

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abaloparatid (Eladynos[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Modifizierte schematische Darstellung der gegenseitigen Regulation des Parathormons und Kalziumspiegels (Goltzman and Hendy, 2015).	8
Abbildung 2-2: Chemische Struktur des Peptids Abaloparatid (European Medicines Agency (EMA), 2022a).	9
Abbildung 2-3: Unterschiedliche Wirkungen von Teriparatid (Parathormon-Analogon (1-34)) gegenüber Abaloparatid (PTHrP-Analogon (1-34)) (Khosla and Hofbauer, 2017).	11
Abbildung 2-4: Modifizierte schematische Abbildung des osteoanabolen Fensters von Teriparatid und Abaloparatid (Tabacco and Bilezikian, 2019).	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTIVE	<i>Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CaSR	Kalziumsensitiver Rezeptor (engl. <i>calcium sensing receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
PTH	Parathormon
PTH1R	Parathormon-1-Rezeptor
PTHrP	Parathormon-verwandtes Peptid (engl. <i>parathyroid hormone-related peptide</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand
rhPTH (1-34)	Rekombinantes menschliches Parathormon (engl. <i>recombinant human parathyroid hormone</i>)
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abaloparatid
Handelsname:	Eladynos®
ATC-Code:	H05AA04

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18829963	EU/1/22/1706/001	Jede Dosis (40 Mikroliter) enthält 80 Mikrogramm Abaloparatid	1 Fertigpen enthält 3 mg Abaloparatid in 1,5 ml Lösung
18829986	EU/1/22/1706/002	Jede Dosis (40 Mikroliter) enthält 80 Mikrogramm Abaloparatid	3 Fertigpens enthalten jeweils 3 mg Abaloparatid in 1,5 ml Lösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Abaloparatid ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen und bewirkt durch Anregung der osteoblastischen, d. h. knochenbauenden, Aktivität eine Erhöhung der Knochenmineraldichte (European Medicines Agency (EMA), 2023). Abaloparatid wird damit den osteoanabolen, d. h. knochenbauenden, Wirkstoffen zur Behandlung der Osteoporose zugeordnet.

Bei der Osteoporose (Knochenschwund) handelt es sich um eine systemische Skeletterkrankung, bei der die betroffenen Personen eine deutlich verminderte Knochenmineraldichte aufweisen, welche zudem mit einer mikroarchitektonischen Verschlechterung des Knochengewebes einhergeht. In Folge ist die Widerstandsfähigkeit der Knochen vermindert und das Risiko für das Auftreten von Frakturen steigt mit zunehmender Knochenfragilität (Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Die verminderte Knochenmineraldichte ist auf ein Ungleichgewicht in der Knochenhomöostase (Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau) zurückzuführen, d. h., dass mehr Knochensubstanz abgebaut als aufgebaut wird (Feigl, 2021).

Knochenhomöostase

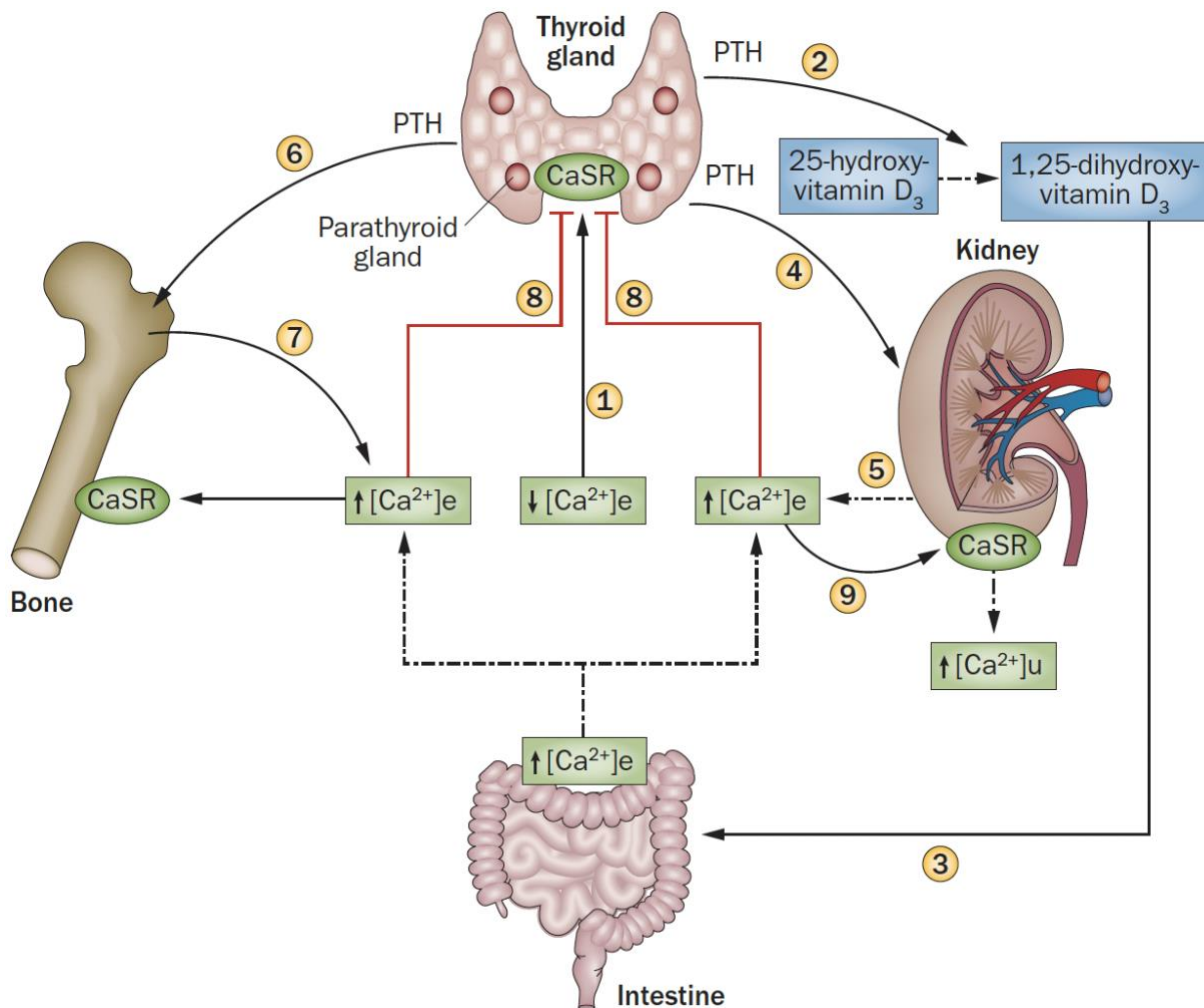
Die Knochenhomöostase ist komplexen Prozessen unterworfen und wird durch das Zusammenwirken verschiedener Hormone (u. a. Parathormon, Calcitonin, Calcitriol, Östrogen) bestimmt (Al-Bari and Al Mamun, 2020). Zwei Hormone sind hierbei besonders hervorzuheben: das Parathormon und das Calcitonin. Diese beiden Hormone regulieren zusammen den Kalzium- und Phosphathaushalt und beeinflussen damit den Knochenstoffwechsel maßgeblich, da

Kalzium und Phosphat die Hauptbestandteile der Knochensubstanz darstellen (Lofrese et al., 2023, Bartl, 2022).

Physiologische Rolle des Parathormons und Calcitonins

Das Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren und wird in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse gebildet (Mannstadt et al., 1999), während das humane Calcitonin aus 34 Aminosäuren besteht und hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse und in geringen Mengen auch in den Nebenschilddrüsen gebildet wird (Xie et al., 2020). Calcitonin ist der Antagonist (Gegenspieler) des Parathormons. Beide Hormone sind an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt (Mannstadt et al., 1999, Xie et al., 2020).

In Abbildung 2-1 ist das Zusammenspiel zwischen dem Parathormon und der Kalziumhomöostase veranschaulicht. Eine Abnahme des extrazellulären Kalziumspiegels im Blut führt zu einer Aktivierung des kalziumsensitiven Rezeptors (engl. *calcium sensing receptor*, CaSR) in den Zellen der Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse und dadurch zur Stimulation der Parathormonsekretion (s. Abbildung 2-1, Punkt 1 und 2). Die Ausschüttung des Parathormons bewirkt die Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D in das biologisch aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Hormon, welches die Kalzium- und Phosphataufnahme aus dem Darm steigert und damit den Kalziumspiegel im Blut erhöht (s. Abbildung 2-1, Punkt 2 und 3). Darüber hinaus verstärkt das Parathormon die Rückresorption von Kalzium in der Niere (s. Abbildung 2-1, Punkt 4), was einen weiteren Anstieg des extrazellulären Kalziumspiegels zur Folge hat (s. Abbildung 2-1, Punkt 5). Gleichzeitig wird die Phosphatausscheidung erhöht und der Knochenumsatz gefördert (s. Abbildung 2-1, Punkt 6), was zu Knochenresorption (durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität), Freisetzung von Kalzium und einem weiteren Anstieg des extrazellulären Kalziumspiegels führt (s. Abbildung 2-1, Punkt 7). Durch einen hohen Kalziumspiegel im Blut wird wiederum, als negative Rückkopplung, die weitere Sekretion von Parathormon gehemmt (s. Abbildung 2-1, Punkt 8). Darüber hinaus kommt es bei hohen extrazellulären Kalziumspiegeln zu einer vermehrten Kalziumausscheidung in den Nieren (s. Abbildung 2-1, Punkt 9). (Goltzman and Hendy, 2015) Ein erhöhter extrazellulärer Kalziumspiegel stimuliert außerdem die Ausschüttung von Calcitonin und hemmt die Aktivität der Osteoklasten, wodurch weniger Kalzium aus dem Knochen freigesetzt wird (Mannstadt et al., 1999). Die Calcitoninausschüttung führt zu einer Senkung des extrazellulären Kalziumspiegels und antagonisiert somit die Wirkung des Parathormons auf den Kalziumhaushalt.



Abkürzungen: $[Ca^{2+}]_e$ = extrazelluläres Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_u$ = Ca^{2+} im Urin, CaSR = Kalziumsensitiver Rezeptor, PTH = Parathormon; Vitamine: 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, 25-Hydroxy-Vitamin D₃; Erläuterungen: *Bone* (Knochen), *Intestine* (Darm), *Kidney* (Niere), *Parathyroid gland* (Nebenschilddrüse), *Thyroid gland* (Schilddrüse); weitere Erläuterungen zu den einzelnen Schritten siehe Text.

Abbildung 2-1: Modifizierte schematische Darstellung der gegenseitigen Regulation des Parathormons und Kalziumspiegels (Goltzman and Hendy, 2015).

Das Parathormon vermittelt seine Wirkung am Knochen über den Parathormon-1-Rezeptor (PTH1R). Die PTH1-Rezeptoren befinden sich u. a. auf Knochenzellen, den Osteozyten und Osteoblasten. Werden die Osteoblasten aktiviert, regen sie die Knochenbildung an. Die Aktivierung der Osteoblasten bewirkt (indirekt) die Expression von RANKL (Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand). Das RANKL-Molekül bindet dann an die RANK-Rezeptoren auf den Vorläuferzellen der Osteoklasten und bewirkt deren Umwandlung in aktive Osteoklasten. Dies wiederum führt zur Knochenresorption (Wright et al., 2009).

Physiologische Rolle des Parathormon-verwandten Peptids

Zur Familie der Parathormone zählt auch das Parathormon-verwandte Peptid (*parathyroid hormone-related peptide*; PTHrP), welches eine teilweise Sequenzhomologie mit dem Parathormon aufweist. PTHrP wird u. a. von Osteoblasten produziert und ist neben dem Parathormon, wenn auch in geringerem Ausmaß, an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt. Wie auch das Parathormon bindet das PTHrP an den PTH1R und kann somit ähnliche Wirkungen wie das Parathormon entfalten (Hattersley et al., 2016).

Therapeutischer Nutzen von Parathormon- und PTHrP-Analoga

In Abhängigkeit der Höhe und Dauer der Stimulation mit Parathormon- bzw. PTHrP-Analoga kann eine osteokatabole bzw. osteoanabole Wirkung erzielt werden. Diese entgegengesetzte Wirkung kann auf die Interaktion mit dem PTH1R zurückgeführt werden. Wird der PTH1R anhaltend und anhand hoher Spiegel eines Parathormon-/PTHrP-Analogons stimuliert, z. B. bei kontinuierlicher Gabe über eine Infusion, kommt es zu einem osteokatabolen, d. h. die Knochenresorption induzierenden, Effekt. Demgegenüber zeigt eine geringe und intermittierende Parathormon-/PTHrP-Analogon-induzierte Aktivierung des PTH1R, wie sie beispielsweise durch eine pulsatile Injektion erzielt wird, eine osteoanabole, d. h. den Knochenaufbau fördernde, Wirkung (Goltzman and Hendy, 2015, Leder, 2017, Tabacco and Bilezikian, 2018, Stumpf et al., 2022).

Wirkmechanismus Abaloparatid

Abaloparatid (s. Abbildung 2-2) ist ein rekombinantes Peptid-Analogon der ersten 34 Aminosäuren des humanen Parathormon-verwandten Peptids (PTHrP; 1-34), welches eine Sequenzhomologie mit dem Parathormon (1-34) von 41 % und von 76 % mit dem PTHrP (1-34) aufweist (Bhattacharyya et al., 2019, European Medicines Agency (EMA), 2023).

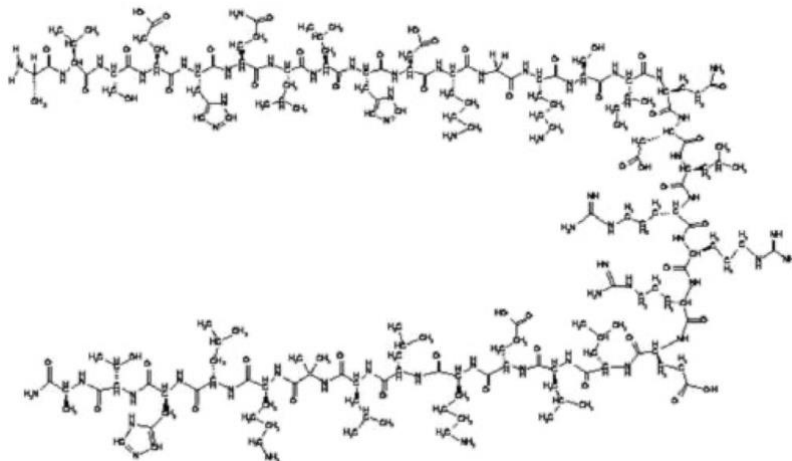


Abbildung 2-2: Chemische Struktur des Peptids Abaloparatid (European Medicines Agency (EMA), 2022a).

Abaloparatid entfaltet seine Wirkung, wie das physiologisch vorkommende Parathormon und PTHrP, über eine Aktivierung des PTH1R. Dabei bewirkt Abaloparatid vornehmlich eine osteoanabole Wirkung, was auf die pulsatile Gabe und eine erhöhte Selektivität in Bezug auf die Interaktion mit einer bestimmten Rezeptorkonformation des PTH1R, der R^G-Konformation, zurückzuführen ist (Khosla and Hofbauer, 2017, Akel and Parmar, 2023).

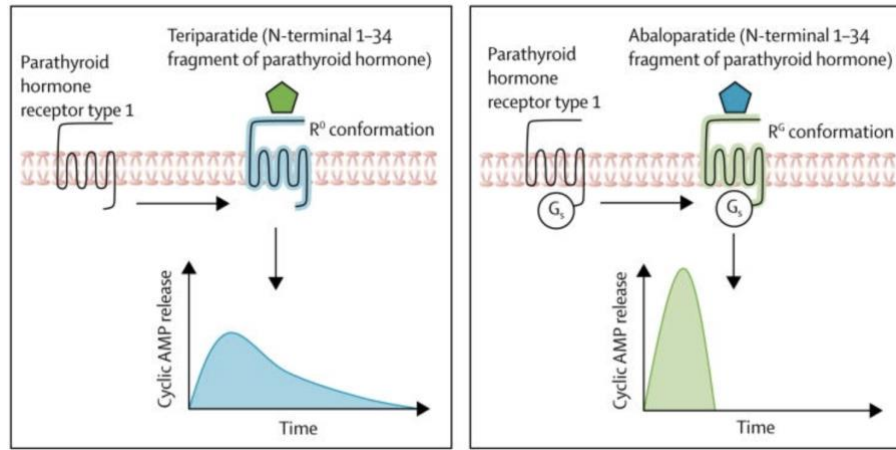
PTH1R kommt in zwei Konformationen mit unterschiedlichen Profilen der Ligandenbindung vor, nämlich in der R⁰-Konformation und in der R^G-Konformation. Bei der R⁰-Konformation handelt es sich um eine G-Protein-unabhängige Konformation mit hoher Affinität. Nach Bindung des Liganden löst sie eine langanhaltende Signalantwort aus, die den Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat (*second messenger*) allmählich erhöht. Eine solche langanhaltende Signalantwort ist mit osteokatabolen Effekten assoziiert. Dagegen wurde beobachtet, dass Liganden, die selektiver an G-Protein-abhängige Rezeptorkonformationen binden (R^G-Konformation), mit einer kürzeren Signalantwort einhergehen. Eine kürzere Signalantwort ist mit einer osteoanabolen Wirkung verbunden. Ob die Behandlung mit einem Parathormon- oder PTHrP-Analagon einen katabolen (abbauenden) oder einen anabolen (aufbauenden) Effekt auf den Knochen hat, hängt somit von der Häufigkeit und der Dauer der Exposition gegenüber dem PTH1R sowie der Selektivität für die R⁰- bzw. R^G-Konformation des PTH1R ab (Hattersley et al., 2016).

Aufgrund der pulsatilen Verabreichung und der erhöhten Selektivität und Affinität für die R^G-Konformation verglichen mit der R⁰-Konformation des PTH1R von Abaloparatid, werden intermittierende Signalantworten induziert, die zu einer erhöhten Knochenbildung, d. h. einem osteoanabolen Effekt, führen (Hattersley et al., 2016, Akel and Parmar, 2023).

Abgrenzung zum osteoanabolen Parathormon-Analagon Teriparatid

Teriparatid ist das aktive Fragment (1-34) des endogenen humanen Parathormons und ist ebenfalls als osteoanaboles Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2022b).

Wie Abaloparatid wirkt auch Teriparatid am PTH1R. Um einen osteoanabolen Effekt zu erzielen, wird auch Teriparatid als pulsatile medikamentöse Therapie verabreicht. Im Gegensatz zu Teriparatid weist Abaloparatid jedoch eine deutlich höhere Selektivität für die R^G-Konformation des PTH1R auf, sodass eine Aktivierung des PTH1R durch Abaloparatid in einer kürzer andauernden Signalantwort resultiert (s. Abbildung 2-3) (Khosla and Hofbauer, 2017). Diese höhere Selektivität und Affinität von Abaloparatid gegenüber der R^G-Konformation des PTH1R wirkt sich positiv auf den osteoanabolen Nettoeffekt/das osteoanabole Fenster und positiv auf das Risiko von Hyperkalzämie aus (Hattersley et al., 2016).



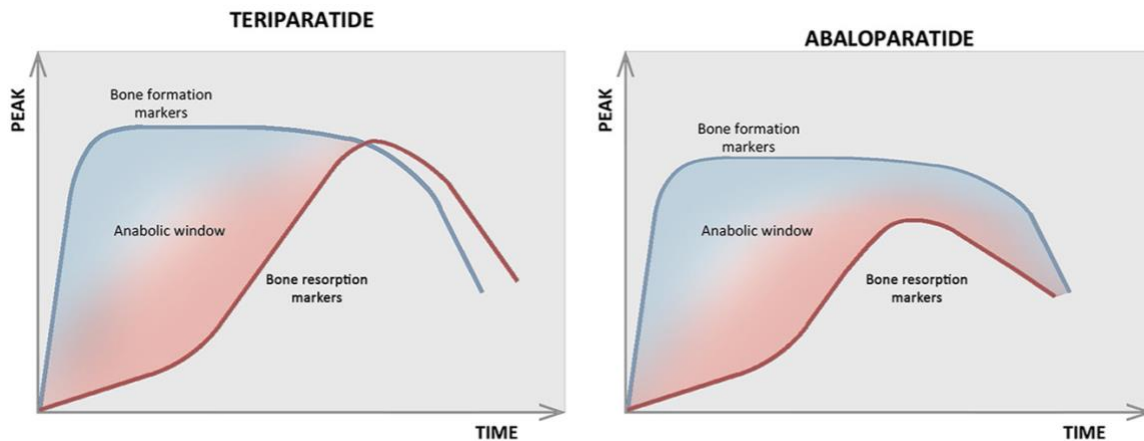
Erläuterungen: *conformation* (Konformation), *Cyclic AMP release* (Freisetzung von zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP)), *Parathyroid hormone receptor type 1* (Parathormon-1-Rezeptor), *N-terminal 1–34 fragment of parathyroid hormone* (N-terminales Fragment des Parathormons (1-34)), *Time* (Zeit); weitere Erläuterungen siehe Text.

Abbildung 2-3: Unterschiedliche Wirkungen von Teriparatid (Parathormon-Analogon (1-34)) gegenüber Abaloparatid (PTHrP-Analogon (1-34)) (Khosla and Hofbauer, 2017).

Osteoanaboles Fenster von Abaloparatid vs. Teriparatid

Das Konzept des osteoanabolen Fensters, d. h. dem Zeitfenster, in dem eine maximale osteoanabole Wirkung erzielt wird, beruht auf dem zeitlich befristeten osteoanabolen Effekt des Parathormon-Analogons Teriparatid. Einem initial starken Anstieg an Markern für den Knochenaufbau folgt bei Anwendung von Teriparatid zeitversetzt ein Anstieg an Markern für die Knochenresorption. In den ersten Monaten der Therapie überwiegt der Knochenaufbau deutlich, über die Zeit nimmt die Knochenresorption jedoch zu, sodass es zu einer Umkehr des osteoanabolen Effekts kommen kann (s. Abbildung 2-4) (Tabacco and Bilezikian, 2019).

Abaloparatid zeigt initial ebenfalls einen starken Anstieg an Markern für den Knochenaufbau, der zeitversetzte Anstieg an Markern für die Knochenresorption verläuft jedoch deutlich abgeschwächt, sodass sich für Abaloparatid ein größeres osteoanaboles Fenster ergibt (s. Abbildung 2-4) (Tabacco and Bilezikian, 2019).



Erläuterungen: *Anabolic window* (Anaboles Fenster), *Bone formation markers* (Marker für die Knochenbildung), *Bone resorption markers* (Marker für die Knochenresorption), *Peak* (Spitzenwert), *Time* (Zeit); weitere Erläuterungen siehe Text.

Abbildung 2-4: Modifizierte schematische Abbildung des osteoanabolen Fensters von Teriparatid und Abaloparatid (Tabacco and Bilezikian, 2019)

Im Vergleich zu dem osteoanabol wirkenden Parathormon-Analogen Teriparatid ist basierend auf den Effekten auf Marker des Knochenauf- bzw. -abbaus für Abaloparatid von einem über die Zeit größeren osteoanabolen Fenster auszugehen, was auf eine nachhaltigere osteoanabole Wirksamkeit von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid hindeutet. Der starke initiale Anstieg von Markern für den Knochenaufbau impliziert zudem einen schnellen Einsatz der osteoanabolen Wirkung von Abaloparatid. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der pivotalen Studie ACTIVE (*Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints*) wider, in welcher statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid hinsichtlich der Knochenmineraldichte festgestellt wurden (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1).

Risiko für Hyperkalzämien unter Abaloparatid vs. Teriparatid

Neben dem positiven Effekt auf das osteoanabole Fenster hat die höhere Selektivität und Affinität von Abaloparatid für die R^G-Konformation des PTH1R gegenüber Teriparatid zudem den Vorteil, zu einem geringeren Risiko für Hyperkalzämien zu führen. Dies ist darauf begründet, dass die vorrangige Aktivierung der R^G-Konformation des PTH1R zu einer in geringerem Maße ausgeprägten Knochenresorption und somit geringeren Kalzium-Freisetzung aus dem Knochen führt. Dieser Effekt wurde auch in der pivotalen Studie ACTIVE beobachtet, in der deutlich weniger Hyperkalzämien unter Abaloparatid (2,2 % (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) bzw. 3,3 % (wichtiger Sicherheitsendpunkt)) als unter Teriparatid (4,8 % (UESI) bzw. 6,0 % (wichtiger Sicherheitsendpunkt)) auftraten (vgl. auch Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1) ^b	nein	12.12.2022	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ^b Der Wortlaut des Abschnitts 5.1 der Fachinformation, auf den in Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete der Fachinformation verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben und kann der Fachinformation für Eladynos [®] (Stand: 06.12.2023) entnommen werden (European Medicines Agency (EMA), 2023).			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für Eladynos[®] (Stand: 06.12.2023) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der *European Medicines Agency* (EMA) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022a).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben und Angaben zu zugelassenen Anwendungsgebieten des Wirkstoffs Abaloparatid stammen aus der deutschen Fachinformation von Eladynos® (Stand: 06.12.2023) und aus den Zulassungsunterlagen von Abaloparatid. Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von Abaloparatid und aus publizierter Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AKEL, M. & PARMAR, M. 2023. Abaloparatide. *StatPearls*.
2. AL-BARI, A. A. & AL MAMUN, A. 2020. Current advances in regulation of bone homeostasis. *FASEB Bioadv*, 2, 668-679.
3. BARTL, R. 2022. Definition und Einteilung der Osteoporose. In: BARTL, R. (ed.) *Osteoporose in der Praxis: Vorsorge, Diagnostik und Therapie – evidence based*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
4. BHATTACHARYYA, S., PAL, S. & CHATTOPADHYAY, N. 2019. Abaloparatide, the second generation osteoanabolic drug: Molecular mechanisms underlying its advantages over the first-in-class teriparatide. *Biochemical Pharmacology*, 166, 185-191.
5. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2023. *S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr des DVO - Langfassung* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> [Accessed 01.03.2024].
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022a. *Assessment report. Eladynos. International non-proprietary name: abaloparatide. Procedure No. EMEA/H/C/005928/0000. 13 October 2022. EMA/857958/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-public-assessment-report_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022b. *Movymia (Teriparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022). Letztes Update: 20.01.2022* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/movymia-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 06.12.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
9. FEIGL, S. 2021. Hormone und Knochenstoffwechsel. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 14, 48-54.
10. GOLTZMAN, D. & HENDY, G. N. 2015. The calcium-sensing receptor in bone—mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Endocrinology*, 11, 298-307.
11. HATTERSLEY, G., DEAN, T., CORBIN, B. A., BAHAR, H. & GARDELLA, T. J. 2016. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*, 157, 141-9.
12. KHOSLA, S. & HOFBAUER, L. C. 2017. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5, 898-907.

13. LEDER, B. Z. 2017. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. *Curr Osteoporos Rep*, 15, 110-119.
14. LOFRESE, J. J., BASIT, H. & LAPPIN, S. L. 2023. Physiology, Parathyroid. *StatPearls*.
15. MANNSTADT, M., JÜPPNER, H. & GARDELLA, T. J. 1999. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am J Physiol*, 277, F665-75.
16. STUMPF, U., KRAUS, M., LADURNER, R., NEUERBURG, C. & BÖCKER, W. 2022. Osteoporose: Diagnostik und Behandlung. *Die Chirurgie*, 93, 1107-1120.
17. TABACCO, G. & BILEZIKIAN, J. P. 2018. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 47, 901-915.
18. TABACCO, G. & BILEZIKIAN, J. P. 2019. Osteoanabolic and dual action drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 85, 1084-1094.
19. WRIGHT, H. L., MCCARTHY, H. S., MIDDLETON, J. & MARSHALL, M. J. 2009. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2, 56-64.
20. XIE, J., GUO, J., KANWAL, Z., WU, M., LV, X., IBRAHIM, N. A., LI, P., BUABEID, M. A., ARAFA, E.-S. A. & SUN, Q. 2020. Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 3236828.