyroidism. *Qual Life Res.* 2023.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 2023 [Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>].

94. 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.
95. 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. Kapitel 14. 2022.
96. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, et al. Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):722-31.
97. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine.* 2017; 55(1):273-82.
98. 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.
99. ClinicalTrials.gov. NCT03324880 - A Study to Learn if Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] Can Improve Symptoms and Metabolic Control in Adults With Hypoparathyroidism (BALANCE). 2023 [Available from: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324880?term=Balance&intr=rhpth%20\(1-84\)&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324880?term=Balance&intr=rhpth%20(1-84)&rank=1)].
100. EU Clinical Trials Register. 2017-000284-32 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive Study to Evaluate Symptom Improvement and Metabolic Control Among Adult Subjects With Symptomatic Hypoparathyroidism Treated With Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)]. 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000284-32>].
101. ClinicalTrials.gov. NCT00732615 - Use of NPSP558 in the Treatment of Hypoparathyroidism (REPLACE). 2023 [Available from: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT00732615?term=replace&intr=rhpth%20\(1-84\)&rank=2](https://clinicaltrials.gov/study/NCT00732615?term=replace&intr=rhpth%20(1-84)&rank=2)].
102. EU Clinical Trials Register. 2008-005063-34 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Investigate the Use of NPSP 558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] for the Treatment of Adults with Hypoparathyroidism. 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005063-34>].
103. ICTRP Search Portal. 2008-005063-34-FR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Investigate the Use of NPSP 558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] for the Treatment of Adults with Hypoparathyroidism. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005063-34-FR>].
104. ClinicalTrials.gov. NCT03324880 - A Study to Learn if Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] Can Improve Symptoms and Metabolic Control in Adults With Hypoparathyroidism (BALANCE) - Results. 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324880?intr=NCT03324880&rank=1&tab=results>].

105. Lefebvre C., Manheimer E. GJ. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins J.P.T. GS, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration; 2011.
106. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
107. 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. Appendix 16.1.1. 2022.
108. 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. Appendix 16.1.9. 2022.
109. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|--|----------------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) September 2023 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1991 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Es wurde kein Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Palopegteriparatid*.mp. | 1 |
| 2 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 3 | TransCon* PTH.mp. | 16 |
| 4 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 2 |
| 5 | 2222514-07-8.rn. | 0 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 17 |
| 7 | remove duplicates from 6 | 8^a |
| a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE. | | |

| | | |
|------------------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [105] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Palopegteriparatid*.mp. | 1 |
| 2 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 3 | TransCon* PTH.mp. | 5 |
| 4 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 0 |
| 5 | 2222514-07-8.rn. | 0 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 5 |
| 7 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 8 | controlled clinical trial.pt. | 95.414 |
| 9 | randomi#ed.ab. | 741.076 |
| 10 | placebo.ab. | 242.290 |
| 11 | clinical trials as topic.sh. | 201.364 |
| 12 | randomly.ab. | 418.800 |
| 13 | trial.ti. | 294.886 |
| 14 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 1.601.217 |
| 15 | exp animals/ not humans.sh. | 5.161.325 |
| 16 | 14 not 15 | 1.476.303 |
| 17 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 18 | randomi#ed.mp. | 1.085.218 |
| 19 | placebo*.mp. | 264.718 |
| 20 | 17 or 18 or 19 | 1.161.899 |
| 21 | 6 and 16 | 4 |
| 22 | 6 and 20 | 4 |
| 23 | 21 or 22 | 4 |
| 24 | limit 23 to (english or german) | 4 |
| 25 | remove duplicates from 3 | 4 ^a |
| a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate | | |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp palopegteriparatide/ | 13 |
| 2 | Palopegteriparatid*.mp. | 13 |
| 3 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 4 | TransCon* PTH.mp. | 23 |
| 5 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 0 |
| 6 | 2222514-07-8.rn. | 13 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 28 |
| 8 | random*.tw. | 1.983.905 |
| 9 | placebo*.mp. | 525.912 |
| 10 | double-blind*.tw. | 245.493 |
| 11 | 8 or 9 or 10 | 2.262.811 |
| 12 | 7 and 8 | 17 |
| 13 | 12 not Medline.cr. | 17 |
| 14 | limit 13 to (english or german) | 17 |
| 15 | remove duplicates from 14 | 14^a |
| a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE | | |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| | | |
|---|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) September 2023 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1991 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Es wurde kein Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Palopegteriparatid*.mp. | 1 |
| 2 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 3 | TransCon* PTH.mp. | 16 |
| 4 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 2 |
| 5 | 2222514-07-8.rn. | 0 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 17 |
| 7 | remove duplicates from 6 | 8 ^a |
| a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE. | | |

| | | |
|------------------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [105] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Palopegteriparatid*.mp. | 1 |
| 2 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 3 | TransCon* PTH.mp. | 5 |
| 4 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 0 |
| 5 | 2222514-07-8.rn. | 0 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 5 |
| 7 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 8 | controlled clinical trial.pt. | 95.414 |
| 9 | randomi#ed.ab. | 741.076 |
| 10 | placebo.ab. | 242.290 |
| 11 | clinical trials as topic.sh. | 201.364 |
| 12 | randomly.ab. | 418.800 |
| 13 | trial.ti. | 294.886 |
| 14 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 1.601.217 |
| 15 | exp animals/ not humans.sh. | 5.161.325 |
| 16 | 14 not 15 | 1.476.303 |
| 17 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 18 | randomi#ed.mp. | 1.085.218 |
| 19 | placebo*.mp. | 264.718 |
| 20 | 17 or 18 or 19 | 1.161.899 |
| 21 | 6 and 16 | 4 |
| 22 | 6 and 20 | 4 |
| 23 | 21 or 22 | 4 |
| 24 | limit 23 to (english or german) | 4 |
| 25 | remove duplicates from 3 | 4 ^a |
| a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate | | |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp palopegteriparatide/ | 13 |
| 2 | Palopegteriparatid*.mp. | 13 |
| 3 | Yorvipath.mp. | 0 |
| 4 | TransCon* PTH.mp. | 23 |
| 5 | ("acp 014" or acp-014 or acp014).mp. | 0 |
| 6 | 2222514-07-8.rn. | 13 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 28 |
| 8 | random*.tw. | 1.983.905 |
| 9 | placebo*.mp. | 525.912 |
| 10 | double-blind*.tw. | 245.493 |
| 11 | 8 or 9 or 10 | 2.262.811 |
| 12 | 7 and 8 | 17 |
| 13 | 12 not Medline.cr. | 17 |
| 14 | limit 13 to (english or german) | 17 |
| 15 | remove duplicates from 14 | 14^a |
| a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE | | |

Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| | | |
|---|---|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) September 2023 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1991 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Es wurde kein Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Natpar or Natpara).mp. | 11 |
| 2 | (recombinant parathyroid hormone* or recombinant PTH).mp. | 25 |
| 3 | (recombinant human parathyroid hormone* or recombinant human PTH).mp. | 112 |
| 4 | (rPTH or rhPTH).mp. | 101 |
| 5 | (NPSP558 or NPSP 558 or NPSP-558).mp. | 3 |
| 6 | (ALX 111 or ALX-111 or ALX111 or ALX1 11 or ALX1-11).mp. | 4 |
| 7 | (PREOS or PREOTACT).mp. | 14 |
| 8 | (npsp 558 or npsp-558 or npsp558).mp. | 3 |
| 9 | (npsp 795 or npsp-795 or npsp795).mp. | 0 |
| 10 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 186 |
| 11 | exp Hypoparathyroidism/ | 162 |
| 12 | Hypoparathyroidism*.mp. | 397 |
| 13 | hypoparathyreosis.mp. | 0 |
| 14 | hypoparathyroidy.mp. | 0 |
| 15 | (parathyroid adj3 hypofunction).mp. | 0 |
| 16 | (parathyroid adj3 insufficiency).mp. | 6 |
| 17 | 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 | 412 |
| 18 | 10 and 17 | 46 |
| 19 | remove duplicates from 18 | 27 ^a |
| a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE. | | |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [105] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Natpar or Natpara).mp. | 12 |
| 2 | (recombinant parathyroid hormone* or recombinant PTH).mp. | 144 |
| 3 | (recombinant human parathyroid hormone* or recombinant human PTH).mp. | 344 |
| 4 | (rPTH or rhPTH).mp. | 303 |
| 5 | (NPSP558 or NPSP 558 or NPSP-558).mp. | 0 |
| 6 | (ALX 111 or ALX-111 or ALX111 or ALX1 11 or ALX1-11).mp. | 4 |
| 7 | (PREOS or PREOTACT).mp. | 23 |
| 8 | (npsp 558 or npsp-558 or npsp558).mp. | 0 |
| 9 | (npsp 795 or npsp-795 or npsp795).mp. | 2 |
| 10 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 655 |
| 11 | exp Hypoparathyroidism/ | 7.740 |
| 12 | Hypoparathyroidism*.mp. | 8.075 |
| 13 | hypoparathyreosis.mp. | 12 |
| 14 | hypoparathyroidy.mp. | 3 |
| 15 | (parathyroid adj3 hypofunction).mp. | 26 |
| 16 | (parathyroid adj3 insufficiency).mp. | 196 |
| 17 | 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 | 10.821 |
| 18 | 10 and 17 | 123 |
| 19 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 20 | controlled clinical trial.pt. | 95.414 |
| 21 | randomi#ed.ab. | 741.076 |
| 22 | placebo.ab. | 242.290 |
| 23 | clinical trials as topic.sh. | 201.364 |
| 24 | randomly.ab. | 418.800 |
| 25 | trial.ti. | 294.886 |
| 26 | 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 | 1.601.217 |
| 27 | exp animals/ not humans.sh. | 5.161.325 |
| 28 | 26 not 27 | 1.476.303 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 29 | randomized controlled trial.pt. | 600.970 |
| 30 | randomi#ed.mp. | 1.085.218 |
| 31 | placebo*.mp. | 264.718 |
| 32 | 29 or 30 or 31 | 1.161.899 |
| 33 | 18 and 28 | 11 |
| 34 | 18 and 32 | 11 |
| 35 | 33 or 34 | 12 |
| 36 | limit 35 to (english or german) | 12 |
| 37 | remove duplicates from 36 | 12^a |
| a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate | | |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 17.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [106] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp "recombinant parathyroid hormone[1-84]"/ | 256 |
| 2 | (Natpar or Natpara).mp. | 56 |
| 3 | (recombinant parathyroid hormone* or recombinant PTH).mp. | 875 |
| 4 | (recombinant human parathyroid hormone* or recombinant human PTH).mp. | 468 |
| 5 | (rPTH or rhPTH).mp. | 484 |
| 6 | (NPSP558 or NPSP 558 or NPSP-558).mp. | 3 |
| 7 | (ALX 111 or ALX-111 or ALX111 or ALX1 11 or ALX1-11).mp. | 15 |
| 8 | (PREOS or PREOTACT).mp. | 127 |
| 9 | (npsp 558 or npsp-558 or npsp558).mp. | 3 |
| 10 | (npsp 795 or npsp-795 or npsp795).mp. | 13 |
| 11 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 1.442 |
| 12 | exp hypoparathyroidism/ | 16.227 |
| 13 | Hypoparathyroidism*.mp. | 11.369 |
| 14 | hypoparathyreosis.mp. | 15 |
| 15 | hypoparathyroidy.mp. | 4 |
| 16 | (parathyroid adj3 hypofunction).mp. | 22 |
| 17 | (parathyroid adj3 insufficiency).mp. | 130 |
| 18 | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 | 17.974 |
| 19 | 11 and 18 | 305 |

| | | |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| 20 | random*.tw. | 1.983.905 |
| 21 | placebo*.mp. | 525.912 |
| 22 | double-blind*.tw. | 245.493 |
| 23 | 20 or 21 or 22 | 2.262.811 |
| 24 | 19 and 23 | 70 |
| 25 | 24 not Medline.cr. | 70 |
| 26 | limit 25 to (english or german) | 69 |
| 27 | remove duplicates from 26 | 59^a |
| a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE | | |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>clinicaltrials.gov</i> |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>] |
| Treffer | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | <i>EU Clinical Trials Register</i> |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 2 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 11 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | <i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i> |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/amguifree/ |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Arzneimittelname |
| Suchstrategie I | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Eingabeoberfläche | Stoffname |
| Suchstrategie II | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Gesamttreffer | 0 |
| Studienregister | <i>Clinical Data Suchportal der EMA</i> |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Product name |
| Suchstrategie I | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Eingabeoberfläche | Active substance name/INN |
| Suchstrategie II | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Gesamttreffer | 0 |

| | |
|----------------------------|--|
| Studienregister | <i>Internetseite des G-BA</i> |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Allgemeines Suchfeld |
| Suchstrategie | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer^a | 2 |
| a: ohne Duplikate | |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>clinicaltrials.gov</i> |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>] |
| Treffer | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | <i>EU Clinical Trials Register</i> |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 2 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Suchstrategie | PALOPEGTERIPARATIDE OR YORVIPATH OR (TRANSCON PTH) OR (ACP 014) OR ACP-014 OR ACP014 OR 2222514-07-8 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 11 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | <i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i> |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/amguifree/ |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Arzneimittelname |
| Suchstrategie I | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Eingabeoberfläche | Stoffname |
| Suchstrategie II | Palopegteriparatid OR OR YORVIPATH TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Gesamttreffer | 0 |
| Studienregister | <i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Product name |
| Suchstrategie I | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Eingabeoberfläche | Active substance name/INN |
| Suchstrategie II | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer | 0 |
| Gesamttreffer | 0 |

| | |
|----------------------------|--|
| Studienregister | <i>Internetseite des G-BA</i> |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Allgemeines Suchfeld |
| Suchstrategie | Palopegteriparatid OR YORVIPATH OR TransCon PTH OR acp 014 OR 2222514-07-8 |
| Treffer^a | 2 |
| a: ohne Duplikate | |

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>clinicaltrials.gov</i> |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 19.10.2023 |
| Suchstrategie | NATPAR OR NATPARA OR (RECOMBINANT AND PARATHYROID AND HORMONE) OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX1-11 OR PREOTACT OR NPSP795 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>] |
| Treffer | 57 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>EU Clinical Trials Register</i> |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 19.10.2023 |
| Suchstrategie | NATPAR OR NATPARA OR (RECOMBINANT AND PARATHYROID AND HORMONE) OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX1-11 OR PREOTACT OR NPSP795 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 30 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 19.10.2023 |
| Suchstrategie | NATPAR OR NATPARA OR (RECOMBINANT AND PARATHYROID AND HORMONE) OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX1-11 OR PREOTACT OR NPSP795 [<i>SearchTerm</i>] |
| Treffer | 69 |

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | <i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i> |
| Internetadresse | https://portal.dimdi.de/amguifree/ |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Arzneimittelname |
| Suchstrategie I | Natpar OR Natpara OR recombinant parathyroid hormone OR rPTH OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX 111 OR PREOS OR PREOTACT OR npsp 795 |
| Treffer | 4 |
| Eingabeoberfläche | Stoffname |
| Suchstrategie II | Natpar OR Natpara OR recombinant parathyroid hormone OR rPTH OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX 111 OR PREOS OR PREOTACT OR npsp 795 |
| Treffer | 0 |
| Gesamttreffer | 4 |

| | |
|----------------------------------|--|
| Studienregister | <i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Product name |
| Suchstrategie I | Natpar OR Natpara OR recombinant parathyroid hormone OR rPTH OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX 111 OR PREOS OR PREOTACT OR npsp 795 |
| Treffer | 0 |
| Eingabeoberfläche | Active substance name/INN |
| Suchstrategie II | Natpar OR Natpara OR recombinant parathyroid hormone OR rPTH OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX 111 OR PREOS OR PREOTACT OR npsp 795 |
| Treffer^a | 13 |
| Gesamttreffer^a | 13 |
| a: ohne Duplikate | |

| | |
|----------------------------|---|
| Studienregister | <i>Internetseite des G-BA</i> |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de |
| Datum der Suche | 16.10.2023 |
| Eingabeoberfläche | Allgemeines Suchfeld |
| Suchstrategie | Natpar OR Natpara OR recombinant parathyroid hormone OR rPTH OR rhPTH OR NPSP558 OR ALX 111 OR PREOS OR PREOTACT OR Parathyroidhormon OR npsp 795 |
| Treffer^a | 10 |
| a: ohne Duplikate | |

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 1 | Rubin MR. The Role of the Patient Partnership in Designing Research on Neuropsychiatric Issues in Hypoparathyroidism. Journal of the Endocrine Society (2023) 7(7): bvad068 | Publikationstyp |
| 2 | Yao L, Li J, Li M, Lin C, Hui X, Tamilselvan D, Kandi M, Sreekanta A, Makhdami N, Ali DS, Dandurand K, Yang K, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Mannstadt M, Rejnmark L, Khan AA, Guyatt G. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Bone and Mineral Research (2022) 37(12), 2654 | Publikationstyp |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 1 | Rubin MR. The Role of the Patient Partnership in Designing Research on Neuropsychiatric Issues in Hypoparathyroidism. Journal of the Endocrine Society (2023) 7(7): bvad068 | Publikationstyp |
| 2 | Yao L, Li J, Li M, Lin C, Hui X, Tamilselvan D, Kandi M, Sreekanta A, Makhdami N, Ali DS, Dandurand K, Yang K, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Mannstadt M, Rejnmark L, Khan AA, Guyatt G. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Bone and Mineral Research (2022) 37(12), 2654 | Publikationstyp |

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 1 | Mannstadt M, Vokes TJ, Watts NB, Denham D, Shoback DM, Clarke BL, Lagast H, Bilezikian JP. Longterm safety and efficacy of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84]) for the treatment of adults with hypoparathyroidism: interim data from the race study. <i>Endocrine reviews</i> . (2014) 35(no pagination). | Publikationstyp |
| 2 | Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, Piccolo R, Krasner A, Shoback DM, Bilezikian JP. Geographic heterogeneity in health-related quality-of-life treatment response to recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84]) in patients with chronic hypoparathyroidism: post hoc analysis of replace. <i>Journal of bone and mineral research</i> . (2017) 32:S300. | Publikationstyp |
| 3 | Bilezikian J, Clarke B, Mannstadt M, Vokes T, Shoback D, Lagast H, Garceau R. Effect of recombinant human parathyroid hormone (RHPTH[1-84]) on skeletal dynamics and BMD in hypoparathyroidism: the replace study. (2012) 27 | Publikationstyp |
| 4 | Shoback D, Clarke B, Brandi ML, Bilezikian J, Lagast H. Safety and tolerability of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84]) in a randomized, double-blind, placebo-controlled study for the treatment of adults with hypoparathyroidism. <i>Endocrine reviews</i> . (2012) 33(3) | Publikationstyp |
| 5 | Bilezikian J, Mosekilde L, Shoback D, Vokes T, Mannstadt M, Clarke B, Lagast H, Garceau R. Efficacy of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84]) for the treatment of adults with hypoparathyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Endocrine reviews</i> . (2012) 33(3) | Publikationstyp |
| 6 | Study of the Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] on Metabolic Control and Symptoms Among Adults With Hypoparathyroidism. <i>Journal: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive Study to Evaluate Symptom Improvement and Metabolic Control Among Adult Subjects With Symptomatic Hypoparathyroidism Treated With Recombinant Human Parathyroid Hormone</i> (2017) | Publikationstyp |
| 7 | Mannstadt M, Brandi ML, Bilezikian JP, Clarke BL, Fraser WD, Krasner A, Lagast H, Lee H-M, Rejnmark L, Shoback DM, Vokes TJ. Similarities in postsurgical vs nonsurgical patients with hypoparathyroidism: post hoc analysis from recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84], parathyroid hormone rDNA) replace study. <i>Endocrine reviews</i> . (2017) 38(3) | Publikationstyp |
| 8 | Chen K, Bornheimer RK, Oster G, Vera-Llonch M, Weycker D. Phase III trial of recombinant human parathyroid hormone in hypoparathyroidism: a post-hoc analysis of change in health-state utility among responders. <i>Endocrine reviews</i> . (2017) 38(3) | Publikationstyp |
| 9 | Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Bilezikian JP, Lagast H, Shoback DM. Recombinant human parathyroid hormone (rhPTH [1-84]) therapy in hypoparathyroidism and improvement in quality of life. <i>Journal of bone and mineral research</i> (2015) 30 | Publikationstyp |
| 10 | Wheeler K. Natpara, a new treatment for hypoparathyroidism. <i>Drug topics</i> . (2015) 159(8), | Publikationstyp |

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|-----|---|------------------------------|
| 11 | Yao L, Li J, Li M, Lin C, Hui X, Tamilselvan D, Kandi M, Sreekanta A, Makhdami N, Ali DS, Dandurand K, Yang K, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Mannstadt M, Rejnmark L, Khan AA, Guyatt G. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> (2022) 37(12), 2654 | Publikationstyp |
| 12 | Puliani G, Hasenmajer V, Simonelli I, Sada V, Pofi R, Minnetti M, Cozzolino A, Napoli N, Pasqualetti P, Gianfrilli D, Isidori AM. Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> (2022) 37(7), 1233 | Publikationstyp |
| 13 | Rejnmark L. Quality of life in hypoparathyroidism. <i>Endocrine</i> (2018) 59(2), 237 | Publikationstyp |
| 14 | Chen K, Li N, Gao W, Zhao J, Signorovitch J. Consistency of clinical response to recombinant human parathyroid hormone (1-84) (rhPTH[1-84]) among patients with hypoparathyroidism. <i>Value in Health</i> (2017) 20(5), A210 | Publikationstyp |
| 15 | Chen K, Bornheimer RK, Oster G, Vera-Llonch M, Weycker D. Phase III trial of recombinant human parathyroid hormone in hypoparathyroidism: A post-hoc analysis of change in health-state utility among responders. <i>Endocrine Reviews</i> (2017) 38(3 Supplement 1) | Publikationstyp ^b |
| 16 | Weycker D, Chen K, Vera-Llonch M, Bornheimer R, Oster G. Phase iii trial of recombinant human parathyroid hormone in hypoparathyroidism: A post-hoc analysis of change in health-state utility among responders. <i>Value in Health</i> (2016) 19(7), A677 | Publikationstyp |
| 17 | Houillier P. The REPLACE study in adults and calcilytics. <i>Annales d'Endocrinologie</i> (2015) 76(2), 180 | Publikationstyp |
| 18 | Harslof T, Sikjaer T, Sorensen L, Pedersen SB, Mosekilde L, Langdahl BL, Rejnmark L. The effect of treatment with PTH on undercarboxylated osteocalcin and energy metabolism in hypoparathyroidism. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> (2015) 100(7), 2758 | Endpunkte |
| 19 | Linglart A, Rothenbuhler A. From synthesis to replacement of parathyroid hormone. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> (2013) 1(4), 260 | Publikationstyp |
| 20 | Wheeler K. Natpara, a new treatment for hypoparathyroidism. <i>Drug Topics</i> (2015) 159(8) | Publikationstyp ^a |
| 21 | Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: Results from a randomized controlled trial. <i>Osteoporosis International</i> (2014) 25(6), 1717 | Population |
| 22 | Bilezikian J, Hoff L, Vokes T, Rothman J, Clarke B, Mannstadt M, Lagast H, Shoback D. Changes in bone turnover markers and bone mineral density with recombinant human parathyroid hormone, RHPPTH(1-84), in hypoparathyroidism: Potential utility as surrogate endpoints for monitoring-the replace study. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> (2013) 28(SUPPL. 1) | Publikationstyp |

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|---|--|-----------------|
| 23 | Shoback D, Mannstadt M, Clarke B, Bilezikian J, Vokes T, Lagast H. Efficacy of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH[1-84]) for the treatment of adults with hypoparathyroidism: Postsurgical vs. Nonsurgical etiology. <i>Thyroid</i> (2012) 22(SUPPL. 1), A18 | Publikationstyp |
| 24 | Ing SW, Finkelman RD, He P, Khan AA, Mannstadt M, Rejnmark L, Song I, Takacs I, Wu Y. A Phase I Randomized Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) for Hypoparathyroidism. <i>JBMR plus</i> (2023) 7(7), e10758 | Studientyp |
| 25 | Palui R, Das RR, Roy A, Kamalanathan S, Kar SS, Sahoo J, Selvarajan S, Satapathy A. Parathyroid Hormone Replacement versus Oral Calcium and Active Vitamin D Supplementation in Hypoparathyroidism: A Meta-analysis. <i>Indian journal of endocrinology and metabolism</i> (2020) 24(2), 206 | Publikationstyp |
| a: Es handelt sich um ein Duplikat von Treffer Nr. 10. b: Es handelt sich um ein Duplikat von Treffer Nr. 8. | | |

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|---|--------------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> | | | |
| 1 | NCT00658567 | ACADIA Pharmaceuticals Inc.. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Efficacy of Pimavanserin (ACP-103) in Patients With Parkinson's Disease Psychosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00658567 | Population |
| 2 | NCT04009291 | Ascendis Pharma A/S. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04009291 | Vergleichstherapie |
| 3 | NCT05654701 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program of Palopegteriparatide in Patients With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05654701 | Studientyp |
| 4 | NCT04701203 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Adults With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04701203 | Vergleichstherapie |
| 5 | NCT03051217 | UCB Biopharma SPRL. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03051217 | Population |
| 6 | NCT05387070 | VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. 2022 Mai 24. ClinicalTrials.gov: PaTHway CHINA TRIAL: A Trial to Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05387070 | Vergleichstherapie |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> | | | |
| 7 | 2018-004815-33 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2019 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004815-33 | Vergleichstherapie |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|---|--------------------|
| 8 | 2020-003380-26 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2021 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003380-26 | Vergleichstherapie |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> | | | |
| 9 | EUCTR2007-003051-36-AT | Acadia Pharmaceuticals Inc. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial to Examine the Safety and Efficacy of ACP-103 in the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003051-36-AT | Population |
| 10 | NCT00658567 | ACADIA Pharmaceuticals Inc.. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of Safety and Efficacy of Pimavanserin (ACP-103) in Patients With Parkinson's Disease Psychosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658567 | Population |
| 11 | NCT04009291 | Ascendis Pharma A/S. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009291 | Vergleichstherapie |
| 12 | EUCTR2018-004815-33-DE | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2020 Mrz 18. WHO ICTRP: PaTH Forward: a study to investigate the safety and efficacy of TransCon PTH administered as an injection under the skin daily in adults with hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004815-33-DE | Vergleichstherapie |
| 13 | EUCTR2020-003380-26-HU | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: PaTHway TRIAL: A Clinical Trial to Investigate the Safety and Effectiveness of TransCon PTH Administered as an Injection Under the Skin in Adults with Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-HU | Vergleichstherapie |
| 14 | EUCTR2020-003380-26-FR | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: PaTHway TRIAL: A Clinical Trial to Investigate the Safety and Effectiveness of TransCon PTH Administered as an Injection Under the Skin in Adults with Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-FR | Vergleichstherapie |
| 15 | EUCTR2020-003380-26-NO | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Jul 31. WHO ICTRP: PaTHway TRIAL: A Clinical Trial to Investigate the Safety and Effectiveness of TransCon PTH Administered as an Injection Under the Skin in Adults with Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-NO | Vergleichstherapie |
| 16 | NCT05654701 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Expanded Access Program of Palopegteriparatide in Patients With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05654701 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|---------------------|---|--------------------|
| 17 | NCT04701203 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701203 | Vergleichstherapie |
| 18 | JPRN-jRCT2051210058 | Sibley C. 2023 Aug 25. WHO ICTRP: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Japanese Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210058 | Studientyp |
| 19 | NCT05387070 | VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: PaTHway CHINA TRIAL: A Trial to Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05387070 | Vergleichstherapie |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> | | | |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--|-------------------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> | | | |
| 1 | NCT00658567 | ACADIA Pharmaceuticals Inc.. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Efficacy of Pimavanserin (ACP-103) in Patients With Parkinson's Disease Psychosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00658567 | Population |
| 2 | NCT04009291 | Ascendis Pharma A/S. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04009291 | Studiendauer |
| 3 | NCT05654701 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program of Palopegteriparatid in Patients With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05654701 | Studientyp |
| 4 | NCT03051217 | UCB Biopharma SPRL. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03051217 | Population |
| 5 | NCT05387070 | VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. 2022 Mai 24. ClinicalTrials.gov: PaTHway CHINA TRIAL: A Trial to Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05387070 | Studientyp ^a |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|---|-------------------------|
| <i>EU Clinical Trials Register</i> | | | |
| 6 | 2018-004815-33 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2019 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004815-33 | Studiendauer |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> | | | |
| 7 | EUCTR2007-003051-36-AT | Acadia Pharmaceuticals Inc. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial to Examine the Safety and Efficacy of ACP-103 in the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003051-36-AT | Population |
| 8 | NCT00658567 | ACADIA Pharmaceuticals Inc.. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of Safety and Efficacy of Pimavanserin (ACP-103) in Patients With Parkinson's Disease Psychosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658567 | Population |
| 9 | NCT04009291 | Ascendis Pharma A/S. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009291 | Studiendauer |
| 10 | EUCTR2018-004815-33-DE | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2020 Mrz 18. WHO ICTRP: PaTH Forward: a study to investigate the safety and efficacy of TransCon PTH administered as an injection under the skin daily in adults with hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004815-33-DE | Studiendauer |
| 11 | NCT05654701 | Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Expanded Access Program of Palopegteriparatide in Patients With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05654701 | Studientyp |
| 12 | JPRN-jRCT2051210058 | Sibley C. 2023 Aug 25. WHO ICTRP: A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Japanese Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210058 | Studientyp |
| 13 | NCT05387070 | Visen Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: PaTHway CHINA TRIAL: A Trial to Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05387070 | Studientyp ^a |
| <p>a: Zum Zeitpunkt der Recherche liegt noch kein CSR der betreffenden Studie vor. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p> | | | |

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> | | | |
| 1 | NCT01176266 | Alexion. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Open-Label Study of Asfotase Alfa in Infants and Children ≤ 5 Years of Age With Hypophosphatasia (HPP). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01176266 | Population |
| 2 | NCT02824718 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Ministry of Health F. 2021 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human rhPTH(1-34) VS Association Alfacalcidol/ Hydrochlorothiazide in Severe Primary Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02824718 | Intervention |
| 3 | NCT04522622 | Ditte Hansen Odense University Hospital Steno Diabetes Center Copenhagen Rigshospitalet Aalborg University Hospital. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Treatment of Adynamic Bone Disorder With Parathyroid Hormone in Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04522622 | Population |
| 4 | NCT01011556 | Eli Lilly and Company TransPharma Medical. 2012 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study for the Transdermal Application of Teriparatide. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01011556 | Intervention |
| 5 | NCT03516773 | Entera Bio Ltd.. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Oral PTH(1-34) PK and PD Study in Patients With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03516773 | Intervention |
| 6 | NCT04206618 | General Military Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Circulating Myokine Levels and Bone Metabolism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04206618 | Population |
| 7 | NCT00532077 | GlaxoSmithKline. 2010 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of SB-751689 or rhPTH(1-34) on Excretion of Calcium and Phosphate in Women. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00532077 | Population |
| 8 | NCT00741182 | Glostrup University Hospital Copenhagen, The Danish Medical Research Council. 2015 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Effect of PTH(1-34) Treatment on Fracture Healing in Vivo. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00741182 | Population |
| 9 | NCT00473265 | John P Bilezikian. 2015 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Bone Properties in Hypoparathyroidism: Effects of PTH. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00473265 | Studientyp |
| 10 | NCT01199614 | John P Bilezikian. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: HEXT (Hypo EXTended): Effect of PTH on Skeleton in Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01199614 | Studientyp |
| 11 | NCT01263028 | Kaiser Permanente. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Effects of Ergocalciferol on Erythropoetin Stimulating Agent Dose. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01263028 | Population |
| 12 | NCT00347737 | Leland Graves III MD, University of Kansas. 2013 Jan 16. ClinicalTrials.gov: The Effects of Therapy With Teriparatide on Vascular Compliance and Osteoprotegerin/RANKL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00347737 | Population |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 13 | NCT00004340 | National Center for Research Resources (NCRR), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) University of California LA. 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Randomized Study of the Effects of Growth Hormone on Children and Adolescents on Maintenance Dialysis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00004340 | Population |
| 14 | NCT00856401 | National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: ADD-ON Study to Existing Hypoparathyroidism Studies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00856401 | Studientyp |
| 15 | NCT00515593 | Nycomed. 2012 Mai 7. ClinicalTrials.gov: PROPOSE Quality - PReOtact in Postmenopausal OStEoporosis - Quality of Life Study (FP-004-DE). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00515593 | Population |
| 16 | NCT00583518 | Nycomed. 2012 Mai 7. ClinicalTrials.gov: STEP: Study of Imaging Techniques (ImaTx and DXA) in Postmenopausal Women With Osteoporosis Using Preotact (FP-008-ES). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00583518 | Population |
| 17 | NCT00479037 | Nycomed. 2012 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Full Length Parathyroid Hormone, PTH(1-84) or Strontium Ranelate on Bone Markers in Postmenopausal Women With Primary Osteoporosis (FP-006-IM). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00479037 | Population |
| 18 | NCT00365924 | Pfizer. 2009 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Pilot Methodology Study To Evaluate Changes In Bone Quality Parameters Following Therapy With Forteo. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00365924 | Population |
| 19 | NCT02023411 | Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2021 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Teriparatide in Diabetic Inactive Charcot Neuroarthropathy of Foot. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02023411 | Population |
| 20 | NCT04750460 | Saint Petersburg State University Russia. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Injection of Teriparatide to Prevent Hypocalcemia After Parathyroidectomy in Dialysis Patients (TeriCa). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04750460 | Population |
| 21 | NCT04241211 | Seoul National University Bundang Hospital. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Comparative Study for Incidence of Proximal Junctional Kyphosis Between Parathyroid Hormone and Denosumab Following Adult Spinal Deformity Surgery : A Prospective, Randomized Controlled Trial. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04241211 | Population |
| 22 | NCT01292252 | Shane Burch Eli Lilly and Company University of California SF. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Use of Forteo (Teriparatide) in Posterolateral Lumbar Spine Fusion. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01292252 | Population |
| 23 | NCT03720886 | Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co. Ltd. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: G56W1 in Women With Postmenopausal Osteoporosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03720886 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 24 | NCT02204579 | Shire, National Institutes of Health (NIH), Takeda. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Effects of NPSP795 on the Calcium-sensing Receptor in Subjects With Autosomal Dominant Hypocalcemia as Measured by PTH Levels and Blood Calcium Concentrations. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02204579 | Population |
| 25 | NCT00172081 | Shire, Takeda. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: TOP: Recombinant Human Parathyroid Hormone (ALX1-11) on Fracture Incidence in Women With Postmenopausal Osteoporosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00172081 | Population |
| 26 | NCT00172107 | Shire, Takeda. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Efficacy of 3 Doses of ALX1-11 (50, 75, and 100 µg) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00172107 | Population |
| 27 | NCT00172120 | Shire, Takeda. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Open Label Extension. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00172120 | Population |
| 28 | NCT00172133 | Shire, Takeda. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Open Label Extension Study of PREOS. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00172133 | Population |
| 29 | NCT01297309 | Shire, Takeda. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: A Open-label Study Investigating the Safety and Tolerability of NPSP558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]), for the Treatment of Adults With Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study (RACE). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01297309 | Studientyp |
| 30 | NCT00172172 | Shire, Takeda. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Calcium Supplementation in Postmenopausal Women. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00172172 | Population |
| 31 | NCT02781844 | Shire, Takeda. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Blood Concentrations and Actions of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]) When Given Once and Twice Daily to Participants With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02781844 | Studientyp |
| 32 | NCT03150108 | Shire, Takeda. 2021 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study of rhPTH(1-84) in Japanese Healthy Subjects Compared With Matched Caucasian Healthy Adult Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03150108 | Population |
| 33 | NCT01455181 | Shire, Takeda. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Tolerability of NPSP558, for the Treatment of Adults With Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study in Hungary. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01455181 | Studientyp |
| 34 | NCT01268098 | Shire, Takeda. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of a rhPTH[1-84] of Fixed Doses of 25 and 50 mcg in Adults With Hypoparathyroidism (RELAY). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01268098 | Studiendauer |
| 35 | NCT02910466 | Shire, Takeda. 2021 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Use of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH(1-84)) in Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02910466 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 36 | NCT05556629 | Shire, Takeda. 2022 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Survey to Assess Participants' and Physicians' Knowledge, Attitudes and Behavior When Using NATPARA. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05556629 | Studientyp |
| 37 | NCT03364738 | Shire, Takeda. 2022 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of rhPTH(1-84) in Subjects With Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03364738 | Studientyp |
| 38 | NCT03878953 | Shire, Takeda. 2022 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of rhPTH(1-84) Treatment in Japanese Participants With Chronic Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03878953 | Studientyp |
| 39 | NCT00365456 | Takeda. 2012 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Sequential Treatment of Postmenopausal Women With Primary Osteoporosis (FP-001-IM). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00365456 | Population |
| 40 | NCT00478569 | Takeda. 2014 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Adherence to PTH(1-84) Treatment (FP-002-IM). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00478569 | Studientyp |
| 41 | NCT05137730 | Takeda Takeda Development Center Americas Inc. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Relative Bioavailability of a New Formulation Compared With the Approved Formulation of rhPTH [1-84] and to Find Out Dose Linearity of the New Formulation in Healthy Adults. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05137730 | Population |
| 42 | NCT01922440 | Takeda Takeda Development Center Americas Inc. 2023 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Registry for Participants With Chronic Hypoparathyroidism. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01922440 | Intervention |
| 43 | NCT00535860 | TransPharma Medical, Eli Lilly and Company. 2009 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy & Safety of ViaDerm-hPTH(1-34) Compared to Forteo SC in Postmenopausal Women With Osteoporosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00535860 | Population |
| 44 | NCT01321723 | Unigene Laboratories Inc.. 2013 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PTH Analog Tablets in Postmenopausal Women. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01321723 | Population |
| 45 | NCT01105832 | University Hospital Linköping. 2014 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Does Teriparatide (rhPTH 1-34) Promote Fracture Healing in Proximal Humeral Fractures?. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01105832 | Population |
| 46 | NCT01466829 | University of Aarhus, Takeda, Aarhus University Hospital. 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Treatment With PTH After Sternotomy in Cardiac Surgery Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01466829 | Population |
| 47 | NCT02986607 | University of Bergen, Haukeland University Hospital. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Corticosteroid Rhythms in Hypoparathyroid Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02986607 | Studientyp |
| 48 | NCT00221299 | University of California Davis, University of California San Francisco. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Risedronate and Parathyroid Hormone to Reverse Osteoporosis Caused by Chronic Steroid Use. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00221299 | Population |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|---|-----------------|
| 49 | NCT00683163 | University of California San Francisco. 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: PTH & Ibandronate Combination Study (PICS). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00683163 | Population |
| 50 | NCT00145886 | University of Chicago. 2016 Jan 12. ClinicalTrials.gov: rhPTH Therapy for Low Turnover Bone Fragility. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00145886 | Population |
| 51 | NCT04196855 | University of East Anglia, Ministry of Defence UK, Darlington Memorial Hospital, Clinical Research and Trials Unit (Norfolk & Norwich University Hospital, UK). 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Study of Teriparatide in Stress Fracture Healing. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04196855 | Population |
| 52 | NCT02138214 | University of Wisconsin Madison, National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Central Neck Dissection in Patients With Clinical Node Negative Thyroid Cancer. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02138214 | Population |
| 53 | NCT03994172 | VA Office of Research and Development University of California San Francisco. 2023 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy for Osteoporosis in Men. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03994172 | Population |
| 54 | NCT00500409 | Virchow Group. 2014 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of OSTEOFORM (rhPTH [1-34]) in Increasing Bone Mineral Density in Osteoporosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00500409 | Population |
| 55 | NCT00730210 | University of Aarhus. 2012 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hypoparathyroidism With Subcutaneous PTH (1-84) Injections: Effects on Muscle Function and Quality of Life (HypoPTH). https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730210 | Population |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> | | | |
| 56 | 2014-001156-28 | Abiogen Pharma SpA. 2014 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the safety and the efficacy of Neridronate ampoules 25 mg, after repeated intramuscular administrations, in patients with Complex Regional Pain Syndrome type I (CRPS-I). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001156-28 | Population |
| 57 | 2010-019850-42 | Alexion Pharma GmbH. 2011 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019850-42 | Population |
| 58 | 2016-000500-29 | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2016 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Crossover Trial to Compare recombinant human rhPTH(1-34) to the ASSociation alfacalcidol/hydrochlorothiazide in the treatment of Autosomal Dominant Hypocalcemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000500-29 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 59 | 2004-002317-37 | Aventis Inc.. 2004 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE HOW PRIOR THERAPY WITH ALENDRONATE OR RISEDRONATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS INFLUENCES THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TERIPARATIDE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002317-37 | Population |
| 60 | 2009-012397-12 | AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO". 2009 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Energy metabolism and the skeleton: reciprocal interplay. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012397-12 | Population |
| 61 | 2008-000592-24 | Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik. 2008 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open Clinical Study of Daily Subcutaneous Parathyroid Hormone (1-34) / Teriparatide Injection on the Consolidation of Regenerated Bone Formed after Distraction Osteogenesis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000592-24 | Population |
| 62 | 2008-007365-23 | BioMarin Pharmaceutical Inc.. 2009 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007365-23 | Population |
| 63 | 2018-003888-56 | Department of Nephrology, Herlev & Gentofte Hospital, Herlev Hospital. 2021 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of adynamic bone disorder with parathyroid hormone in patients with chronic kidney disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003888-56 | Population |
| 64 | 2011-004465-32 | Dept.of Cardiothoracic & Vascular Surgery Aarhus University Hospital Skejby. 2011 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Can post-operative treatment with parathyroid hormone enhance bone healing and quality of newly formed bone after sternotomy in cardiac surgery patients?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004465-32 | Population |
| 65 | 2013-001890-26 | Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale dell'Università degli Studi di Firenze. 2014 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Recombinant human parathyroid hormone [rh PTH(1-34): Teriparatide] as therapy for refractory hypoparathyroidism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001890-26 | Intervention |
| 66 | 2009-011883-12 | Elli Lilly and Company. 2009 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study for Transdermal Application of Teriparatide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011883-12 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 67 | 2006-006015-72 | GlaxoSmithKline Research and Development Ltd.. 2007 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Study CR9108963: A 12-month, randomized, double blind, parallel-group, placebo and active-controlled dose-range finding study of the efficacy and safety of SB-751689 in post-menopausal women with osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006015-72 | Population |
| 68 | 2011-005801-54 | Hvidovre Hospital. 2012 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of 1-84 parathyroidhormone in the treatment of proximal fracture of the humerus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005801-54 | Population |
| 69 | 2020-004000-33 | Inozyme Pharma Inc. 2021 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INZ-701 Followed by an Open-Label Long-Term Extension Period in Adults with ABCC6 Deficiency Manifesting as Pseudoxanthoma elasticum (PXE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004000-33 | Population |
| 70 | 2009-016523-61 | King's College London. 2009 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: 18F-fluoride PET for Early Non-invasive Assessment of Cortical Bone Formation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016523-61 | Population |
| 71 | 2009-016873-13 | King's College Hospital NHS Foundation Trust. 2010 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A novel therapy using recombinant human PTH 1-84 to stimulate bone repair and enhance fracture healing in the acute Charcot foot: a double blind placebo controlled phase IV trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016873-13 | Population |
| 72 | 2021-001730-19 | Medical University of Vienna. 2022 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Hormones and Muscle – Unravelling the metabolic pathways of endocrine myopathies A translational magnetic resonance spectroscopy and imaging pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001730-19 | Studiendauer |
| 73 | 2011-006152-36 | Middelfart Rygsektor. 2012 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Postoperative treatment with parathyroidea hormone Forteo® in patients undergoing posterolateral spinal fusion surgery. A prospective and a randomized double-blinded, placebo-controlled study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006152-36 | Population |
| 74 | 2004-000438-35 | NPS Allelix Corporation. 2004 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in subjects with Parenteral Nutritional Dependant Short Bowel Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000438-35 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 75 | 2011-001265-40 | NPS Pharmaceuticals Inc. 2011 Jul 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A 6-Month Open-label Study Investigating the Safety and Tolerability of NPSP558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]), for the Treatment of Adults with Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001265-40 | Studientyp |
| 76 | 2015-003108-22 | NPS Pharmaceuticals Inc. 2015 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-dose Study to Determine the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Parathyroid Hormone (rDNA) Administered Subcutaneously at a Dose of 50 µg in Subjects with Hypoparathyroidism Who Are 12 to Less Than 18 Years of Age. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003108-22 | Population |
| 77 | 2005-000730-20 | Nycomed Danmark Aps. 2006 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, international, multi centre, parallel group, phase III b, randomised trial, investigating lumbar spine Bone Mineral Density (BMD) changes in postmenopausal women with primary osteoporosis initially treated with 12 months of full length parathyroid hormone (PTH 1-84) followed by 12 months of treatment with risedronate followed by either 12 months treatment with PTH (1-84) or risedronate. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000730-20 | Population |
| 78 | 2006-006065-16 | Nycomed Danmark ApS. 2007 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, international, multi centre, randomised, open label, parallel group, phase IV clinical trial investigating changes in bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis treated with either PTH(1-84) or strontium ranelate. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006065-16 | Population |
| 79 | 2006-006064-32 | Nycomed Danmark Aps. 2008 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Ensayo clínico de fase IV, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de grupos paralelos, de 24 semanas, que estudia los cambios en el dolor lumbar relacionado con una o varias fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con 100 µg diarios de PTH(1-84) frente a 70 mg semanales de alendronato. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006064-32 | Population |
| 80 | 2006-005570-42 | NYCOMED PHARMA S.A.. 2007 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: "Ensayo clínico multicéntrico, longitudinal, prospectivo, fase IV que compara dos técnicas de imagen (ImaTx y DXA) para evaluar el efecto anabólico de la PTH (1-84) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria". https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005570-42 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|---|-----------------|
| 81 | 2017-003067-36 | Shire Human Genetic Therapies Inc. 2018 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Study Investigating the Safety and Efficacy of rhPTH(1-84) in Subjects with Hypoparathyroidism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003067-36 | Studientyp |
| 82 | 2010-020342-98 | Unigene Laboratories Inc. 2011 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-Blind, Randomized, Repeat Dose, Parallel Group Study of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH(1-31)NH ₂) tablets, or Placebo tablets, Compared to Open Label Forteo in Postmenopausal Women with Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020342-98 | Population |
| 83 | 2008-000606-36 | Aarhus University Hospital, Dept of Endocrinology and Metabolism C. 2008 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of hypoparathyroidism with subcutaneous PTH (1-84) injections: effects on muscle function and quality of life. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000606-36/DK | Population |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> | | | |
| 84 | CTRI/2019/07/020148 | ALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: effect of injection teriparatide and tablet reunion in healing of jaw fracture https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020148 | Population |
| 85 | NCT02824718 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Recombinant Human rhPTH(1-34) VS Association Alfacalcidol/Hydrochlorothiazide in Severe Primary Hypoparathyroidism. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824718 | Intervention |
| 86 | EUCTR2016-000500-29-FR | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A randomized Crossover Trial to Compare recombinant human rhPTH(1-34) to the Association alfacalcidol/hydrochlorothiazide in the treatment of Autosomal Dominant Hypocalcemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000500-29-FR | Intervention |
| 87 | EUCTR2009-012397-12-IT | AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Energy metabolism and the skeleton: reciprocal interplay. - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012397-12-IT | Population |
| 88 | EUCTR2009-012397-12-IT | AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Energy metabolism and the skeleton: reciprocal interplay. - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012397-12-IT | Population |
| 89 | CTRI/2009/091/000190 | Cadila Healthcare Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the safety and efficacy of teriparatide in postmenopausal osteoporosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000190 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 90 | IRCT138810121414N5 | Cinagen biotechnology. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the effects of recombinant form of human PTH and the Brand type (Forteo) in improving Bone Mineral Density in patients having osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138810121414N5 | Population |
| 91 | ChiCTR2300067899 | Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Stomatology Hospital of Kunming Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Clinical study of recombinant human parathyroid hormone in the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067899 | Population |
| 92 | EUCTR2009-017320-29-SE | Department of Orthopaedics IKE. 2013 Jul 15. WHO ICTRP: Does teriparatide accelerate early callus formation in proximal humeral fractures?. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017320-29-SE | Population |
| 93 | EUCTR2013-001890-26-IT | Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale dell'Università degli Studi di Firenze. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Recombinant human parathyroid hormone [rh PTH(1-34): Teriparatide] as therapy for refractory hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001890-26-IT | Intervention |
| 94 | EUCTR2009-011883-12-HU | Elli Lilly and Company. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: 2. fázisú vizsgálat a teriparatid borön át történo alkalmazásáról https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011883-12-HU | Intervention |
| 95 | NCT03516773 | Entera Bio Ltd.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Oral PTH(1-34) PK and PD Study in Patients With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516773 | Intervention |
| 96 | TCTR20190725001 | Faculty of Medicine; Chulalongkorn University. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Precision treatment for Renal Osteodystrophy Guided by Bone Histomorphometry in Hemodialysis Patient with Low Bone Mineral Density. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190725001 | Population |
| 97 | ChiCTR-TRC-11001313 | Gangyi Yang. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of rhPTH on bone metabolism of Postmenopausal Osteoporosis: a randomized control trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001313 | Population |
| 98 | NCT00532077 | GlaxoSmithKline. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of SB-751689 or rhPTH(1-34) on Excretion of Calcium and Phosphate in Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532077 | Population |
| 99 | EUCTR2008-000094-37-DK | Glostrup University Hospital. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Effect of PTH(1-34)-treatment on fracture healing in vivo. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000094-37-DK | Population |
| 100 | EUCTR2011-005801-54-DK | Hvidovre Hospital. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: The effect of Preotact on the healing of fracture of the upper arm bone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005801-54-DK | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 101 | CTRI/2009/091/000293 | Intas Biopharmaceuticals Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical phase III trial to study and compare the effects of human Recombinant PTH in post menopausal female with Osteoporosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000293 | Population |
| 102 | CTRI/2020/10/028627 | Intas Pharmaceuticals Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A study of teriparatide injection in healthy human volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028627 | Population |
| 103 | CTRI/2021/04/032769 | Intas Pharmaceuticals Ltd. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: A Phase III clinical trial of Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032769 | Population |
| 104 | EUCTR2009-016523-61-GB | King's College London. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: 18F-fluoride PET for Early Non-invasive Assessment of Cortical Bone Formation - Non-invasive Assessment of Cortical Bone Formation - Version 1. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016523-61-GB | Population |
| 105 | EUCTR2009-016873-13-GB | King's College Hospital NHS Foundation Trust. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Study to find out whether a special treatment called recombinant human parathyroid hormone 1-84 (rh PTH) can improve the bone repair and healing of bone fracture in the Charcot foot. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016873-13-GB | Population |
| 106 | NCT00347737 | Leland Graves III MD. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effects of Therapy With Teriparatide on Vascular Compliance and Osteoprotegerin/RANKL. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347737 | Population |
| 107 | EUCTR2021-001730-19-AT | Medical University of Vienna. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Hormones and Muscle. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001730-19-AT | Studiendauer |
| 108 | EUCTR2011-006152-36-DK | Middelfart Rygsektor. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Does postoperative treatment with parathyroidea hormone Forteo® improve the disability in elderly patients undergoing spinal stabilization fusion surgery compared with patients treated with placebo. If that is the case, is there a correlation between improvement of disability and solid osseous healing? https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006152-36-DK | Population |
| 109 | EUCTR2011-001265-40-HU | NPS Pharmaceuticals Inc. 2012 Nov 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effects of Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]), in Subjects with Hypoparathyroidism. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001265-40-HU | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 110 | EUCTR2015-003108-22-GB | NPS Pharmaceuticals Inc. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: Study on parathyroid hormone for use in hypoparathyroidism in children 12 to less than 18 years old. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003108-22-GB | Population |
| 111 | NCT00515593 | Nycomed. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: PROPOSE Quality - PReOtact in Postmenopausal OStEoporosis - Quality of Life Study (FP-004-DE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515593 | Population |
| 112 | NCT00583518 | Nycomed. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: STEP: Study of Imaging Techniques (ImaTx and DXA) in Postmenopausal Women With OstEoporosis Using Preatact (FP-008-ES). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583518 | Population |
| 113 | EUCTR2006-006065-16-AT | Nycomed Danmark ApS. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A 24-week, international, multi centre, randomised, open label, parallel group, phase IV clinical trial investigating changes in bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis treated with either PTH(1-84) or strontium ranelate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006065-16-AT | Population |
| 114 | EUCTR2005-000730-20-SE | Nycomed Danmark ApS. 2012 Okt 2. WHO ICTRP: An open label, international, multi centre, parallel group, phase III b, randomised trial, investigating lumbar spine Bone Mineral Density (BMD) changes in postmenopausal women with primary osteoporosis initially treated with 12 months of full length parathyroid hormone (PTH 1-84) followed by 12 months of treatment with risedronate followed by either 12 months treatment with PTH (1-84) or risedronate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000730-20-SE | Population |
| 115 | EUCTR2006-006064-32-ES | Nycomed Danmark ApS. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: Ensayo clínico de fase IV, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de grupos paralelos, de 24 semanas, que estudia los cambios en el dolor lumbar relacionado con una o varias fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con 100 µg diarios de PTH(1-84) frente a 70 mg semanales de alendronate https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006064-32-ES | Population |
| 116 | EUCTR2006-005570-42-ES | NYCOMED PHARMA SA. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Ensayo clínico multicéntrico, longitudinal, prospectivo, fase IV que compara dos técnicas de imagen (ImaTx y DXA) para evaluar el efecto anabólico de la PTH (1-84) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005570-42-ES | Population |
| 117 | ChiCTR1900026859 | Peking Union Medical College Hospital. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Two-dose, Positive Drug Control, Double-blind Trial for the PK and Safety and Therapeutic Effects of rhPHT(1-34)(G56W1) Once a Week in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026859 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 118 | NCT00365924 | Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Pilot Methodology Study To Evaluate Changes In Bone Quality Parameters Following Therapy With Forteo. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00365924 | Population |
| 119 | ACTRN1261400059662 | Royal Brisbane and Women's Hospital. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Teriparatide for Pelvic Fracture Healing. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261400059662 | Population |
| 120 | JPRN-UMIN000023344 | Saku Central Hospital Advanced Care Center. 2023 Aug 25. WHO ICTRP: The efficacy of teriparatide for the bone strength of patients suffered proximal femoral fracture, evaluated by computed tomographic finite element analysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023344 | Population |
| 121 | ChiCTR2200057843 | Shanghai Sixth People's Hospital. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Phase III, multicenter, randomized, open, positive-drug parallel control trial evaluating the efficacy and safety of injectable recombinant human parathyroid hormone (1-34) [56.5 µg] (SAL056) in postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057843 | Population |
| 122 | NCT03720886 | Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co. Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: G56W1 in Women With Postmenopausal Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720886 | Population |
| 123 | NCT01455181 | Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Safety and Tolerability of NPSP558, for the Treatment of Adults With Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study in Hungary. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455181 | Studientyp |
| 124 | NCT03150108 | Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of rhPTH(1-84) in Japanese Healthy Subjects Compared With Matched Caucasian Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150108 | Population |
| 125 | NCT00172107 | Shire. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Study to Assess the Safety and Efficacy of 3 Doses of ALX1-11 (50, 75, and 100µg) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00172107 | Population |
| 126 | NCT00172120 | Shire. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Open Label Extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00172120 | Population |
| 127 | NCT00172133 | Shire. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Open Label Extension Study of PREOS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00172133 | Population |
| 128 | NCT00172081 | Shire. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: TOP: Recombinant Human Parathyroid Hormone (ALX1-11) on Fracture Incidence in Women With Postmenopausal Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00172081 | Population |
| 129 | NCT01297309 | Shire. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Open-label Study Investigating the Safety and Tolerability of NPSP558, a Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]), for the Treatment of Adults With Hypoparathyroidism - A Clinical Extension Study (RACE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01297309 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|--|-----------------|
| 130 | NCT00172172 | Shire. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Calcium Supplementation in Postmenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00172172 | Population |
| 131 | NCT02781844 | Shire. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Study to Assess the Blood Concentrations and Actions of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH [1-84]) When Given Once and Twice Daily to Participants With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781844 | Studientyp |
| 132 | NCT01268098 | Shire. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Study of Safety and Efficacy of a rhPTH[1-84] of Fixed Doses of 25 and 50 mcg in Adults With Hypoparathyroidism (RELAY). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268098 | Studiendauer |
| 133 | NCT02910466 | Shire. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: A Study of Extended Use of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH(1-84)) in Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910466 | Studientyp |
| 134 | NCT02204579 | Shire. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Determine the Effects of NPSP795 on the Calcium-sensing Receptor in Subjects With Autosomal Dominant Hypocalcemia as Measured by PTH Levels and Blood Calcium Concentrations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204579 | Population |
| 135 | NCT03364738 | Shire. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of rhPTH(1-84) in Subjects With Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364738 | Studientyp |
| 136 | NCT03878953 | Shire. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: A Clinical Study of rhPTH(1-84) Treatment in Japanese Participants With Chronic Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878953 | Studientyp |
| 137 | NCT05556629 | Shire. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: A Survey to Assess Participants' and Physicians' Knowledge, Attitudes and Behavior When Using NATPARA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556629 | Studientyp |
| 138 | ACTRN1261500358549 | Stelis Biopharma Pvt.Ltd.. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A double blind single-dose study to evaluate pharmacokinetics, safety and tolerability of Stelis Teriparatide [rh-PTH (1-34)] with innovator product Forsteo Registered Trademark (European Innovator) in healthy volunteers via subcutaneous administration of a single dose of 20 mcg. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261500358549 | Population |
| 139 | NCT05137730 | Takeda. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: A Study of Relative Bioavailability of a New Formulation Compared With the Approved Formulation of rhPTH [1-84] and to Find Out Dose Linearity of the New Formulation in Healthy Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05137730 | Population |
| 140 | JPRN-jRCT2080224751 | Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2023 Aug 25. WHO ICTRP: A Clinical Study of rhPTH (1-84) Treatment in Japanese Participants With Chronic Hypoparathyroidism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224751 | Studientyp |
| 141 | IRCT20220809055649N1 | Tehran University of Medical Sciences. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Teriparatide in Post-op Rotator Cuff Healing. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220809055649N1 | Population |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|---|-----------------|
| 142 | ChiCTR-TRC-10000924 | Tongji Hospital of Tongji. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A randomized, controlled, multicenter phase II trial of recombinant human parathyroid hormone (1-34) (rhPTH(1-34)) in primary osteoporosis patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000924 | Population |
| 143 | EUCTR2010-020342-98-EE | Unigene Laboratories Inc. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Double-Blind, Randomized, Repeat Dose, Parallel Group Study of Recombinant Human Parathyroid Hormone (rhPTH(1-31)NH ₂) tablets, or Placebo tablets, Compared to Open Label Forteo in Postmenopausal Women with Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020342-98-EE | Population |
| 144 | NCT01321723 | Unigene Laboratories Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PTH Analog Tablets in Postmenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321723 | Population |
| 145 | NCT01466829 | University of Aarhus. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Treatment With PTH After Sternotomy in Cardiac Surgery Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466829 | Population |
| 146 | NCT00145886 | University of Chicago. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: rhPTH Therapy for Low Turnover Bone Fragility. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145886 | Population |
| 147 | CTRI/2010/091/000242 | USV Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial with Teriparatide: a recombinant human parathyroid hormone) and Calcium and Vitamin D Supplementation in Post-menopausal Women with Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000242 | Population |
| 148 | NCT00500409 | Virchow Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of OSTEOPORFORM (rhPTH [1-34]) in Increasing Bone Mineral Density in Osteoporosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500409 | Population |
| 149 | ChiCTR-ONC-12002874 | Wuhan Union Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Phase I clinical study of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) in healthy Chinese subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002874 | Population |
| 150 | ChiCTR-OID-17014203 | Xiyuan Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Study on open, single center tolerance and pharmacokinetics of recombinant human parathyroid hormone (1-84) for injection in healthy subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OID-17014203 | Population |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> | | | |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PaTHway

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Die Studie PaTHway ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von täglich s. c. verabreichtem Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Behandlungseffekts von täglich applizierten Palopegteriparatid auf den Serumkalziumspiegel sowie auf die therapeutischen Dosen von aktivem Vitamin D (d. h. Calcitriol oder Alfacalcidol) und Kalzium über einen 26-wöchigen Behandlungszeitraum <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von täglich appliziertem Palopegteriparatid • Bewertung des Behandlungseffekts von täglich appliziertem Palopegteriparatid auf die Skalen des HPES und die Domänenscores des SF-36 • Bewertung des Behandlungseffekts von täglich appliziertem Palopegteriparatid auf PD-Marker, einschließlich des Serumkalziums und die Dosen von aktivem Vitamin D und Kalzium • Bewertung des Behandlungseffekts von täglich appliziertem Palopegteriparatid auf das Serumphosphat, das albumin-adjustierte Serumkalzium-Phosphat-Produkt und das Serummagnesium • Bewertung der Antikörperreaktion anhand von anti-PTH-Antikörpern, anti-TransCon PTH-Antikörpern und anti-Polyethylenglykol (PEG-) Antikörpern • Bewertung des Behandlungseffekts während der Extensionsphase • Bewertung des Behandlungseffekts von täglich appliziertem Palopegteriparatid auf die Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density; BMD) und den trabekulären Knochen score |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>(Trabecular Bone Score; TBS) mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual energy X-ray Absorptiometry; DXA) sowie auf die Knochenumsatzmarker Serum-PINP und Serum-CTX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung der Behandlung mit Palopegteriparatid auf die patientenberichtete Lebensqualität sowie die arztberichtete Bewertung der klinischen Ereignisse <p>Hypothese</p> <p>Die Nullhypothese besagte, dass innerhalb der 26-wöchigen Behandlung, kein Unterschied zwischen dem Kontrollarm und dem Palopegteriparatid-Arm bezüglich der Serumkalziumspiegel und der therapeutischen Dosen von aktivem Vitamin D und Kalzium besteht.</p> <p>Die Prüfung der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte erfolgte sequenziell, wie unter Punkt 6a dargestellt. Wenn eine Nullhypothese nicht widerlegt werden konnte, wurde für den entsprechenden Endpunkt keine statistische Signifikanz angegeben. Die Testergebnisse wurden dennoch berichtet.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 3:1)</p> <p>Verblindung: doppelblind*</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III mit anschließender Extensionsphase</p> <p>Studienhorizont: 26-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit anschließender Open Label Extensionsphase über bis zu drei Jahre</p> <p>*bezieht sich auf die 26-wöchige Behandlungsphase, die anschließende 3-jährige Extensionsphase ist unverblindet (Open Label)</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Hinweis: Im Folgenden werden lediglich diejenigen Änderungen dargestellt, die die RCT-Phase der Studie betreffen.</p> <p>Änderungen im CSP</p> <p>Der CSP in der Version 1.0 stammt vom 23.09.2020. Es wurden bis zum Ende der RCT-Phase insgesamt fünf Hauptversionen erstellt. Zudem wurde ein Addendum zu Version 5.0 des CSP erstellt, in dem die Kontaktmöglichkeit zur Meldung von SUE und UE von besonderem Interesse sowie andere besondere Vorkommnisse, angepasst wurde, um den Datenschutz zu gewährleisten.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p><u>Änderungen zwischen Version 1.0 des CSP (23.09.2020) und Version 2.0 des CSP (16.03.2021):</u></p> <p>Um Rückmeldungen internationaler Zulassungsbehörden zu berücksichtigen, wurden folgende Änderungen am ursprünglichen CSP vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die sekundären Studienziele wurden angepasst, um die Endpunkte widerzuspiegeln (Streichung von Kalzium im Urin, Phosphat im Urin und Kreatinin-Clearance im Urin). • Die Randomisierung wurde, wie von der FDA empfohlen, nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere) stratifiziert. • Dem Einschlusskriterium #2 wurde eine Definition der Hypokalzämie hinzugefügt. • Aktualisierung des Einschlusskriterium #4 durch Hinzufügen von "knapp unter dem Normbereich" in Aufzählungspunkt 3, um zu präzisieren, dass der Serumspiegel des albuminkorrigierten oder ionisierten Kalziums im Normbereich liegen sollte. • Aktualisierung des Einschlusskriterium #13 um eine lokale französische Anforderung hinsichtlich der Notwendigkeit, einem Sozialversicherungssystem anzugehören, von einem solchen System zu profitieren oder assimiliert zu sein, zu berücksichtigen. • Präzisierung von Ausschlusskriterium #2 um "Nicht-Melanom"-Hautkrebs anstelle von "Basalzellen"-Hautkrebs auszuschließen. • Präzisierung des Ausschlusskriterium #11, dass eine akzeptable Verhütungsmethode "hoch wirksam" und nicht nur "wirksam" sein muss. • Der Zielbereich für Vitamin D während der Studie wurde präzisiert, indem der folgende Text hinzugefügt wurde: "Der Zielbereich für Vitamin D während der Behandlungsphasen dieser Studie beträgt 30 bis 80 ng/ml". • Der Beginn des neuen Therapieschemas zu Visite 10 wurde durch Hinzufügung des folgenden Textes verdeutlicht: "Am Tag von Visite 10 für diejenigen Probanden, die zum Zeitpunkt von Visite 10 noch aktives Vitamin D einnehmen" und "Am Tag nach Visite 10 für diejenigen Probanden, die kein aktives Vitamin D mehr einnehmen und bei Visite 10 ein Studienmedikament ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ einnehmen". • Aktualisierung der Abbruchregel, zur Klarstellung, dass eine Schwangerschaft zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen muss. • Klarstellung, dass der Prüfarzt nicht verpflichtet ist, verbotene Therapien mit dem klinischen Monitor zu besprechen. • Klarstellung, dass die telefonische Befragung (2 Wochen \pm 7 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) nur in englischsprachigen Ländern/Standorten stattfinden soll. |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass das Vereinigte Königreich nur EKGs akzeptiert, die beim Screening durchgeführt wurden und keine historischen Daten. • Der Abschnitt über die Bewertung und Berichterstattung von UE, einschließlich der Ergebnisbewertung, sowie der Sicherheitsüberwachung wurden auf einen neuen Standardtext aktualisiert, um die klinischen Studien von Ascendis zu vereinheitlichen. • Für die statistischen Analysen wurde der exakte Test nach Fisher durch den CMH-Test ersetzt, der nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus stratifiziert ist (postoperativ vs. andere). • Präzisierung des primären Endpunkts durch Hinzufügung des folgenden Textes: "*Tagesdosen von Kalzium und aktivem Vitamin D werden als Summe der Dauer- und PRN-Dosen an einem Kalendertag berechnet. Unabhängigkeit von therapeutischem Kalzium ist definiert als tägliche elementare Kalzium-Dosis ≤ 600 mg am Kalendertag und am Tag vor der Visite in Woche 26. Unabhängigkeit von aktivem Vitamin D ist definiert als keine aktive Vitamin D-Einnahme im gleichen Zeitraum." • Aktualisierung der wichtigsten sekundären Endpunkte auf Grundlage der FDA-Empfehlung, durch Ergänzung der Veränderung des HPES gegenüber Baseline und der Veränderung des SF-36 gegenüber Baseline. • Aktualisierung der Sicherheitsendpunkte durch Hinzufügen der Urinchemie des 24-Stundensammelurins (einschließlich der Kalziumkonzentration im Urin und der Urin-Kreatinin-Clearance) zu vorgegebenen Zeitpunkten, einschließlich Woche 26. • Verdeutlichung, dass die Analyse von freiem PTH im Rahmen der PK-Analysen erfolgt. <p><u>Änderungen zwischen Version 2.0 des CSP (16.03.2021) und Version 3.0 des CSP (10.06.2021):</u></p> <p>Die Version 3.0 diente der Klärung der Studie, und zur Berücksichtigung der Kommentare der National Security Agency of Medicine and Health Products (ANSM). Sie beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ein-/Ausschlusskriterien bezüglich der Bezeichnung der TSH-Einheiten als mIU/l anstelle von mIU/dl • Eine vorangegangene PTH-Behandlung wurde als gleichwertig mit den Anforderungen einer hochdosierten, konventionellen Therapie betrachtet und der folgende Text hinzugefügt: "*Ausgenommen sind Personen, die innerhalb von zwölf Wochen vor der Screening-Visite PTH-ähnliche Arzneimittel erhalten haben. Diese müssen lediglich für fünf Wochen vor dem Screening einen stabilen Bedarf an elementarem Kalzium und aktivem Vitamin D oberhalb der Mindestschwellenwerte nachweisen". |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung wirksamer Verhütungsmittel bei männlichen Teilnehmern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter wurde durch den Zusatz "gemäß Clinical Trial Facilitating Group (CTFG-) Definition" präzisiert. • Papiertagebücher wurden als Backup-Option hinzugefügt. • Die EKG-Anforderungen wurden auf Nachfrage der ANSM durch Hinzufügung des QT-Intervalls und der Herzfrequenz präzisiert. • Die Gründe und Absichten für die Meldung und die Bestimmung von UE an der Injektionsstelle wurden mit Verweis auf Abschnitt 12.4.3.4 für die Meldung von Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction; ISR) klargestellt. • Die Definitionen von UE wurden in Übereinstimmung mit den Leitlinien ICH E6 GCP und ICH E2A präzisiert. • Die Gründe und Absichten für die Meldung von UE aufgrund von Kalziumanomalien wurden ebenfalls klargestellt: Diese stellen keine UE dar, sofern sie nicht symptomatisch sind. • Die Gründe und Absichten für die Meldung und Bestimmung von UE bei Reaktionen an der Injektionsstelle wurden klargestellt. • Die Methode zur Kontrolle der Multiplizität wurde durch Hinzufügung des folgenden Textes aktualisiert: "Es wird ein Gatekeeping-Testverfahren angewandt, um die familienbezogene Typ-1-Fehlerrate für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte zu kontrollieren. Die Einzelheiten werden im SAP angegeben". • Das PGIS-Datenerhebungsformat wurde durch Hinzufügung des folgenden Textes geändert: „In den Visiten 6, 9 und 10/ET muss ein zusätzlicher PGIS-Papierfragebogen vom Studienteilnehmer ausgefüllt werden." <p><u>Änderungen zwischen Version 3.0 des CSP (10.06.2021) und Version 4.0 des CSP (03.08.2021):</u></p> <p>Version 4.0 des CSP beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die verwendete SF-36-Version wurde auf Grundlage der FDA-Empfehlung präzisiert (1-Wochen-Recall) • Für den primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde auf der Grundlage der FDA-Empfehlung, für den albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel der Zusatz "gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26" hinzugefügt. Fußnoten wurden wie folgt ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ *Die Bestätigung, dass ein albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel "anormal" war erfordert zwei aufeinander folgende Ergebnisse außerhalb des Normbereichs innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ **Unabhängigkeit von aktivem Vitamin D wird als keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen) definiert. ○ ***Unabhängigkeit von therapeutischen Kalzium-Dosen wird als durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen definiert. • Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden auf der Grundlage der FDA-Empfehlung aktualisiert und um die "Veränderung gegenüber Baseline nach 26 Behandlungswochen" ergänzt. Dies betrifft die folgenden Endpunkte: HPES – Symptom Gesamtscore, HPES – Impact Gesamtscore, PCS und MCS der SF-36". Darüber hinaus wurde präzisiert: "Zusätzlich werden die HPES – Impact Domänenenscores (körperliche, kognitive, körperliche Funktionsfähigkeit, tägliches Leben, psychologisches Wohlbefinden, soziales Leben und Beziehungen) und die SF-36-Subskalenscores (Rolleneinschränkungen durch körperliche Gesundheitsprobleme, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Rolleneinschränkungen durch emotionale Probleme, psychische Gesundheit) analysiert." • Der Umgang mit fehlenden Daten wurde durch Hinzufügung des folgenden Textes erläutert: "Probanden, bei denen in Woche 26 kein albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel gemessen wurde oder bei denen > 25 % (d. h. > 7 Tage) der Tagebuchdaten für aktives Vitamin D oder Kalzium während der vier Wochen fehlen, werden als Non-Responder betrachtet." • Anhang 2 (Titrationsalgorithmus) wurde auf der Grundlage der FDA-Empfehlung präzisiert. • Anhang 3 wurde aktualisiert, um die Verwendung des wöchentlichen Tagebuchs in Papierform zu berücksichtigen. <p><u>Änderungen zwischen Version 4.0 des CSP (03.08.2021) und Version 5.0 des CSP (20.12.2021):</u></p> <p>Die Version 5.0 des CSP wurde aufgrund von Kommentaren und Empfehlungen der FDA erstellt. Sie beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primären Wirksamkeitsendpunkte wurden mit der Aufnahme von "Keine Erhöhung des verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Studiervisite in Woche 26****; **** "Dosisreduzierung aus Sicherheitsgründen erlaubt" aktualisiert. • Bezüglich der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Änderungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstelle des HPES – Symptom Gesamtscores wird die physische Domäne des HPES – Symptom Score analysiert |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Auswertungen der kognitiven Domäne des HPES – Symptom und des HPES – Impact Domänenscores der Alltagsaktivitäten wurden hinzugefügt. ○ Anstelle des HPES – Impact Gesamtscores wird der Domänenscore der physischen Funktionsfähigkeit des HPES – Symptom analysiert. ○ Anstelle des SF-36-Scores der physischen Komponente werden die Subskalenscores für die körperliche Funktionsfähigkeit analysiert. ○ Es erfolgte die Streichung des SF-36-Scores für die mentale Komponente, und der zusätzlichen Analyse der HPES Domänenscores (körperliche Domäne, kognitive Domäne, körperliche Funktionsfähigkeit, tägliches Leben, psychologisches Wohlbefinden, soziales Leben und Beziehungen) sowie der SF-36-Subskalenscores (körperliche Funktionsfähigkeit, Rolleneinschränkungen durch körperliche Gesundheitsprobleme, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Rolleneinschränkungen durch emotionale Probleme und psychische Gesundheit). ● Die weiteren sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden aktualisiert. Folgende Aspekte wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ HPES: HPES – Impact Domänenscores (Psychologisches Wohlbefinden, Sozialleben und Beziehungen), HPES – Symptom Gesamtscore, HPES – Impact Gesamtscore, SF-36-Subskalenscores (Rolleneinschränkungen durch körperliche Gesundheitsprobleme, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Rolleneinschränkungen durch emotionale Probleme, psychische Gesundheit) und zusammenfassende Scores der SF-36-Komponenten (PCS, MCS). ○ Die statistische Analyse wurde aktualisiert, indem das Gatekeeping-Testverfahren durch ein sequenzielles Testverfahren ersetzt und das ANCOVA-Modell um den Zusatz "mit ungleicher Varianz" ergänzt wurde. Außerdem wurde festgelegt, dass die wichtigsten sekundären patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte kontinuierlich und als Veränderung gegenüber der Baseline, unter Verwendung des beschriebenen ANCOVA-Modells mit multipler Imputation für fehlende Bewertungen nach Baseline, analysiert werden. ● Der Titrationsalgorithmus wurde aktualisiert, indem bis Woche 52 sowie nach Woche 52 der Studie das Serumkalzium innerhalb von 7 - 31 Tagen nach jeder Änderung der Studienmedikation in Fußnote 5 von Anhang 2 gestrichen wurde. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Der Algorithmus wurde durch Hinzufügen von "Probanden mit Symptomen einer Hyperkalzämie können die Dosis des Studienmedikaments für einen Tag aussetzen und/oder einen ungeplante Laborvisite (Unscheduled Laboratory Visit; ULV) zur Messung des Serumkalziums durchführen. Eine ULV muss innerhalb von sieben Tagen nach einer PRN-Dosis oder einer gehaltenen Dosis durchgeführt werden" und durch die Streichung von „Eine ULV muss innerhalb von sieben Tagen nach einer PRN-Dosis durchgeführt werden“, und “ Zu jeder Zeit während der Studie können Probanden mit Symptomen einer Hyperkalzämie Dosen des Studienmedikaments für einen Tag aussetzen und/oder eine ULV zur Messung des Serumkalziums durchführen. Eine ULV muss innerhalb von sieben Tagen nach einer ausgesetzten Dosis durchgeführt werden, aktualisiert. Es wurde hinzugefügt, dass wenn aufgrund von Symptomen > 2 PRN-Dosen der konventionellen Therapie eingenommen werden oder > 2 Dosen der konventionellen Therapie und/oder der Studienmedikation innerhalb dieser sieben Tage ausgesetzt werden, eine ULV innerhalb von zwei Tagen nach der dritten PRN- oder ausgesetzten Dosis erforderlich ist. <p>Änderungen im SAP</p> <p>Der SAP in der Version 1.0 stammt vom 21.07.2021 und wurde bis zum Ende der RCT-Phase ein Mal geändert.</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 1.0 des SAP (21.07.2021) und Version 2.0 des SAP (20.12.2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Endpunkte gemäß der Änderungen in CSP Version 5.0. Entsprechend erfolgte ebenfalls eine Anpassung des Abschnitts 11.10.3.1 zur Beschreibung der Anpassung der Multiplizität. • Bezüglich der wichtigen sekundären Endpunkte wurden Imputationsregeln für fehlende Daten ergänzt. • Entsprechend der Anpassung in CSP Version 5.0 wurde das Analysemodell für die kontinuierlichen Endpunkte von einem ANCOVA Modell zu einem ANCOVA Modell mit ungleicher Varianz • Für den primären Endpunkt der Studie wurde die Bestimmung des OR zwischen den Behandlungsarmen unter Berücksichtigung der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus einschließlich des 95 %-KI ergänzt. • Die Sensitivitätsanalysen 2 und 5 für den primären Endpunkt wurden angepasst. <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung der Sensitivitätsanalyse 2 von „Patienten, die zwei Kriterien erfüllen und für das verbleibende Kriterium fehlende Daten haben, werden als Responder betrachtet“ zu folgender Definition: <ul style="list-style-type: none"> – Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>(8,3 - 10,6 mg/dl) innerhalb von vier Wochen vor und in Woche 26</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten die kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (keine ständige Einnahme von aktiven Vitamin D-Analoga innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und eine Einnahme von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) - Anteil der Patienten ohne eine dauerhafte Einnahme von Kalzium innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) und Patienten, die eine Einnahme von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) bedurften - Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (Eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt). <p>○ Anpassung der Sensitivitätsanalyse 5 von „Patienten, die an einem beliebigen Tag innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 keine höhere Dosis der Studienmedikation als zu Beginn der Studie benötigten“ zu folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl) innerhalb von vier Wochen vor und in Woche 26 - Anteil der Patienten die kein aktives Vitamin D mehr einnehmen mussten (keine ständige Einnahme von aktiven Vitamin D-Analoga innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und keine Einnahme von PRN-Dosen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26) - Anteil der Patienten ohne eine dauerhafte Einnahme von Kalzium (keine Dosen > 600 mg) und ohne Einnahme von PRN-Dosen innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 - Anteil der Patienten ohne Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (Eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt). <p>Änderungen an den geplanten Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die kategorialen, sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden nicht mit dem CMH-Test analysiert, der die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus kontrolliert, da diese Methode nicht auf die tatsächlich erhobenen Daten anwendbar ist. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Ein Forest Plot mit OR der Ansprechrate und 95 %-KI für den primären Endpunkt wurde weder für die ITT-Population noch für die Subgruppen erstellt, da es in der Placebogruppe nur einen Responder gibt, wodurch das Konfidenzintervall sehr groß wäre und die OR für einige Subgruppen nicht schätzbar wären. • Eine post hoc Sensitivitätsanalyse 6 (keine PRN-Dosen; Wertung von Studienteilnehmern mit fehlenden Daten bezüglich aktivem Vitamin D oder Kalzium als Non-Responder) wurde auf der Grundlage des am 18. Februar 2022 eingegangenen FDA-Kommentars zum Umgang mit fehlenden Daten zum primären Endpunkt durchgeführt. In dieser Analyse wurden Probanden mit fehlenden aktiven Vitamin D- oder Kalzium-Daten in den vier Wochen vor der Visite in Woche 26 als Non-Responder betrachtet. • Die folgenden post hoc Zusammenfassungen und -Analysen wurden auf der Grundlage von Kommentaren und Anfragen der FDA (08. Juni 2022) bezüglich des primären Endpunkts und der Komponenten der Responder-Kriterien sowie der Sicherheitsbewertungen der Serumkalziumerhöhung erstellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine explorative Analyse (post hoc Sensitivitätsanalyse 7), die den Kalziumbereich für Responder auf eine untere Grenze von 7,5 mg/dl ausweitet, wurde durchgeführt, um einen Vergleich mit aktuellen klinischen Leitlinien zu ermöglichen, die einen Kalziumwert leicht unterhalb des Normwerts anstreben, und um einen Vergleich mit Kalziumkriterien zu ermöglichen, die in Studien mit kurzwirksamen PTH verwendet werden. ○ Deskriptive Zusammenfassungen: <ul style="list-style-type: none"> – anormaler Serumkalziumspiegel (albuminkorrigiert) aus dem Zentrallabor und Studienmedikamentendosis für Studienteilnehmer unabhängig von einer konventionellen Therapie (Normbereich 8,3 bis 10,6 mg/dl) – anormaler Serumkalziumspiegel (albuminkorrigiert) aus dem Zentrallabor und der Studienmedikation bei Studienteilnehmer, die von einer konventionellen Therapie unabhängig sind (Bereich: 7,5 bis 10,6 mg/dl) – Inzidenz und Häufigkeit von Serumkalzium nach Studienzeitraum (Normbereich: 8,3 bis 10,6 mg/dl) – Inzidenzen und Raten von Serumkalzium nach Studienzeitraum (Bereich 7,5 bis 10,6 mg/dl) • Alle PK-Analysen wurden an der PK-Population unter Ausschluss der Probanden an den Standorten 70002, 70029, 70030 und 70055 wiederholt, da der Verdacht bestand, dass die Proben an diesen Standorten nicht korrekt entnommen wurden. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen, Alter ≥ 18 Jahre 2. Patienten, die seit mindestens 26 Wochen einen post-operativen chronischen, auto-immunen, genetischen oder idiopathischen Hypoparathyreoidismus hatten. Die Diagnose des Hypoparathyreoidismus wurde auf Grundlage einer Hypokalzämie in der Anamnese bei unangemessen niedrigen PTH-Serumspiegeln gestellt. (Hypokalzämie war definiert als ein Wert unterhalb des Referenzbereichs für Normwerte im durchführenden Labor. Unangemessen niedrige Serum-PTH-Spiegel wurden definiert als Werte im oder unter dem Median des Referenzbereichs für Normwerte des durchführenden Labors bei gleichzeitig niedrigem Serumkalziumspiegel. Wenn keine spezifischen Laborergebnisse zum Zeitpunkt der ursprünglichen Diagnose vorlagen, reichte eine historische Diagnose, die diese beiden Kriterien bestätigte, für die Aufnahme in die Studie aus). 3. Erfordernis einer konventionellen Therapie (z. B. Calcitriol, Alfacalcidol, Kalzium-Präparate) in einer nachfolgend spezifizierten Mindestdosis oder darüber: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Für andere Länder als Japan:</u> Erfordernis einer Dosierung von Calcitriol $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Alfacalcidol $\geq 1,0 \mu\text{g}/\text{Tag}$ und (elementarem) Kalzium $\geq 800 \text{mg}/\text{Tag}$ (z. B. Kalziumzitat, Kalziumkarbonat usw.) für mindestens zwölf Wochen vor dem Screening*. Zudem musste die Calcitriol-, Alfacalcidol- oder Kalzium-Dosis für mindestens fünf Wochen vor dem Screening stabil** sein. ○ <u>Für Japan:</u> Erfordernis einer Dosierung von Calcitriol $\geq 1,0 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder Alfacalcidol $\geq 2,0 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für mindestens zwölf Wochen vor dem Screening*. Zudem musste die Calcitriol- oder Alfacalcidol-Dosis für mindestens fünf Wochen vor dem Screening stabil** sein. Aufgrund der lokalen Praktiken und Ernährungsgewohnheiten war eine Mindestdosis an Kalzium-Präparaten nicht gefordert. <p>*Ausgenommen waren Patienten, die innerhalb von zwölf Wochen vor der dem Screeningvisite PTH-ähnliche Arzneimittel erhielten. Diese mussten, die lediglich für fünf Wochen vor dem Screening einen stabilen Bedarf an elementarem Kalzium und aktivem Vitamin D oberhalb der Mindestschwellenwerte nachweisen.</p> <p>**Dies schloss gelegentliche ($\leq 2/\text{Woche}$) PRN-Dosen von Kalzium und/oder aktivem Vitamin D bei symptomatischer Hypokalzämie nicht aus.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>4. Optimierung der Supplemente vor der Randomisierung, um die nachfolgenden, angestrebten Serumspiegel zu erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 25(OH)-Vitamin D-Spiegel von 20 – 80 ng/ml (49 - 200 nmol/l) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Magnesiumspiegel im Normbereich oder etwas unterhalb des Normbereichs, d. h. $\geq 1,3$ mg/dl (0,53 mmol/l) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumspiegel von albuminkorrigiertem Kalzium oder ionisiertem Kalzium im Normbereich oder etwas unterhalb des Normbereichs, d. h.: <ul style="list-style-type: none"> - Serumspiegel von albuminkorrigiertem Kalzium 7,8 - 10,6 mg/dl (oder 1,95 - 2,64 mmol/l) - Serumspiegel von ionisiertem Kalzium 4,40 - 5,29 mg/dl (oder 1,10 - 1,32 mmol/l) <p>5. Der Patient wies eine Kalziumkonzentration von ≥ 125 mg/24 h im 24-Stundensammelurin auf (bei einer Probenahme, die innerhalb von 52 Wochen vor dem Screening oder während des Screeningzeitraums erfolgte). Hinweis: Obwohl Proben für den 24-Stundensammelurin vor dem Screening unter einer Thiazidtherapie genommen werden konnten, war eine Thiazidtherapie während der Studie verboten. Für die Probe des 24-Stundensammelurins, die vor Visite 1 geplant war, durften Patienten für mindestens vier Wochen vor der Probenahme keine Thiazide erhalten.</p> <p>6. Körpermasseindex (Body Mass Index; BMI) von 17 - 40 kg/m² beim Screening</p> <p>7. Bei einem Alter ≤ 25 Jahre, radiologischer Nachweis eines Epiphysenschlusses anhand einer Röntgenaufnahme des nicht dominanten Handgelenks und der Hand.</p> <p>8. Thyroidstimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone; TSH) innerhalb normaler Laborwerte innerhalb der letzten sechs Wochen vor Visite 1; im Fall einer Suppressionstherapie wegen Schilddrüsenkrebs in der Vorgeschichte musste der TSH-Spiegel $\geq 0,2$ mIU/l sein.</p> <p>9. Falls eine Schilddrüsenhormonersatztherapie durchgeführt wurde, musste die Dosis für mindestens fünf Wochen vor dem Screening stabil gewesen sein</p> <p>10. Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² während des Screenings</p> <p>11. Fähigkeit zur täglichen s. c.-Selbstinjektion der Studienmedikation mit einem vorgefüllten Injektionspen (oder Verfügbarkeit eines Bevollmächtigten zur Durchführung der Injektionen).</p> <p>12. Studienteilnehmer mussten befähigt und willens sein, eine schriftliche und unterzeichnete Einwilligungserklärung gemäß GCP vorzulegen.</p> <p>13. Nur für Frankreich: Studienteilnehmer waren verpflichtet, einem Sozialversicherungssystem anzugehören, oder</p> |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Begünstigte eines Sozialversicherungssystem zu sein oder assimiliert.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beeinträchtigt ansprechen auf PTH (Pseudohypoparathyreoidismus), charakterisiert als PTH-Resistenz, mit erhöhten PTH-Spiegeln bei einer Hypokalzämie. 2. Jede Erkrankung, die den Kalziumstoffwechsel oder die Kalzium-Phosphat-Homöostase oder den PTH-Spiegel beeinträchtigt haben könnte, außer Hypoparathyreoidismus, wie z. B. aktive Hyperthyreose, Paget-Krankheit des Knochens, schwere Hypomagnesiämie, Typ-1-Diabetes mellitus oder schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus (Hämoglobin A1c (HbA1c) > 9 %, dokumentierte HbA1c-Werte, die innerhalb von zwölf Wochen vor dem Screening ermittelt wurden, waren akzeptabel), schwere und chronische Leber- oder Nierenerkrankung, Cushing-Syndrom, multiples Myelom, aktive Pankreatitis, Unterernährung, Rachitis, kürzliche längere Immobilität, aktive bösartige Erkrankungen (außer gut differenziertem Schilddrüsenkrebs mit niedrigem Risiko oder Hautkrebs ohne Melanom), aktiver Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenkarzinom innerhalb von fünf Jahren vor dem Screening; Akromegalie oder multiple endokrine Neoplasien von Typ 1 und Typ 2. 3. Hohes Risiko für Schilddrüsenkrebs innerhalb von zwei Jahren, das eine Suppression von TSH < 0,2 mIU/l erforderte. 4. Verwendung von Schleifendiuretika, Phosphatbindern (ausgenommen Kalzium-Präparate), Digoxin, Lithium, Methotrexat, Biotin > 30 µg/Tag oder systemischen Kortikosteroiden (ausgenommen als Ersatztherapie). 5. Einnahme von Thiaziddiuretika innerhalb von vier Wochen vor der Sammlung des 24-Stundensammelurins, die innerhalb einer Woche vor Visite 1 geplant war. 6. Verwendung von PTH-ähnlichen Arzneimitteln (weder kommerziell erhältliche noch durch die Teilnahme an einer Studie), einschließlich PTH[1-84], PTH[1-34] oder anderer N-terminaler Fragmente oder Analoga von PTH oder PTH-verwandter Proteine, innerhalb von vier Wochen vor dem Screening. 7. Einnahme anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen den Kalzium- und Knochenstoffwechsel beeinflussen, wie z. B. Calcitonin, Fluoridtabletten (> 0,5 mg/Tag), Strontium oder Cinacalcethydrochlorid, innerhalb von zwölf Wochen vor dem Screening. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>8. Verwendung von Osteoporosetherapien, die bekanntermaßen den Kalzium- und Knochenstoffwechsel beeinflussen, d. h. Bisphosphonate (oral oder intravenös), Denosumab, Raloxifen oder Romosozumab innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening.</p> <p>9. Nicht-hypokalzämisches Anfallsleiden mit einem vorangegangenen Krampfanfall innerhalb von 26 Wochen vor dem Screening. Hinweis: Vorangegangene Krampfanfälle, die im Zusammenhang mit einer Hypokalzämie auftraten, waren kein Ausschlusskriterium.</p> <p>10. Erhöhtes Risiko für Osteosarkome, z. B. bei Patienten mit Paget-Krankheit der Knochen oder ungeklärten Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, bei Erbkrankheiten, die für Osteosarkome prädisponieren oder bei Patienten mit einer vorangegangenen, umfangreichen externen Strahlentherapie oder Implantat-Bestrahlung des Skeletts.</p> <p>11. Schwangere oder Stillende Hinweis: Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der Studie und zwei Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine akzeptable hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Anhang 1 in Anhang 16.1.1 des CSP). Während der gesamten Studie wurden Schwangerschaftstests durchgeführt. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, eine akzeptable hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>12. Männer, die eine Partnerin mit Kinderwunsch hatten oder die im gebärfähigen Alter war und nicht bereit war, während der Studie angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden. Hinweis: Männliche Probanden mussten ein Kondom verwenden oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten vom Beginn des Screenings bis zur letzten Studienvisite eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p>13. Diagnostizierte Drogen- oder Alkoholabhängigkeit innerhalb von drei Jahren vor dem Screening.</p> <p>14. Krankheitsprozesse, die die gastrointestinale Absorption beeinträchtigen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kurzdarmsyndrom, erhebliche Dünndarmresektion, Magenbypass, tropische Sprue, aktive Zöliakie, aktive Colitis ulcerosa, aktiver Morbus Crohn, Gastroparese und Autoimmunregulator (AIRE-) Genmutationen mit Malabsorption.</p> <p>15. Chronische oder schwere Herzerkrankung innerhalb von 26 Wochen vor dem Screening, einschließlich, aber nicht beschränkt auf kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, schwere oder unkontrollierte Arrhythmien, Bradykardie (Ruheherzfrequenz < 48 bpm sofern nicht chronisch und asymptomatisch), symptomatische Hypotonie</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>oder systolischer Blutdruck < 80 mmHg oder diastolischer Blutdruck < 40 mmHg oder schlecht kontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 165 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg). Wenn kein Bluthochdruck in der Vorgeschichte vorlag, konnte ein isolierter Blutdruck > 165/95 im Rahmen einer Weißkittel-Hypertonie/Angst nicht als Ausschlusskriterium gelten, und eine Messung konnte vor der Randomisierung wiederholt werden.</p> <p>16. Zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von fünf Jahren vor dem Screening.</p> <p>17. Akute Kolik aufgrund von Nierensteinleiden oder akute Gicht innerhalb von 26 Wochen vor dem Screening. Probanden mit asymptomatischen Nierensteinen waren zugelassen.</p> <p>18. Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie, bei der das Prüfmedikament oder -gerät innerhalb von acht Wochen (oder innerhalb der 5,5-fachen Halbwertszeit des Prüfmedikaments; je nachdem, was zuerst eintrat) vor dem Screening erhalten wurde.</p> <p>19. Jede Krankheit oder jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes eine Behandlung erforderlich machen konnte oder es unwahrscheinlich machte, dass der Studienteilnehmer die Studie vollständig abschließen konnte, oder jeder Zustand, der ein unangemessenes Risiko durch das Prüfpräparat oder die Verfahren darstellte, einschließlich behandelter bösartiger Erkrankungen, für die ein Wiederauftreten innerhalb der ungefähren 3,5-jährigen Dauer der Studie wahrscheinlich war.</p> <p>20. Bekannte Allergie oder Sensitivität gegen PTH oder einen der Hilfsstoffe (Metacresol, Mannitol, Bernsteinsäure, NaOH/(HCl)).</p> <p>21. Wahrscheinliche Non-Compliance in Bezug auf die Studierendurchführung</p> <p>22. Jeder andere Grund, der nach Ansicht des Prüfarztes den Studienteilnehmer daran gehindert hätte, die Studienteilnahme vollständig zu beenden oder den Zeitplan der Studie einzuhalten.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Studienorganisation: Sponsor: Ascendis Pharma Bone Diseases A/S</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Multizentrische Studie, durchgeführt an 21 Standorten in sieben Ländern (Dänemark, Deutschland, Italien, Kanada, Norwegen, Ungarn, Vereinigten Staaten)</p> |

| | | |
|---|---|---|
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Palopegteriparatid:</p> <p>Das Verabreichungssystem für Palopegteriparatid bestand aus einer Mehrwegpatrone, die in einen modifizierten Ypsomed UnoPen Fix Pen-Injektor mit 31 G x 5 mm Pen-Nadeln integriert war. Die Patrone enthielt eine zusammengesetzte Lösung von Palopegteriparatid mit einem Füllvolumen, das für 14 Dosen ausreichte. Die Injektionspens waren in drei Ausführungen erhältlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6, 9 und 12 µg/Tag • 15, 18 und 21 µg/Tag • 24, 27 und 30 µg/Tag <p>Placebo:</p> <p>Placebo wurde auf die gleiche Weise wie Palopegteriparatid bereitgestellt. Die verwendete Lösung enthielt die Hilfsstoffe von Palopegteriparatid. Die Injektionspens waren in den gleichen Ausführungen erhältlich wie die Injektionspens, die mit Palopegteriparatid gefüllt waren.</p> <p>Allgemeine Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s. c. Injektionen von Palopegteriparatid bzw. Placebo wurden in den rechten Bauch, den linken Bauch, den rechten vorderen Oberschenkel und den linken vorderen Oberschenkel verabreicht. Die Injektionsstellen sollten hierbei gewechselt werden. • Jede Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte in einem Volumen von ≤ 100 µl. Alle Dosen über 30 µg/Tag wurden in Form von zwei Einzeldosen verabreicht, die nacheinander an verschiedenen Injektionsstellen mit zwei Pens derselben Ausführung injiziert wurden, mit Ausnahme der Dosis von 45 µg/Tag, die als Kombination aus der Ausführung mit mittlerer und hoher Dosis verabreicht wurde. • Die Injektion erfolgte (nach Schulung durch das Studienpersonal) durch den Studienteilnehmer. <p>Screening-Phase – Dosisanpassung der konventionellen Therapie:</p> <p>In der Screening-Phase erfolgte eine Dosisanpassung der konventionellen Therapie des Hypoparathyreoidismus (Calcitriol, Alfacalcidol, Kalzium, Magnesium und aktives Vitamin D), um folgende Laborwerte zu erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25(OH)-Vitamin D: 20 - 80 ng/ml (49 - 200 nmol/l) • Magnesium im Normbereich bis etwas unterhalb des Normbereichs, d. h. $\geq 1,3$ mg/dl (0,53 mmol/l) • Serumspiegel von albuminkorrigiertem Kalzium oder ionisiertem Kalzium im Normbereich bis etwas unterhalb des Normbereichs, d. h.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel: 7,8 - 10,6 mg/dl (oder 1,95 - 2,64 mmol/l) ○ Serumspiegel von ionisiertem Kalzium: 4,40 - 5,29 mg/dl (oder 1,10 - 1,32 mmol/l) |
|---|---|---|

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>Therapeutische Dosen von Calcitriol, Alfacalcidol, Kalzium, Magnesium und Vitamin D wurden erst nach Erhalt der ersten Screening Laborergebnisse angepasst. Follow-Up Laboruntersuchungen der oben genannten Parameter, mit Ausnahme des 25(OH)-Vitamin D Spiegels, wurden während der Screening-Phase etwa drei Tage nach jeder Dosisanpassung erhoben. 25(OH)-Vitamin D Spiegel konnten ≥ 7 Tagen nach jeder Dosisanpassung überprüft werden. Wenn nötig wurden während der Screening-Phase weitere Dosisanpassungen, inklusive der Erhebung von Follow-Up Laboruntersuchungen nach drei Tagen, durchgeführt.</p> <p>Verblindete 26-wöchige Behandlungsphase:</p> <p>Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn Palopegteriparatid oder Placebo in einer Dosis von 18 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ sowie eine konventionelle Therapie. Die Dosis der konventionellen Therapie mit aktivem Vitamin D wurde um 33 - 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine individuelle und schrittweise Dosisanpassung der Studienmedikation (um 3 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) auf eine optimale Dosis (von 6 - 60 $\mu\text{g}/\text{Tag}$). Zudem erfolgte eine Anpassung der aktiven Vitamin D- und/oder Kalzium-Dosis wie folgt anhand des Serumkalziumspiegels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriger Serumkalziumspiegel: ≥ 7 Tage seit Beginn der Studienmedikation oder seit der Änderung der Dosis des Studienmedikaments? <ul style="list-style-type: none"> <u>Nein (< 7 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung der routinemäßigen Kalzium-Dosis und/oder der aktiven Vitamin D-Dosis. (Erhöhung in Richtung der früheren Dosen und nach Ermessen des Prüfarztes.) ○ Keine Veränderung der Dosis der Studienmedikation <u>Ja (≥ 7 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung der Dosis der Studienmedikation um 3 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ • Normaler Serumkalziumspiegel: ≥ 7 Tage seit Beginn der Studienmedikation oder seit der Änderung der Dosis des Studienmedikaments? <ul style="list-style-type: none"> <u>Nein (< 7 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Veränderung der Dosis der Studienmedikation <u>Ja (≥ 7 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bei Einnahme von aktivem Vitamin D:</u> Verringerung der Dosis oder Absetzen des aktivem Vitamin D. Bei einer Verringerung war die Dosis um ca. 33 - 50 % der Ausgangsdosis zu Baseline und/oder $\geq 0,25$ $\mu\text{g}/\text{Tag}$ für Calcitriol und $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{Tag}$ für Alfacalcidol zu reduzieren. Zudem erfolgte eine Erhöhung der Dosis des Studienmedikaments um 3 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. ○ <u>Keine Einnahme von aktivem Vitamin D jedoch von Kalzium</u> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Kalzium-Dosis ≥ 1500 mg/Tag:</i> Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 1500 mg/Tag und Erhöhung der Dosis des Studienmedikaments um 3 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Kalzium-Dosis</i> < 1500 mg/Tag: Absetzen des Kalzium-Präparats und Erhöhung der Dosis der Studienmedikation um 3 µg/Tag o <u>Keine Einnahme von aktivem Vitamin D und Kalzium:</u> Keine Veränderung der Dosis der Studienmedikation • Hoher Serumkalziumspiegel: Bei einem Serumspiegel von albuminkorrigiertem Kalzium ≥ 12,0 mg/dl (3,00 mmol/l) oder von ionisiertem Kalzium ≥ 1,50 mmol/l wurde die Verabreichung der Studiemedikation für etwa zwei bis drei Tage ausgesetzt. Anschließend wurde die Verabreichung der Studienmedikation fortgesetzt. Dabei wurden die folgenden Anpassungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> o <u>Bei Einnahme von aktivem Vitamin D:</u> Verringerung der Dosis oder Absetzen des aktivem Vitamin D. Bei einer Verringerung war die Dosis um ca. 33 - 50 % der Ausgangsdosis zu Baseline und/oder ≥ 0,25 µg/Tag für Calcitriol und ≥ 0,5 µg/Tag für Alfacalcidol zu reduzieren. o <u>Keine Einnahme von aktivem Vitamin D jedoch von Kalzium:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Kalzium-Dosis</i> ≥ 1500 mg/Tag: Verringerung der Kalzium-Dosis um ≥ 1500 mg/Tag - <i>Kalzium-Dosis</i> < 1500 mg/Tag: Absetzen des Kalzium-Präparats o <u>Keine Einnahme von aktivem Vitamin D und Kalzium:</u> Verringerung der Dosis der Studienmedikation um 3 µg/Tag <p>Open Label Extensionsphase: Alle Studienteilnehmer, die in die Extensionsphase übergangen, erhalten Palopegteriparatid.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Hinweis: Im Folgenden werden lediglich die Endpunkte der RCT-Phase dargestellt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten, der folgende Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> o Albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel innerhalb des Normbereichs (8,3 - 10,6 mg/dl bzw. 2,07 - 2,64 mmol/l), gemessen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 sowie während der Visite in Woche 26 * und o Keine Einnahme von aktivem Vitamin D innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (d. h., keine täglichen Dosen an aktivem Vitamin D und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen) und |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Einnahme von therapeutischen Kalzium-Dosen innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26 (d. h. durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis von elementarem Kalzium ≤ 600 mg und Verwendung von PRN-Dosen an ≤ 7 Tagen während der vier Wochen) und ○ Keine Dosiserhöhung der verschriebenen Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26** <p>*Die Bestätigung, dass ein albuminkorrigierter Serumkalziumspiegel "anormal" war erforderte zwei aufeinander folgende Ergebnisse außerhalb des Normbereichs innerhalb von vier Wochen vor der Visite in Woche 26. Ausgenommen hiervon war die Visite in Woche 26.</p> <p>** Eine Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt.</p> <p>Zentrale sekundärer Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Veränderung folgender Parameter gegenüber Baseline nach 26-wöchiger Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ HPES – Symptom – Physische Symptome ○ HPES – Symptom – Kognitive Symptome ○ HPES – Impact – Physische Funktion ○ HPES – Impact – Alltagsaktivitäten ○ SF-36 – Domänenscore körperliche Funktionsfähigkeit <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die folgenden Endpunkte wurden zu definierten Zeitpunkten der RCT-Phase untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kalzium- und aktive Vitamin D-Dosis ● Tägliche "Pillenlast" durch die Verwendung von aktivem Vitamin D und Kalzium (wie Tabletten, Pulver, flüssige Lösungen, flüssige Suspensionen oder transdermale Pflaster) ● Serumphosphat ● Albuminkorrigiertes Serumkalzium-Phosphat-Produkt, einschließlich des Anteils der Studienteilnehmer mit albuminkorrigiertem Serumkalzium-Phosphat-Produkt ≤ 55 mg²/dl², ≤ 52 mg²/dl², und ≤ 44 mg²/dl² ● Albuminkorrigiertes Serumkalzium ● BMD und TBS mittels DXA ● Marker des Knochenumsatz (Serum-PINP und Serum-CTX) ● Serummagnesium ● EQ-5D-5L ● Clinical Global Impression-Scale ● HPES: <ul style="list-style-type: none"> ○ HPES – Impact (Domäne des psychologischen Wohlbefindens und Domäne des Sozialleben und der Beziehungen) ○ Gesamtscore des HPES – Symptom und des HPES – Impact |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • SF-36: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 – Domänenscores (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Schmerzen, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, Gesundheitsveränderung im Laufe des letzten Jahres) ○ Zusammenfassende Scores der SF-36-Komponenten (PCS, MCS) <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Die folgenden Endpunkte wurden zu definierten Zeitpunkten der RCT-Phase untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeiten von UE, UE von besonderem Interesse und SUE • Serumchemie und Hämatologie • 24-Stunden-Urinchemie (einschließlich der Kalziumkonzentration im Urin und der Urin-Kreatinin-Clearance) • Klinische Ereignisse von Hypo- oder Hyperkalzämie (Besuche von Notfallaufnahmen und Krankenhausaufenthalte) • Verträglichkeit an der Injektionsstelle (basierend auf UE) • Beurteilung von Antikörper-Reaktionen anhand von anti-PTH-, anti-TransCon PTHd- und anti-PEG-Antikörpern • Vitalparameter <p>Explorative Endpunkte:</p> <p>Die Erhebung der folgenden explorativen Endpunkte erfolgte zu vordefinierten Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit des Injektionspens • Effekte auf patientenberichtete Symptome, Auswirkungen und Beschäftigungsverhältnis anhand folgender Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ WLQ ○ PGIS – Symptom ○ PGIS – Impact |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe Item 3b |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Stichprobengröße wurde auf der Grundlage von Überlegungen zur statistischen Aussagekraft und zur angemessenen Sicherheitsexposition festgelegt.</p> <p>Unter der Annahme, dass die Ansprechrate für den primären Endpunkt nach 26 Wochen 70 % für Palopegteriparatid und 15 % für Placebo beträgt, hätten 68 Probanden, die im Verhältnis 3:1 auf die Studienarme Palopegteriparatid und Placebo randomisiert wurden, eine statistische Aussagekraft von etwa 99 % bei $\alpha = 0,05$ und 95 % bei $\alpha = 0,01$</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>(zweiseitig), um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Palopegteriparatid und Placebo nachzuweisen.</p> <p>Die Annahme einer Ansprechrquote von 70 % für Palopegteriparatid wurde als konservativ angesehen, da, basierend auf 6-Monats-Daten der Phase II-Studie TCP-201, etwa 86 % der Probanden mit Wirksamkeitsdaten, die Palopegteriparatid einnehmen, den primären Endpunkt erreichen würden (N = 56).</p> <p>Unter Berücksichtigung einer Abbrecherquote von etwa 10 % wurde eine Gesamtstichprobengröße von 76 Studienteilnehmern angestrebt.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Interimsanalyse:</p> <p>Die Daten der verblindeten Studienphase wurden entsprechend des Studienprotokolls, nach Beendigung des verblindeten Behandlungszeitraums und nach der Datenbanksperre sowie der Entblindung durchgeführt.</p> <p>Eine Interimsanalyse der verblindeten Studienphase vor der Datenbanksperre des verblindeten Behandlungszeitraums wurde nicht geplant oder durchgeführt.</p> <p>Therapie- oder Studienabbruch:</p> <p>Aus folgenden Gründen konnte die Behandlung mit der Studienmedikation oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen. • Die Teilnahme an der Studie konnte nach Ermessen des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit, des Verhaltens des Studienteilnehmers oder der Einhaltung der Studienvorgaben durch den Studienteilnehmer vorzeitig beendet werden. • Der Prüfarzt konnte die Behandlung jederzeit abbrechen, wenn dies seinem Ermessen nach im besten Interesse des Studienteilnehmers lag. <p>Sofern die Einverständniserklärung nicht zurückgezogen wurde*, mussten Studienteilnehmer, die das Studienmedikament während der doppelblinden Studienphase dauerhaft absetzten, folgende Verpflichtungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer mussten an allen nachfolgenden Visiten innerhalb der doppelblinden Studienphase teilnehmen • Studienteilnehmer mussten eine vorzeitige Abschlussvisite anstelle von Visite 10 absolvieren • Studienteilnehmer konnten nicht in die Extensionsphase übergehen <p>Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, damit die Studienteilnehmer die doppelblinde Studienphase fortsetzen konnten, auch wenn das Studienmedikament abgesetzt wurde.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>*Wenn Patienten nicht bereit waren, an allen nachfolgenden Studienbesuchen innerhalb der doppelblinden Studienphase teilzunehmen, wurde dies als Rücknahme der Einwilligung betrachtet und als vorzeitige Studienabbruchvisite bewertet.</p> <p>Das Studienmedikament musste unter den folgenden Umständen abgesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer schweren Überempfindlichkeit gegen Palopegteriparatid • Bestätigte neutralisierende Anti-PTH-Antikörper, die mit einem verminderten pharmakodynamischen Ansprechen korrelierten • Verdacht auf ein Osteosarkom (z. B. anhaltende örtliche Schmerzen oder Auftreten einer neuen, tastbaren Weichteilmasse, die auf ein Osteosarkom hindeuten könnte, in Verbindung mit einer Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase) • Schwangerschaft <p>Studienteilnehmer, die das Studienmedikament während der Extensionsphase dauerhaft absetzen, werden aus der Studie ausgeschlossen und dies sofort als vorzeitiger Studienabbruch bewertet.</p> <p>Dosisänderungen/Behandlungsunterbrechung/-abbruch</p> <p>Der Prüfarzt konnte in folgenden Situationen über eine Dosisänderungen und/oder Unterbrechung/Absetzung der Studienmedikation entscheiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Hypokalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel < 8,3 mg/dl für > 7 Tage trotz folgenden Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung (und Einhaltung) der Dosis der Studienmedikation, der Kalzium-Präparate und des aktiven Vitamin D ○ Maximale, nach Protokoll zulässige, Dosis der Studienmedikation • Anhaltende schwere Hypokalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel < 7,0 mg/dl für > 7 Tage trotz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung (und Einhaltung) des Studienmedikation, der Kalzium-Präparate und des aktiven Vitamin D ○ Medizinische Intervention (z. B. intravenöse Kalziuminfusionen, Notfallbehandlung, Krankenhausaufenthalt) nach Bedarf und Ermessen des Prüfarztes • Anhaltende Hyperkalzämie mit albuminkorrigiertem Serumkalziumspiegel 10,6 mg/dl für > 7 Tage trotz aller folgenden Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absetzen von aktivem Vitamin D- und Kalzium-Präparaten ○ Dosis des Studienmedikaments von 6 µg/Tag |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende schwere Hyperkalzämie mit albumin-korrigiertem Serumkalziumspiegel >12,0 mg/dl für > 7 Tage trotz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absetzen der aktiven Vitamin-D- und Kalzium-Präparate ○ Verringerung/Absetzen der Studienmedikation ○ Orale Flüssigkeitszufuhr ○ Medikamentöse Behandlung (z. B. intravenöse Flüssigkeit, Notfallbehandlung, Krankenhausaufenthalt) nach Ermessen des Prüfarztes • Anhaltende vasodilatatorische Symptome, die nicht durch eine Anpassung der Studienmedikation behoben werden können. • Jedes andere SUE im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder ein schwerwiegendes UE, das es rechtfertigte, die Behandlung mit dem Studienmedikament nach dem Ermessen des Prüfarztes und/oder des klinischen Monitors zu pausieren oder abubrechen. • Für Studienteilnehmer, die nicht auf Palopegteriparatid ansprechen (maximale Dosis von Palopegteriparatid von 60 µg/Tag über mindestens 39 Wochen ohne dass eine Reduktion der ständigen oder bedarfsabhängigen Dosis der konventionellen Therapie möglich ist, d. h. Auftreten von Symptomen und/oder eines niedrigen Serumkalziumspiegel, wenn die konventionelle Therapie unter den Ausgangswert reduziert wurde) kann in der Open Label Extensionsphase ein Absetzen von Palopegteriparatid nach einer Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem klinischen Monitor erwogen werden. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte computergesteuert über ein IWRS. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 3:1 • Es erfolgte eine Stratifizierung nach Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere) |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die 3:1 Randomisierung erfolgte mittels IWRS. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet. Für die Open Label Phase wurde die Verblindung aufgehoben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierung mittels IWRS gemäß computergeneriertem Randomisierungsschema |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>26-wöchige verblindete Studienphase</p> <p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>In Notfällen konnte die Verblindung der Prüfmärkte bezüglich der Randomisierung der Studienteilnehmer in einen der beiden Behandlungsarme aufgehoben werden, sofern diese Information für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Studienteilnehmers dringend erforderlich war. Wenn möglich sollte der Prüfmärkte den medizinischen Monitor oder den Leiter des klinischen Programms vorab über die Aufhebung der Verblindung informieren. Das Datum sowie der Grund für die Entblindung des Prüfmärktes wurden dokumentiert.</p> <p>Extensionsphase</p> <p>a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | <p>Sowohl das Prüfpräparat Palopegteriparatid als auch Placebo wurden als Lösungen in identischen Pens zum Einmalgebrauch von der Apotheke des Studienzentrums bereitgestellt.</p> <p>Zur Abdeckung der verschiedenen Dosisbereiche wurden die vorgefüllten Pens in drei unterschiedlichen Ausführungen zur s. c. Selbstinjektion an die Patienten ausgegeben.</p> |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Allgemeine Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Wirksamkeitsanalysen werden auf Basis der ITT-Population analysiert und die Sicherheitsanalysen auf Basis der Safety Analysis Population. Die PK-Analysen werden auf Basis der PK-Population ausgewertet. Zu dem Zeitpunkt, als der letzte randomisierte Studienteilnehmer die letzte Visite (Visite 10) der verblindeten Studienphase erreicht hatte, wurde die Analyse des verblindeten Behandlungszeitraums ausgelöst. Hierbei wurde das Datum der letzten Visite (Visite 10) als Datum des Datenschnitts verwendet. Nachfolgende Analysen konnten bei Bedarf durchgeführt werden. Diese werden als Analysen der Extensionsphase betrachtet. Eine finale Analyse wird |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>durchgeführt, wenn alle Studienteilnehmer die Studie beendet haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn nicht anders definiert, wurden Zusammenfassungen deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt. Zusammenfassungen kontinuierlicher Variablen beinhalten die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten (n), den Mittelwert, die SD, den SE des Mittelwerts, den Median, sowie das Minimum und das Maximum. Der Mittelwert für jede Visite wurde für die Studienteilnehmer des jeweiligen Analyseset, für die Daten für die entsprechende Visite vorlagen, berechnet. • Die Zusammenfassung kategorischer Variablen beinhaltet die Häufigkeit und den Prozentsatz der Studienteilnehmer in der bestimmten Kategorie. Sofern nicht anders angegeben, wurde bei der Berechnung der Anteile die fehlende Kategorie berücksichtigt. Im Allgemeinen basiert der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes auf der Gesamtzahl der Studienteilnehmer im Analyseset (d. h. die Anzahl fehlender Beobachtung wird in den Nenner einbezogen und als eigene Kategorie dargestellt). • Alle statistischen Tests wurden zweiseitig und gemäß eines statistischen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. p-Werte wurden gerundet und mit drei Dezimalstellen dargestellt. p-Werte kleiner 0,001, wurden als < 0,001 dargestellt. Sofern nicht anders angegeben wurden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle verwendet. <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse erfolgte anhand der ITT-Population • Die Analyse erfolgte mittels CMH-Test unter Berücksichtigung des Stratifikationsfaktors Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere). Es erfolgte die Testung der folgenden Hypothese: (alpha = 0,05): $H_0: OR_{\text{Post}} = OR_{\text{Other}} = 1$ wobei OR_{Post} und OR_{Other} die OR (d. h. die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des primären Endpunkts in der Palopegteriparatid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe) innerhalb der postoperativen bzw. anderen Gruppen waren. Der p-Wert des CMH-Tests wurde angegeben. Das OR zwischen der Behandlungsgruppe sowie das 95 %-KI wurden bestimmt. • Die Anzahl, sowie der Anteil (inkl. zweiseitige 95 %-KI) der Studienteilnehmer, die die Kriterien des primären Endpunkts erfüllten, wurden nach Behandlungsgruppe unterteilt angegeben. • Studienteilnehmer ohne albuminkorrigierten Serumkalziumspiegel in Woche 26 wurden als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer mit > 25 % (d. h. > 7 Tage) fehlenden Ernährungsdaten von aktivem Vitamin D oder Kalzium während der vier Wochen wurden als Non-Responder gewertet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung des sekundären Endpunkts erfolgte nach demselben Ansatz wie für den primären Endpunkt beschrieben. <p>Zentrale sekundäre Endpunkte</p> <p>Die Veränderung von Baseline in Woche 26 der folgenden spezifizierten HPES und SF-36 Scores wurden als sekundäre Endpunkte mit alpha-Schutz herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPES – Symptom – Physische Symptome • HPES – Symptom – Kognitive Symptome • HPES – Impact – Physische Funktion • HPES – Impact – Alltagsaktivitäten • SF-36 – Domänenscore körperliche Funktionsfähigkeit <p>Es wurden ANCOVA Modelle mit uneinheitlicher Varianz zur Analyse der oben genannten sekundären Endpunkte nach möglichen multiplen Imputationen, wie in Abschnitt 10.2.1 des SAP beschrieben, verwendet. Die Veränderung der relevanten Variablen gegenüber dem Baselinewert in Woche 26 wurde als Ansprechkriterium in das Modell aufgenommen. Die folgende Nullhypothese wurde für jeden sekundären Endpunkt getestet:</p> $H_0 = \pi^{\text{PTH}} - \pi^{\text{PBO}} = 0$ <p>wobei π^{PTH} und π^{PBO} die Veränderungen zu Baseline für die Palopegteriparatid- und Placebogruppe in den sekundären Endpunkten waren.</p> <p>Die Behandlungszuweisung und die Ätiologie des Hypoparathyreoidismus wurden als feste Effekte und der Baselinewert der Variable von Interesse als Kovariate einbezogen. Ein zweiseitiges 95 %-KI wurde zur Ermittlung des ΔLSM zwischen den beiden Behandlungsgruppen berechnet. Die Ergebnisse der 100 angepassten ANCOVA Modelle wurden für jeden der 100 imputierten Datensätze kombiniert, um ein Gesamtergebnis für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem entsprechenden KI und einem p-Wert zu berechnen. Das ANCOVA Model wurde auch bei Studienteilnehmern wiederholt angewandt, die sowohl Baseline- als auch Post-Baseline-Daten hatten (d. h. beobachtete Fälle), ohne dass eine multiple Imputation erfolgte. Es wurde eine Multiplizitätsanpassung vorgenommen, um die familien-spezifische Typ-1-Fehlerrate für alle sekundären Endpunkte zu kontrollieren.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>Für die doppelblinden Studienphase wurden alle kontinuierlichen Endpunkte mit einem ANCOVA Model mit uneinheitlicher Varianz analysiert, wie im Abschnitt „Zentrale sekundäre Endpunkte“ beschrieben. Als Kalzium- und aktive Vitamin D Dosen wurde die Summe der Dauerdosis und der PRN-Dosis eines Kalendertags als tägliche Dosis betrachtet. Für Endpunkte des Markers für den Knochenumsatz, wurde die prozentuale Änderung von Baseline an jeder post Baseline Visite je nach Behandlungsgruppe gezeigt, und es wurde ein ANCOVA Model</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>mit uneinheitlicher Varianz zum Vergleich der prozentualen Veränderungen zur Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen verwendet.</p> <p>Studienpopulationen</p> <p><u>Randomized Population</u> Alle Studienteilnehmer, die in einen Behandlungsarm der Studie randomisiert wurden.</p> <p><u>ITT-Population</u> Alle Studienteilnehmer der Randomized Population, die mindestens eine Dosis des verblindeten Studienmedikaments erhalten haben. Die Studienteilnehmer wurden gemäß der randomisierten Studienbehandlung analysiert.</p> <p><u>Safety Analysis Population</u> Alle Studienteilnehmer der Randomized Population, die mindestens eine Dosis des verblindeten Studienmedikaments erhalten haben. Die Studienteilnehmer wurden gemäß der randomisierten Studienbehandlung analysiert. Wenn Studienteilnehmer sowohl Palopegteriparatid als auch Placebo während der doppelblinden Studienphase erhalten haben, wurden sie gemäß der Behandlung analysiert, welche die meiste Zeit verabreicht wurde (d. h. $\geq 50\%$ der Tagesdosen während der RCT-Phase).</p> <p><u>PK-Population</u> Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von Palopegteriparatid erhalten haben und bei denen die Plasmakonzentrationsdaten ausreichend und interpretierbar waren (d. h. mindestens eine nicht fehlende Konzentration). [Hinweis: Für die Analysen wurden insgesamt elf Studienteilnehmer aus vier Studienzentren ausgeschlossen. Für die Studienzentren lagen Hinweise vor, dass die entsprechenden Proben nicht ausreichend schnell gekühlt und/oder angesäuert wurden, um eine weitere Freisetzung des PTH aus Palopegteriparatid zu verhindern.]</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterskategorie (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre) • Vorangegangene Behandlung mit PTH (ja vs. nein) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere [autoimmun, idiopathisch oder genetisch]) • Dauer des Hypoparathyreoidismus (< 5 Jahre vs. ≥ 5 und < 10 Jahre vs. ≥ 10 und < 20 Jahre vs. ≥ 20 Jahre) • Region (Nordamerika vs. andere) • Menopausaler Status bei Frauen (prämenopausal vs. postmenopausal) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) n = 84</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palopegteriparatid: n = 63 • Placebo: n = 21 <p>b) n = 82</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palopegteriparatid: n = 61 • Placebo: n = 21 <p>c)</p> <p>ITT-Population: n = 82</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palopegteriparatid: n = 61 • Placebo: n = 21 <p>Safety Analysis Population: n = 82</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palopegteriparatid: n = 61 • Placebo: n = 21 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p><u>Palopegteriparatid (n = 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) • anderer Grund (n = 1) <p><u>Placebo (n = 2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <ul style="list-style-type: none"> • Screening des ersten Patienten: 15. Februar 2021 • Interims-Datenschnitt: 12. Januar 2022 (Der Datenschnitt erfolgte zum Ende der verblindeten Studienphase) • Datum des Interim-Studienberichts: 15. Juli 2022 • Voraussichtliches Studienende: Januar 2025 (letzte Visite des letzten Patienten innerhalb der Open Label Extensionsphase) |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase der Studie TCP-304 wurde protokollkonform (Erreichen von Visite 10 durch den letzten Probanden) abgeschlossen. Die Open Label Extensionsphase der Studie, die für bis zu 156 Wochen (3 Jahre) geplant ist, ist noch nicht beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Quelle: [10-12, 107, 108] | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

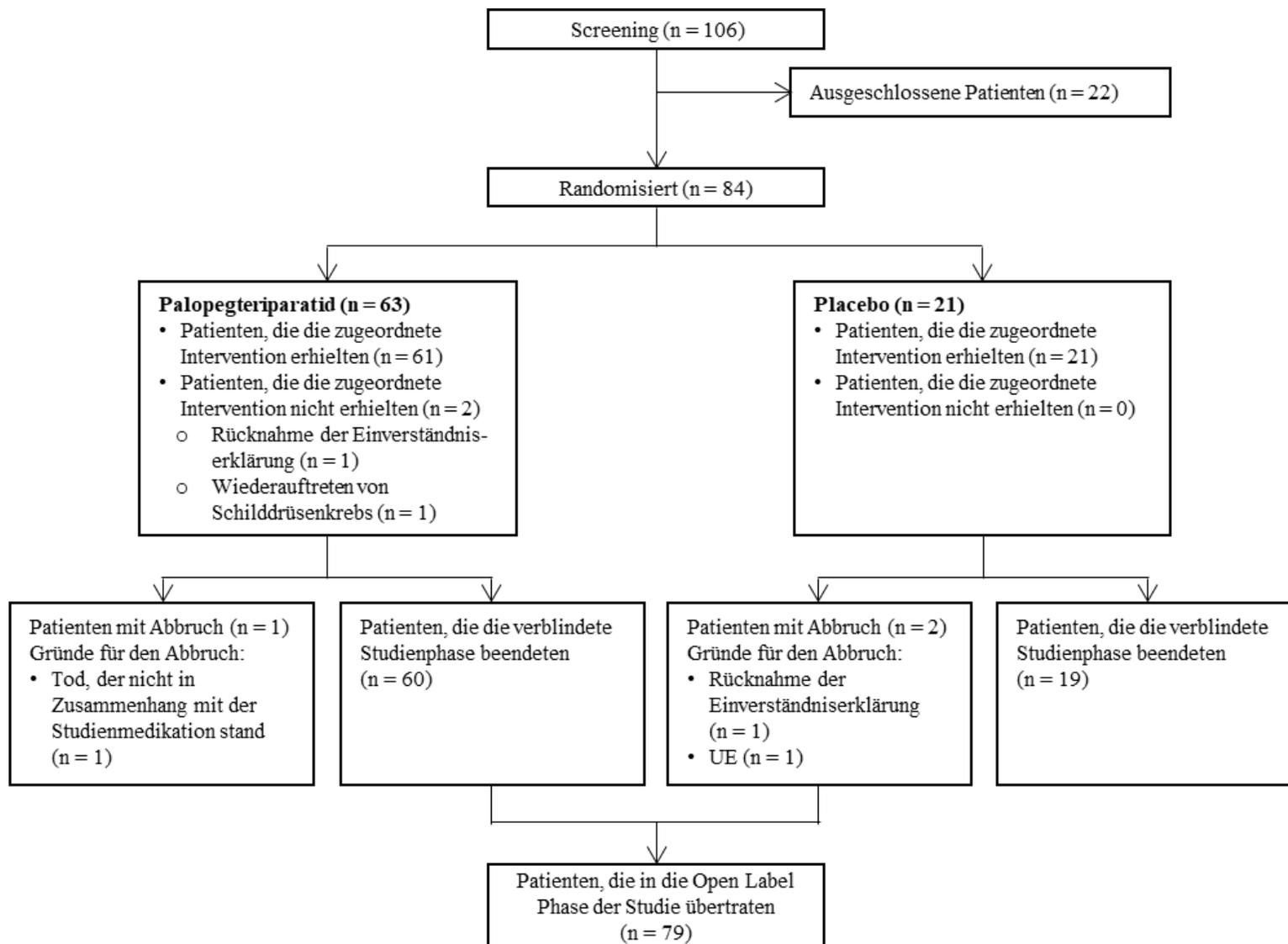


Abbildung 4-32: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie PaTHway

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PaTHway

Studie: PaTHway (NCT04701203)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|---------------|
| Studienunterlagen | |
| CSR [12] | A |
| CSP [10] | B |
| SAP [11] | C |
| Registereinträge | |
| ClinicalTrials.gov: NCT04701203 [14] | D |
| EU Clinical Trials Register: 2020-003380-26 [13] | E |
| WHO ICTRP: NCT04701203 [17] | F |
| Studienpublikationen | |
| Khan et al. 2022 [109] | G |

Bei der vorliegenden Studie PaTHway handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelblinden Studienphase (26 Wochen) und einer anschließenden Open Label Extensionsphase (bis zu 156 Wochen). Im Folgenden erfolgt eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotential ausschließlich für die randomisierte, doppelblinde Phase der Studie.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase (bis zu 156 Wochen). Die Studie untersuchte Sicherheit und Wirksamkeit von täglich s. c. verabreichtem Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Behandlungsarme Palopegteriparatid und Placebo.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Randomisierung erfolgte computergesteuert über ein IWRS. Es erfolgte eine Stratifizierung nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (postoperativ vs. andere).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Randomisierung mittels IWRS gemäß computergesteuertem Randomisierungsschema.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppenschema mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfer, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet. Für die Open Label Phase wurde die Verblindung aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten RCT-Phase verblindet.

Das Verabreichungssystem für Palopegteriparatid bestand aus einer Mehrwegpatrone, die in einen modifizierten Ypsomed UnoPen Fix Pen-Injektor mit 31 G x 5 mm Pen-Nadeln integriert war. Die Patrone enthielt eine zusammengesetzte Lösung von Palopegteriparatid mit einem Füllvolumen, das für 14 Dosen ausreichte. Die Injektionspens waren in drei Ausführungen erhältlich. Placebo wurde auf die gleiche Weise wie Palopegteriparatid bereitgestellt. Die verwendete Lösung enthielt die Hilfsstoffe von Palopegteriparatid. Die Injektionspens waren in den gleichen Ausführungen erhältlich wie die Injektionspens, die mit Palopegteriparatid gefüllt waren. In Notfällen konnte die Verblindung der Prüfarzte bezüglich der Randomisierung der Studienteilnehmer in einen der beiden Behandlungsarme aufgehoben werden, sofern diese Information für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Studienteilnehmers dringend erforderlich war. Wenn möglich sollte der Prüfarzt den klinischen Monitor oder den Leiter des klinischen Programms vorab über die Aufhebung der Verblindung informieren. Das Datum sowie der Grund für die Entblindung des Prüfarztes wurden dokumentiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Die Studienteilnehmer wurden computergesteuert über ein IWRS, im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Behandlungsarme Palopegteriparatid und Placebo randomisiert. Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Ansprechen auf die Behandlung“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: HPES - Symptom**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Symptom“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: PGIS - Symptom**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGIS – Symptom“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: WLQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „WLQ“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Kalzium- und Vitamin D-Dosen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kalzium- und Vitamin D-Dosen“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Kalziumkonzentration im 24-Stundensammelurin**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kalziumkonzentration im 24 Stundensammelurin“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: HPES - Impact**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „HPES – Impact“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „SF-36“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie PaTHway handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer anschließenden Open Label Extensionsphase. Während der doppelblinden Phase der Studie waren Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen Palopegteriparatid oder Placebo verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population, die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten dieser Population wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
