



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

# **YORVIPATH (palopegteryparatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.22.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	8
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka .....	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>13</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	13
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	15
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.5 Horizon scanning.....	17
3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich .....	18
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	18
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	18
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>20</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	20
4.1.1. Opis metodyki .....	20
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	21
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>22</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	22

5.2	Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
5.3	Opis badań .....	23
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	25
5.5	Ocena jakości badań.....	30
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	30
5.5.2.	Opis komparatora.....	30
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	30
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	31
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	31
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	31
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>32</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	32
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	34
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	36
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>38</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	38
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	38
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	38
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	38
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	39
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>40</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	40
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	40
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	40
8.4.	Niepewność założeń modelu farmaekonomicznego.....	40
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	40
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	40
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>42</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	42
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	42
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	42
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>43</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>45</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	45
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	45
11.3.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	47
11.4.	Strategia wyszukiwania .....	48
11.5.	Diagram selekcji publikacji .....	49

---

11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	49
---------------------------------------	----

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BMD</b>	gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CTFG</b>	(ang. <i>Clinical Trials Facilitation Group</i> )
<b>DXA</b>	densytometria (ang. <i>dual-energy x-ray absorptiometry</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESE</b>	Europejskie Towarzystwo Ebdokrynologiczne (ang. <i>European Society of Endocrinology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GCP</b>	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HP</b>	niedoczynność przytarczyc (ang. <i>hypoparathyroidism</i> )
<b>HPES</b>	skala doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. <i>the hypoparathyroidism patient experience scale</i> )
<b>ICF</b>	świadoma zgoda (ang. <i>informed consent</i> )
<b>ITT</b>	(ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>OLE</b>	okres otwartej próby (ang. <i>open-label extension</i> )
<b>PARAT</b>	(ang. <i>Educational Program of Parathyroid Disorders</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
<b>PTH</b>	parathormon
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>sCa</b>	wapń w surowicy (ang. <i>serum calcium</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SF-36</b>	36-punktowa skrócona ankieta (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> )
<b>SoC</b>	standard opieki (ang. <i>standard of care</i> )

---

<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i> )
<b>uCa</b>	wapń w moczu (ang. <i>urinary calcium</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Yorvipath (palopegteryparatyd) przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Oceniana substancja czynna (palopegteryparatyd) jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksy polietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R w ten sam sposób, co endogeny PTH. W warunkach fizjologicznych PTH jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH. Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D.

W Polsce dopuszczone do obrotu są ponadto, dostępne w ramach importu docelowego, leki Natpar (parathormon) – wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym niedoczynności przytarczyc oraz Forsteo (teryparatyd) – wskazany w leczeniu osteoporozy. Dodatkowo, lek Forsteo otrzymał w 2023 roku pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji w sprawie refundacji we wskazaniu niedoczynności przytarczyc. Oceniana technologia posiada podobny mechanizm działania do ww. produktów i stanowi lek *me-too*.

Lek Yorvipath posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedoczynność przytarczyc (ang. *hypoparathyroidism*, HP) jest rzadką chorobą endokrynologiczną związaną z niedoborem parathormonu (PTH), powodującą nieprawidłową homeostazę wapnia i fosforanów. Szacunkowa częstość występowania HP w Unii Europejskiej to 3,2 – 3,5/ 10 000 na rok.

Objawy i powikłania niedoczynności przytarczyc wpływają na wiele układów i narządów. Drażliwość nerwowo-mięśniowa jest często najbardziej widoczną cechą wpływającą na codzienne życie osób chorych, a jej objawy wahają się od parestezji i skurczów mięśni do zagrażającego życiu skurczu krtani, oskrzeli, drgawek i zaburzeń rytmu serca. Pacjenci z niedoczynnością przytarczyc częściej zgłaszają ból, zmęczenie, „mgłę mózgową”, niepokój i depresję. Dodatkowe powikłania obejmują skłonność do infekcji, niewydolność serca i nerek, zwapnienia ektopowe (np. zwojów podstawy mózgu i soczewek) oraz nieprawidłową dynamikę szkieletu.

Według odnalezionych wytycznych pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc powinni stosować preparaty wapnia oraz aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol), a w przypadku hiperkalciurii diuretyki tiazydowe z lub bez diety niskosodowej. Dodatkowo, zaleca się suplementację magnezem u pacjentów z hipomagnezemią. Wszystkie wytyczne kliniczne wymieniają terapię zastępczą PTH lub analogami PTH jako drugą linię leczenia, u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc oporną na konwencjonalne leczenie, tj. na suplementację z wykorzystaniem preparatów wapnia oraz aktywnych metabolitów witaminy D.

Odnaleziono dwie substancje wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, które były przedmiotem oceny AOTMiT: teryparatyd oraz kalcytriol. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnej kalcytriol (Detriol) oraz substancji czynnej teryparatyd (Forsteo). W rekomendacji zwrócono uwagę na istotne statystycznie korzyści ze stosowania teryparatydu w zakresie m.in.: obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej, redukcji dziennej suplementacji wapnia, redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol.

Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D. Szczegółowe wskazanie obejmuje jednak pacjentów z hipokalcemią w przebiegu pooperacyjnej, idiopatycznej oraz rzekomej niewydolności przytarczyc. Z kolei doustne preparaty wapnia oraz magnezu są dostępne dla wszystkich pacjentów bez recepty.

## 1.3 Wielkość populacji docelowej

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dokonano w oparciu o dane epidemiologiczne, dane pozyskane z bazy SWIAD NFZ oraz opinii eksperckiej.

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi w wariantcie minimalnym około 50 osób, a w wariantcie maksymalnym około 100 osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 10 chorych.

---

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością.

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Yorvipath u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc oceniano w dwuramiennym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniu III fazy. Komparator w badaniu stanowiła terapia konwencjonalna podawana wraz z placebo. Yorvipath jest terapią zastępczą, która w założeniu pełnej skuteczności powinna eliminować wszystkie objawy choroby, nie prowadzi natomiast do wyleczenia. Wśród ograniczeń wynikających z metodyki badania należy wymienić wysoce wyselekcjonowaną, nieliczną populację pacjentów. Ponadto, dla większości punktów końcowych dostępne są dane jedynie z 26 tygodnia obserwacji. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu TCP-304 jest fakt, że pierwszorzędowy oraz część drugorzędowych punktów końcowych miało charakter parametrów farmakodynamicznych. Ponadto, skuteczność interwencji porównano z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo, co mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania ocenianej technologii.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Podsumowanie skuteczności:

Analizę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. *the hypoparathyroidism patient experience scale*, HPES) oraz 36- punktowej skróconej ankiety (ang. *36-Item Short Form Survey*, SF-36). Uzyskane wyniki wskazywały na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, przy czym różnice między grupą interwencji a komparatora we wszystkich domenach HPES oraz kwestionariuszu SF-36 były istotne statystycznie. Przedstawione wyniki opisują zmianę od wartości wyjściowej do 26. tygodnia w średniej najmniejszych kwadratów wraz z błędem standardowym. Należy jednak podkreślić, że w badaniu nie wskazano zakresów skal kwestionariuszy ani wartości uznanych za znaczące klinicznie dla każdego ze wskaźników.

48 z 61 (78,7% [95% CI: 66,3; 88,1]) pacjentów, którzy otrzymywali palopegteryparatyd, i 1 z 21 (4,8% [95% CI: 0,1; 23,8]) pacjentów, którzy otrzymywali placebo, spełniło kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego i zostali uznani za reagujących na leczenie w 26. tygodniu okresu zaślepienia. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo, dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono wyniki z 52 tygodnia okresu OLE (ang. *open-label extension*). Ogółem 63 z 78 pacjentów (80,8%) leczonych palopegteryparatydem spełniło kryteria założonego pierwszorzędowego punktu końcowego, w tym 48 z 59 pacjentów w grupie TransCon PTH/TransCon PTH (81,4%) i 15 z 19 pacjentów w grupie Placebo/TransCon PTH (78,9%).

Analiza wyników wykazała, iż występowało znaczące zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej w grupie produktu leczniczego Yorvipath od wartości wyjściowej do tygodnia 26 w porównaniu z placebo: czynnej witaminy D, dawki wapnia, oraz codziennego obciążenia tabletkami – różnice te były istotne statystycznie.

### Podsumowanie bezpieczeństwa:

Główne dane z oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego TCP-304 oraz badania II fazy TCP-201. W obu badaniach jakiegokolwiek TEAE zgłoszono u ok. 90% pacjentów, którzy otrzymywali badany lek (TransCon PTH).

W okresie podwójnego zaślepienia, w badaniu TCP-304, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TransCon PTH (N=61), w porównaniu z placebo, były kolejno: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (31,1% vs. 0%), hiperkalcemia (9,8% vs. 0%), ból głowy (9,8% vs. 4,8%) oraz nudności (8,2% vs. 9,5%). Z kolei w badaniu TCP-201 w grupie pacjentów przyjmujących TransCon PTH (N=44), w porównaniu z placebo, najczęściej zgłaszano ból głowy (6,8% vs. 0%), hiperkalcemię (6,8% vs. 0%) i zawroty głowy oraz nudności (po 4,5% vs. 0%). W obu badaniach pacjenci w grupie przyjmującej placebo częściej doświadczali hipokalcemii.

W okresie podwójnego zaślepienia i otwartej próby łącznie, wśród wszystkich pacjentów otrzymujących TransCon PTH (N=80), w badaniu TCP-304, co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem odnotowano u 52,5% osób. Najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26,3%), hiperkalcemię (13,8%), nudności (8,8%) i ból głowy (7,5%). Z kolei w badaniu TCP-201, w grupie All TransCon PTH (N=59), TEAEs związane z leczeniem zgłoszono u 42,4% pacjentów. Najczęściej wymieniano: ból głowy (11,9%), hiperkalcemię (6,8%), parestezja (6,8%) oraz nudności i hipokalcemię (po 5,1%).



---

W badaniu TCP-301 zgłoszono jedno SAE 4. stopnia zaistniałe w trakcie z leczenia, które doprowadziło do śmierci pacjenta. Przyczyną zgonu było zatrzymanie akcji serca. Zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Yorvipath na dzień zakończenia prac nad raportem (01.02.2024 r.), zarówno [REDAKTOWANE] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Yorvipath odnaleziono jedynie informację o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Nie odnaleziono natomiast żadnych analiz ekonomicznych

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, porównanie interwencji z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Ponadto, krótki okres stosowania badanej interwencji w małej populacji pacjentów jest niewystarczający do określenia bezpieczeństwa przewlekłego stosowania leku Yorvipath.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - kalcytriol (aktywny metabolit witaminy D).
2. Siła interwencji
  - Skuteczność:
    - Uzyskane wyniki wskazywały na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, przy czym różnice między grupą interwencji a komparatora we wszystkich domenach HPES oraz kwestionariuszu SF-36 były istotne statystycznie.
    - Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego w 26. tygodniu (TransCon PTH (N=61) vs. Placebo (N=21)):
      - 48 (78,7%) vs. 1 (4,8%); różnica istotna statystycznie.
    - Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego w 52. tygodniu okresu OLE (ang. *open-label extension*) (TransCon PTH/TransCon PTH (N=59) vs. Placebo/TransCon (N=19)):
      - 48 (81,4%) vs. 15 (78,9%).
    - Znaczące zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej (czynnej witaminy D i dawek wapnia) w grupie TransCon PTH, w stosunku do wartości wyjściowej do tygodnia 26.
    - Brak dowodów na pełną korektę zaburzeń związanych z niedoczynnością przytarczyc (dotyczy to szczególnie efektów długookresowych).
  - Bezpieczeństwo:
    - TEAE prowadzące do zgonu (TransCon PTH/TransCon PTH vs. Placebo/TransCon PTH): 1,6% (1 pacjent) vs. 0%.
    - SAE (TransCon PTH/TransCon PTH vs. Placebo/TransCon PTH): 8,2% (5 pacjentów) vs. 15,8% (3 pacjentów).

- 
- Najczęstsze TEAE (TCP-304: TransCon PTH vs. Placebo): reakcja w miejscu wstrzyknięcia (31,1% vs. 0%), hiperkalcemia (9,8% vs. 0%), ból głowy (9,8% vs. 4,8%) oraz nudności (8,2% vs. 9,5%).
3. Jakość dowodów naukowych
- Dwuramienne badanie III fazy, w którym ryzyko względne wg narzędzia Corchrane RoB 2.0 oceniono jako niskie.
  - Do głównych ograniczeń badania należy:
    - nieliczna, wysoko wyselekcjonowana populacja pacjentów;
    - brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na wyleczenie choroby;
    - leczenie SoC nie było optymalne, co mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania interwencji;
    - pierwszorzędowy oraz część drugorzędowych punktów końcowych miało charakter parametrów farmakodynamicznych.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 8 (5-10).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 75 (50-100) osobo-lat.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Yorvipath 168 mikrogramów/0,56 ml roztwór do wstrzykiwań; GTIN: brak Yorvipath 294 mikrogramy/0,98 ml roztwór do wstrzykiwań; GTIN: brak Yorvipath 420 mikrogramów/1,4 ml roztwór do wstrzykiwań; GTIN: brak
<b>Substancja czynna</b>	palopegteryparatyd
<b>Oceniane wskazanie</b>	Lek Yorvipath to terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Kod ICD-10: E20 – Niedoczynność przytarczyc Kod ICD-11: 5A50 – Niedoczynność przytarczyc Kod ORPHA: 177101 – Rzadka niedoczynność przytarczyc dorosłych
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecane dawki leku odnoszą się do mikrogramów PTH(1-34). Dawka powinna być dostosowana indywidualnie na podstawie stężenia wapnia w surowicy. Optymalna dawka po dostosowaniu to minimalna dawka wymagana do zapobiegania hipokalcemii. Jest to dawka, która utrzymuje stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie bez potrzeby suplementacji czynnymi formami witaminy D lub wapniem w zakresie prawidłowym wykraczającym poza zalecaną suplementację żywieniową dla populacji ogólnej (ogólnie mniej niż 600 mg na dobę). Zalecana dawka początkowa wynosi 18 µg raz na dobę ze stopniowym dostosowaniem dawki o 3 µg co 7 dni. Zakres dawki wynosi od 6 do 60 µg na dobę. Dawkę leku można stopniowo zwiększać o 3 µg, jeżeli upłynęło co najmniej 7 dni od wcześniejszej zmiany dawki. Nie wolno zwiększać dawki częściej niż co 7 dni. W odpowiedzi na hiperkalcemię dawkę produktu leczniczego Yorvipath można stopniowo zmniejszać o 3 µg nie częściej niż co 3 dni.
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Yorvipath musi być wstrzyknięty podskórnie w brzuch lub przednią część uda. Miejsca wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać, wybierając jedno z czterech możliwych miejsc: brzuch (lewa lub prawa strona) oraz przednia część uda (lewego lub prawego).
<b>Mechanizm działania</b>	Endogenny parathormon (PTH) jest wydzielany przez przytarczycę jako polipeptyd o długości 84 aminokwasów. PTH wywiera działanie za pośrednictwem receptorów parathormonu na powierzchni komórek np. w tkance kostnej, nerwowej i mięśniowej. Aktywacja receptora PTH1R stymuluje obrót kostny, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i wydalanie fosforanów w nerkach oraz ułatwia syntezę czynnej witaminy D. Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R w ten sam sposób, co endogenny PTH. W warunkach fizjologicznych PTH jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH.
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Hemostaza wapnia, parathormony i analogi, kod ATC: H05AA05
<b>Status leku sierociego</b>	Tak Lek Yorvipath został uznany za lek sierocy w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc w Unii Europejskiej, w dniu 19 października 2020 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/20/2350
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Yorvipath jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs): podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	<u>Data dopuszczenia do obrotu:</u> 17.11.2023 r. Yorvipath 168 mikrogramów/0,56 ml: EU/1/23/1766/001 Yorvipath 294 mikrogramy/0,98 ml: EU/1/23/1766/002 Yorvipath 420 mikrogramów/1,4 ml: EU/1/23/1766/003
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S Tuborg Boulevard 12 DK-2900 Hellerup, Dania

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.01.2024]; EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.01.2024].

---

Substancja czynna leku Yorvipath (palopegteryparatyd) jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksy polietylenowego (mPEG). Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D.

W Polsce dopuszczone do obrotu są ponadto, dostępne w ramach importu docelowego, leki Natpar (parathormon) wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym niedoczynności przytarczyc oraz Forsteo (teryparatyd), wskazany w leczeniu osteoporozy. Oceniana technologia posiada podobny mechanizm działania do ww. produktów i stanowi lek *me-too*.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas bursztynowy, mannitol, metakrezol, sodu wodorotlenek i kwas chlorowodorowy.

Stosowanie u pacjentów z rzekomą niedoczynnością przytarczyc.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Yorvipath, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia palopegteryparatydem powinna obejmować:

- pełną morfologię krwi;
- badanie poziomu stężenia metabolitu 25(OH) witaminy D w surowicy krwi;
- badanie poziomu stężenia wapnia w surowicy krwi.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

- W trakcie leczenia należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperkalcemii. Jeżeli wystąpi ciężka hiperkalcemia, leczenie powinno być zgodne z wytycznymi klinicznymi i należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Yorvipath.
- W trakcie leczenia należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii. Jeżeli wystąpi ciężka hipokalcemia, leczenie powinno być zgodne z wytycznymi klinicznymi i należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Yorvipath i dostosować stałe lub doraźne dawki czynnej witaminy D i (lub) suplementów wapnia.
- U pacjentów stosujących produkt leczniczy Yorvipath jednocześnie z glikozydami nasercowymi (takimi jak digoksyna lub digitoksyna) należy monitorować stężenia wapnia oraz glikozydu nasercowego w surowicy, a pacjentów obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności naparstnicy.
- W przypadku stosowania leku u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej < 45 ml/min zalecane jest częstsze oznaczanie stężenia wapnia w surowicy.
- W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Yorvipath powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności.
- Badania przesiewowe i monitorowanie pod kątem osteoporozy powinno być zgodne z lokalnymi praktykami klinicznymi w przypadku każdego pacjenta ze zwiększonym ryzykiem złamań z powodu kruchości kości.
- Lek Yorvipath nie był badany i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów:
  - z nowotworami szkieletu oraz przerzutami w kościach;
  - którzy otrzymują lub otrzymywali radioterapię układu kostnego;
  - z niewyjaśnionym wzrostem poziomu aktywności fosfatazy alkalicznej swoistej dla kości;
  - z chorobami metabolicznymi kości, którzy są narażeni na podwyższone bazowe ryzyko;
  - kostniakomięsaka (np. choroba kości Pageta).

- 
- Inne produkty lecznicze mogące wywierać wpływ na stężenie wapnia w surowicy oraz zmieniać odpowiedź terapeutyczną produktu leczniczego Yorvipath to między innymi bisfosfoniany, denosumab, romosozumab, tiazyd oraz diuretyki pętlowe, kortykosteroidy układowe oraz lit. U pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi należy obserwować zmiany stężenia wapnia w surowicy.
  - Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy matki u kobiet w ciąży z niedoczynnością przytarczyc.
  - Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy matki u kobiet karmiących piersią z niedoczynnością przytarczyc.

### 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Yorvipath (palopegteryparatyd) przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Oceniana substancja czynna (palopegteryparatyd) jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R w ten sam sposób, co endogeny PTH. W warunkach fizjologicznych PTH jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH. Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D.

W Polsce dopuszczone do obrotu są ponadto, dostępne w ramach importu docelowego, leki Natpar (parathormon) – wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym niedoczynności przytarczyc oraz Forsteo (teryparatyd) – wskazany w leczeniu osteoporozy. Dodatkowo lek Forsteo otrzymał w 2023 roku pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji w sprawie refundacji we wskazaniu niedoczynności przytarczyc. Oceniana technologia posiada podobny mechanizm działania do ww. produktów i stanowi lek *me-too*.

Lek Yorvipath posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

---

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>1</sup>

**Kod ICD-10:**

E20 – Niedoczynność przytarczyc

**Kod ICD-11:**

5A50 – Niedoczynność przytarczyc

**Kod ORPHA:**

177101 – Rzadka niedoczynność przytarczyc dorosłych

Niedoczynność przytarczyc (ang. *hypoparathyroidism*, HP) jest rzadką chorobą endokryologiczną związaną z niedoborem parathormonu (PTH), powodującą nieprawidłową homeostazę wapnia i fosforanów. Szacunkowa częstość występowania HP w Unii Europejskiej to 3,2 – 3,5/ 10 000 na rok.

Niskie poziomy parathormonu wpływają na upośledzone wchłanianie wapnia i fosforanów w jelitach oraz pogorszoną reabsorpcję wapnia przez nerki przy jednoczesnym zmniejszonym wydalaniu fosforanów.

Objawy i powikłania niedoczynności przytarczyc wpływają na wiele układów i narządów. Drażliwość nerwowo-mięśniowa jest często najbardziej widoczną cechą wpływającą na codzienne życie osób chorych, a jej objawy wahają się od parestezji i skurczów mięśni do zagrażającego życiu skurczu krtani, oskrzeli, drgawek i zaburzeń rytmu serca. Pacjenci z niedoczynnością przytarczyc częściej zgłaszają ból, zmęczenie, „mgłę mózgową”, niepokój i depresję. Dodatkowe powikłania obejmują skłonność do infekcji, niewydolność serca i nerek, zwapnienia ektopowe (np. zwojów podstawy mózgu i soczewek) oraz nieprawidłową dynamikę szkieletu. Przewlekła hiperkalcemia u pacjentów z HP wiąże się z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka kamicy nerkowej i niewydolności nerek. Wśród pacjentów z pooperacyjną przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, ryzyko zgonu w ciągu około 4 lat obserwacji jest 2-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentami bez przewlekłej HP.

Celem obecnego leczenia jest złagodzenie objawów i poprawa biochemii (tj. normalizacja poziomów wapnia i fosforanów) oraz zapobieganie następstwom nerwowo-mięśniowym poprzez podawanie suplementów wapnia, aktywnej witaminy D i, w niektórych przypadkach, również magnezu. Konwencjonalna terapia HP obejmuje doustne podawanie kalcytriolu (lub alfakalcidolu), ponieważ jego endogenna produkcja jest niewystarczająca w kontekście niedoboru PTH, a także doustne podawanie wapnia.

Podczas gdy konwencjonalna terapia może być skuteczna w zapobieganiu niektórym krótkotrwałym objawom nerwowo-mięśniowym, to jej kosztem są jatrogenne, długotrwałe choroby współistniejące tj. kamica nerkowa, nefrokalcynoza i przewlekła choroba nerek. Terapia ta może obniżyć hipokalcemię, ale nie zmniejsza ona podwyższonego stężenia fosforanów w surowicy. Wynikający z tego wzrost iloczynu wapń×fosforan we krwi predysponuje pacjentów do zwapnień ektopowych w mięszu nerek, oku, ośrodkowym układzie nerwowym (CNS) (szczególnie w zwojach podstawy mózgu) i układzie naczyniowym, co znacząco wpływa na ich jakość życia.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Endokryologiczne, PTE (<https://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html>);

---

<sup>1</sup> EPAR Yorvipath, Assessment report [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.01.2024].



- 
- European Society of Endocrinology, ESE (<https://www.es-e-hormones.org/publications/guidelines/>);
  - European expert consensus: Educational Program of Parathyroid Disorders, PARAT 2021 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789028/pdf/EJE-21-1044.pdf>);
  - International Task Force, 2022 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118814/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 i 22.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

#### Podsumowanie:

Rekomendacje na temat leczenia z wykorzystaniem terapii zastępczej PTH lub analogami PTH, stosowanej w ramach leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, zostały uwzględnione we wszystkich odnalezionych wytycznych. Substytucyjna terapia z wykorzystaniem preparatu rekombinowanego ludzkiego parathormonu (rhPTH(1–34)), będącego składową ocenianej substancji czynnej (palopegteryparatydu), została wymieniona w zaleceniach Europejskiego Konsensusu Ekspertów ws. Edukacyjnego Programu Chorób Przytarczyc (ang. *Educational Program of Parathyroid Disorders*, PARAT 2021). W wytycznych podkreślono, że terapia ta może być rozważana w leczeniu pacjentów z hipokalcemią oraz z zaburzeniami wchłaniania i obniżoną jakością życia, którzy są oporni na konwencjonalne metody leczenia. Zarówno według wytycznych PARAT 2021, jak i polskich wytycznych PTE z 2023 roku oraz rekomendacji Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2022 roku, terapia zastępcza z wykorzystaniem parathormonu (PTH) powinna być rozważana w przypadku niewystarczającej kontroli stężenia wapnia w surowicy; konieczności stosowania dużych dawek wapnia/witaminy D; hiperkalcemii, kamicy nerkowej i nefrokalcynozy; hiperfosfatemii i podwyższonego poziomu produktu wapniowo-fosforanowego oraz zaburzeń czynności przewodu pokarmowego związanych ze złym wchłanianiem. W wytycznych polskich z 2023 r. oraz PARAT 2021 wymienia się również obniżoną jakość życia. Polskie wytyczne wskazują na leczenie z wykorzystaniem rhPTH(1-84), a wśród wskazań do jego zastosowania wymieniają także zmniejszony klirens kreatyniny/eGFR. Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne z 2015 r. nie zaleca rutynowej terapii z wykorzystaniem PTH oraz jego analogów.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc powinni stosować preparaty wapnia oraz aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfakalcytriol), a w przypadku hiperkalcemii diuretyki tiazydowe z lub bez diety niskosodowej. Polskie wytyczne wymieniają również leki wiążące fosforany w przypadku, gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemii. W zaleceniach PTE 2023, ESE 2015 oraz w międzynarodowych z 2022 r. pojawiają się również preparaty magnezu, przy czym w zaleceniach ESE 2015 oraz międzynarodowych podkreślono dodatkowo, że powinny być one stosowane w przypadku hipomagnezemii.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E20) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Produkt leczniczy Yorvipath i substancja czynna palopegteryparatyd nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak dwie inne substancje wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E20) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
<b>Detriol (kalcytriol)</b>				
7/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku.	Hipokalcemia u osób dorosłych spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc).	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_REOPT_R.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_REOPT_R.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detriol (calcitriolum), kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816;</li> <li>• Detriol (calcitriolum), kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823,</li> </ul> we wskazaniu u osób dorosłych w leczeniu: (...) hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc).  Objęcie refundacją leku Detriol spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto, nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania leku Detriol we wnioskowanym wskazaniu.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2023 z dnia 20 kwietnia 2023 r.	Hipokalcemia u osób dorosłych spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc).	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/REK/2023_04_20_BP_Rekomendacja_nr_45_2023_Detriol_publicacja_egz_do_podu_pisu_RTM_27_2_REOPTR.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/REK/2023_04_20_BP_Rekomendacja_nr_45_2023_Detriol_publicacja_egz_do_podu_pisu_RTM_27_2_REOPTR.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko rady przejrzystości, <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produkt leczniczy Detriol (kalcytriol) we wskazaniu: leczenie (...)hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
<b>Forsteo (teryparatyd)</b>				
61/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 25 września 2023 roku.	Dorośli z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/SRP/U_38_274_25092023_s_115_Forsteo_import%20docelowy%20prop_zacz.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/SRP/U_38_274_25092023_s_115_Forsteo_import%20docelowy%20prop_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl, we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.  „ W Polsce nie są refundowane analogi parathromonu, a produkt leczniczy Natpar (rekombinowany ludzki parathromon 1-84), nie jest produkowany do końca 2024 roku. Dostępność leku Forsteo dla chorych



Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				z ciężką niedoczynnością przytarczyc po operacji jest wskazana, a wobec małej liczby chorych z takim wskazaniem koszt dla płatnika publicznego jest akceptowalny.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 116/2023 z dnia 13 listopada 2023 r.	Dorośli z ciężką, pozabiegową niedoczynnością przytarczyc.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCIE_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCIE_REOPTR.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody kliniczne, <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc. „Badania włączone do analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie korzyści ze stosowania teryparatydu w zakresie m.in.: obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej, redukcji dziennej suplementacji wapnia, redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost średniej zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości wyjściowych, który jest parametrem na niekorzyść terapii (ryzyko powstania zwapnień w tkankach miękkich u leczonego pacjenta).”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT były dwie substancje czynne: kalcytriol oraz teryparatyd, wskazane do stosowania w niedoczynności przytarczyc u dorosłych.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnej kalcytriol (Detriol) oraz substancji czynnej teryparatyd (Forsteo). Dla leku Forsteo w rekomendacji zwrócono uwagę na istotne statystycznie korzyści ze stosowania teryparatydu w zakresie m.in.: obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej, redukcji dziennej suplementacji wapnia, redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol<sup>2</sup>.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - suplementy wapnia;
  - aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol);
  - suplementy magnezu.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - hormonalna terapia z wykorzystaniem PTH (**rhPTH(1–34)**) i rhPTH (1-84));

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/061/REK/RP\\_116\\_2023\\_Forsteo%20PO%20KOREKCIE\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCIE_REOPTR.pdf) [dostęp:22.01.2024].

- preparaty wapnia;
- aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol);
- preparaty magnezu;
- diuretyki tiazydowe;
- leki wiążące fosforany.

- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>3</sup> z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E20), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: kalcytriol.
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii: brak.

*Komentarz analityków:*

*Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D. Szczegółowe wskazanie obejmuje pacjentów z hipokalcemią w przebiegu pooperacyjnej, idiopatycznej oraz rzekomej niewydolności przytarczyc<sup>4</sup>. Z kolei doustne preparaty wapnia oraz magnezu są dostępne dla wszystkich pacjentów bez recepty.*

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 18.01.2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Hypoparathyroidism”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc, o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA  $\geq 15\%$ ), zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowa na data zatwierdzenia	Droga podania
AZP-3601	eneboparatyd	Amolyt Pharma	• Parathormon	Białko	III	57%	34%	-	Podskórnice
Encaleret	encaleret	BridgeBio Pharma, Inc.	• Receptor wrażliwy na wapń	Mała cząsteczka	III	57%	30%	-	-
Oral PTH (1-34)	teryparatyd	Entera Bio Ltd.	• Receptor parathormonu (anr. parathyroid hormone receptor, PTHR)	Białko	II	15%	23%	-	Doustnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [18.01.2024].

Podsumowanie:

W powyższym zestawieniu przedstawiono 3 produkty lecznicze o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc. Pominięto leki o niskim LoA  $< 10\%$  oraz te, których badania znajdują się w fazie przedklinicznej lub są zawieszane.

<sup>3</sup> Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl \(www.gov.pl\)](#) [dostęp: 22.01.2024]

<sup>4</sup> ChPL Detriol <https://www.ptendo.org.pl/upl/browser/files/rozne/Detriol-ChPL.pdf> [dostęp: 23.01.2024].

### 3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych – Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

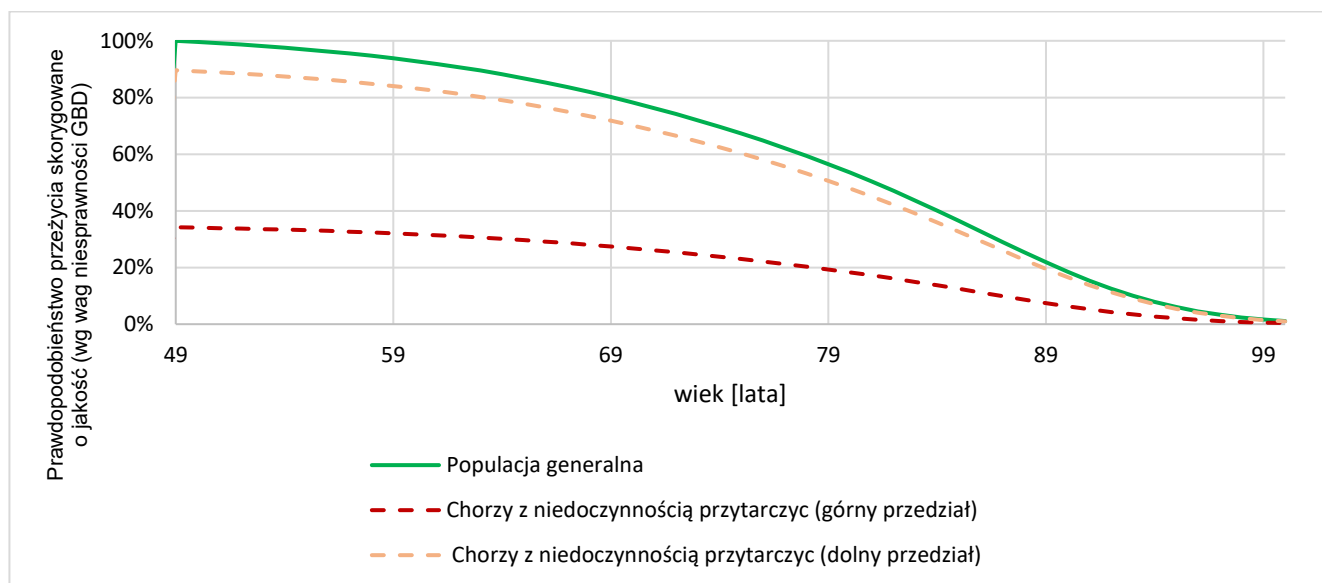
Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). W bazie nie odnaleziono danych dla rozpoznania „niedoczynność przytarczyc”, a w przebiegu choroby może występować różny zakres objawów, spośród dostępnych wag niesprawności wybrano dwie opisujące dwa możliwe objawy odpowiadające niedoczynności przytarczyc – jeden o najmniejszej, a drugi o największej dostępnej wartości wagi niesprawności.

Tabela 4. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Przewlekła choroba nerek (stadium IV)	Pacjent łatwo się męczy, ma nudności, zmniejszony apetyt i trudności ze snem	0,104 (0,070 – 0,147)
Poważne zaburzenia depresyjne	Pacjent odczuwa przytłaczający ciągły smutek i nie jest w stanie funkcjonować w codziennym życiu. Czasami traci kontakt z rzeczywistością i chce się skrzywdzić lub zabić.	0,658 (0,477 – 0,807)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 25.01.2024].

Poniżej przedstawiono wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość dla chorych z objawami mogącymi wystąpić w przebiegu niedoczynności przytarczyc. Jako początek wystąpienia choroby przyjęto średni wiek pacjentów z badania rejestracyjnego (49 lat). Górny przedział stanowi prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla poważnych zaburzeń depresyjnych, a dolny prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla przewlekłej choroby nerek. Należy zachować jednak dużą ostrożność w interpretacji przedstawionych danych, ponieważ pacjenci z niedoczynnością przytarczyc mogą doświadczać różnych objawów choroby w różnym nasileniu.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: opracowanie własne.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedoczynność przytarczyc (ang. *hypoparathyroidism*, HP) jest rzadką chorobą endokryologiczną związaną z niedoborem parathormonu (PTH), powodującą nieprawidłową homeostazę wapnia i fosforanów. Szacunkowa częstość występowania HP w Unii Europejskiej to 3,2 – 3,5/ 10 000 na rok.

Objawy i powikłania niedoczynności przytarczyc wynikające z zaburzeń gospodarki wapniowej wpływają na wiele układów i narządów. Drażliwość nerwowo-mięśniowa jest często najbardziej widoczną cechą wpływającą na

---

codzienne życie osób chorych, a jej objawy wahają się od parestezji i skurczów mięśni do zagrażającego życiu skurczu krtani, oskrzeli, drgawek i zaburzeń rytmu serca. Pacjenci z niedoczynnością przytarczyc częściej zgłaszają ból, zmęczenie, „mgłę mózgową”, niepokój i depresję. Dodatkowe powikłania obejmują skłonność do infekcji, niewydolność serca i nerek, zwapnienia ektopowe (np. zwojów podstawy mózgu i soczewek) oraz nieprawidłową dynamikę szkieletu.

Według odnalezionych wytycznych pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc powinni stosować preparaty wapnia oraz aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol), a w przypadku hiperkalciurii diuretyki tiazydowe z lub bez diety niskosodowej. Dodatkowo, zaleca się suplementację magnezem u pacjentów z hipomagnezemią. Wszystkie wytyczne kliniczne wymieniają terapię zastępczą PTH lub analogami PTH jako drugą linię leczenia, u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc oporną na konwencjonalne leczenie, tj. na suplementację z wykorzystaniem preparatów wapnia oraz aktywnych metabolitów witaminy D.

Odnaleziono dwie substancje wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, które były przedmiotem oceny AOTMiT: teryparatyd oraz kalcytriol. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnej kalcytriol (Detriol) oraz substancji czynnej teryparatydu (Forsteo). Dla leku Forsteo, w rekomendacji zwrócono uwagę na istotne statystycznie korzyści ze stosowania teryparatydu w zakresie m.in.: obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej, redukcji dziennej suplementacji wapnia, redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol.

Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D. Szczegółowe wskazanie obejmuje pacjentów z hipokalcemią w przebiegu pooperacyjnej, idiopatycznej oraz rzekomej niewydolności przytarczyc. Z kolei doustne preparaty wapnia oraz magnezu są dostępne dla wszystkich pacjentów bez recepty.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Według dostępnych źródeł chorobowość w przypadku niedoczynności przytarczyc szacuje się na od 6,4 do 37/100 000 osobolat, natomiast zapadalność na od 0,8 do 2,3/100 000 osobolat<sup>5</sup>.

Według danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Detriol<sup>6</sup>, w latach 2018-2022 rozpoznano odpowiednio 5 234 (2018 r.), 5 590 (2019 r.), 4 889 (2020 r.), 5 125 (2021 r.) i 3 469 pacjentów (2022 r., pierwsze półrocze) z niedoczynnością przytarczyc (ICD-10: E20).

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E20 na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ

Rozpoznanie (ICD-10)	Rok				
	2018	2019	2020	2021	2022 (pierwsze półrocze)
Niedoczynność przytarczyc (E20)	5 234	5 590	4 889	5 125	3 469

Źródło: AWA Detriol.

Poniżej oszacowano liczbę nowych przypadków rocznie wykorzystując dane dotyczące zapadalności oraz liczbę ludności powyżej 18 roku życia w Polsce na podstawie danych GUS na rok 2023<sup>7</sup>.

Tabela 6. Liczba nowych przypadków pacjentów z niedoczynnością przytarczyc rocznie

Liczba ludności w wieku 18 lat i powyżej (2023)	30 786 593		
	min	max	średnia
Liczba osób z niedoczynnością przytarczyc	246	708	477

Źródło: opracowanie własne.

Według danych literaturowych główną przyczyną przewlekłej niedoczynności przytarczyc u dorosłych jest wcześniejsza operacja tarczycy, usunięcie przytarczyc lub inne zabiegi chirurgiczne w obrębie szyi<sup>8</sup>.

Dodatkowo, w AWA Forsteo<sup>9</sup>, w ocenie Konsultanta Wojewódzkiego prof. dr hab. n. med. Anhelliego Syrenicza: „Brak jest dokładnych danych wskazujących ilu pacjentów ma ciężką kooperacyjną niedoczynność przytarczyc z hipokalcemią niepoddającą się leczeniu typowemu (aktywna wit. D3, preparaty Ca, Mg, tiazydy). Wg mojej oceny to 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z kooperacyjną niedoczynnością przytarczyc”.

Poniżej przedstawiono szacowaną wielkość populacji docelowej dla ocenianej technologii Yorvipath po uwzględnieniu powyższych założeń oraz danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów z rozpoznaniem niedoczynność przytarczyc (ICD-10:E20) z 2021 roku:

Tabela 7. Szacowana wielkość populacji docelowej

	min	max
Liczba chorych w pierwszym roku	51	103
Liczba nowych przypadków rocznie	5	10

Źródło: opracowanie własne.

<sup>5</sup> Postępowanie w niedoczynności przytarczyc. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/96950/74255](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/96950/74255) [dostęp 24.01.2024].

<sup>6</sup> Analiza weryfikacyjna Agencji, Detriol, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/007/AWA/7\\_AWA\\_OT.423.0.1.2023\\_Detriol\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/AWA/7_AWA_OT.423.0.1.2023_Detriol_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp 24.01.2024].

<sup>7</sup> GUS 2023, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 24.01.2024].

<sup>8</sup> European Society of Endocrinology, ESE 2015 [European Society of Endocrinology, ESE 2015 European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hyperparathyroidism in adults | European Journal of Endocrinology | Oxford Academic \(oup.com\)](https://www.oup.com/academic/product/euro-endoc-clinical-guideline-treatment-of-chronic-hyperparathyroidism-in-adults) [dostęp: 24.01.2024].

<sup>9</sup> Analiza weryfikacyjna Agencji, Forsteo, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/061/RPT/61\\_RPT\\_OT.4211.10.2023\\_Forsteo\\_21092023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/RPT/61_RPT_OT.4211.10.2023_Forsteo_21092023_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 24.01.2024].

---

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 8 (5-10).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 75 (50-100).

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi w wariancie minimalnym około 50 osób, a w wariancie maksymalnym około 100 osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 10 chorych.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji palopegteryparatyd przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych z zastosowaniem technologii medycznej Yorvipath (palopegteryparatyd), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 3 badania: NCT05387070, NCT04701203 oraz NCT04009291, w tym NCT04701203 stanowi opis głównego badania rejestracyjnego (PaTHway, TCP-304). Wszystkie badania wciąż trwają i dotyczą pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Badanie NCT04009291 to badanie II fazy, które służyło ustaleniu odpowiedniej dawki palopegteryparatytu, a jego wyniki opublikowano 1.09.2023 r. Żadne z badań nie jest przeprowadzane w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Yorvipath we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	palopegteryparatyd	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>



## 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano jeden artykuł<sup>10</sup>, odstąpiono natomiast od jego opisu, ponieważ odnosił się on do wspomagającego badania dotyczącego ustalenia dawki leku Yorvipath. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego TCP-304.

**Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>TCP-304</b> (NCT04701203)</p> <p><b>Ty Badania:</b> Interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Ascendis Pharma Bone Diseases A/S</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie fazy III;</li> <li>• Dwuramienne;</li> <li>• Randomizowane;</li> <li>• Podwójnie zaślepienie, następnie otwartej próby;</li> <li>• Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada, Dania, Niemcy, Holandia, Włochy, Norwegia).</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b></p> <p><b>Cel główny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wpływu codziennego stosowania palopegteryparytydu na stężenie wapnia w surowicy, terapeutyczne dawki aktywnej witaminy D (tj. kalcytriolu lub alfacalcydolu) i wapnia po 26 tygodniach leczenia.</li> </ul> <p><b>Cele drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wpływu codziennego stosowania palopegteryparytydu na skalę doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (HPES) i wyniki domeny 36-punktowej skróconej ankiety (ang. <i>Short Form-36, SF-36</i>).</li> <li>• Ocena wpływu codziennego leczenia palopegteryparytydem na markery farmakodynamiczne (w tym stężenie wapnia w surowicy) oraz dawki aktywnej witaminy D i wapnia.</li> </ul>	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc o etiologii pooperacyjnej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, którzy byli wcześniej leczeni kalcytriolem lub alfacalcydolem oraz wapniem elementarnym (terapia konwencjonalna).</p> <p>Badanie zostało podzielone na dwa okresy. W pierwszym, 26-tygodniowym, podwójnie zaślepionym okresie pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: grupy przyjmującej palopegteryparytyd (TransCon PTH) w połączeniu z konwencjonalną terapią oraz grupy placebo w połączeniu z konwencjonalną terapią. Wszyscy pacjenci rozpoczęli przyjmowanie badanego leku od dawki 18 µg/dobę, a następnie byli indywidualnie, stopniowo miareczkowani o 3 µg leku na dobę do optymalnej dawki. Po sukcesywnym ukończeniu okresu pierwszego pacjenci rozpoczynali drugi okres otwartej próby, w którym wszyscy otrzymywali badany lek.</p> <p>Charakterystyka pacjentów w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety stanowiły 78%, a mężczyźni 22%;</li> <li>• większość osób było rasy białej (93%);</li> <li>• średnia wieku wynosiła 48,6 lat (mediana 48,5 lat).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <p><b>Okres podwójnie ślepej próby:</b></p> <p><b>Łącznie: N=82</b></p> <p>TransCon PTH: N=61;</p>	<p><b>Interwencja:</b> Palopegteryparytyd</p> <p>Dawka początkowa to 18 µg/dobę, podskórnie, którą następnie modyfikowano w zależności od stężenia wapnia w surowicy o 3 µg/dobę, w połączeniu z konwencjonalną terapią</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Placebo w dawce 18 µg/dobę (ekwiwalent interwencji), w połączeniu z konwencjonalną terapią.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów po 26 tygodniach leczenia, którzy spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w zakresie prawidłowym.</li> <li>○ Niezależność od aktywnej witaminy D.</li> <li>○ Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia.</li> <li>○ Brak zwiększenia dawki badanego leku w ciągu 4 tygodni przed wizytą, w 26. tygodniu.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia dla następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Skala doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. <i>the hypoparathyroidism patient experience scale, HPES</i>) - Symptom - wynik w domenie fizycznej;</li> <li>○ HPES - Symptom - wynik domeny poznawczej;</li> <li>○ HPES - Impact - wynik domeny funkcjonowania fizycznego;</li> <li>○ HPES - Impact - wynik domeny życia codziennego;</li> </ul> </li> </ul>

<sup>10</sup> Khan A.A. *PaTH Forward: A randomized. Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial o TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, Vol.107, No.1, e372-e385 [dostęp: 26.01.2024].



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wpływu codziennego stosowania palopegteryparatydu na stężenie fosforanów w surowicy.</li> <li>• Ocena wpływu leczenia palopegteryparatydem stosowanym raz na dobę na gęstość mineralną kości (ang. <i>bone mineral density</i>, BMD) za pomocą densytometrii (ang. <i>dual-energy x-ray absorptiometry</i>, DXA).</li> <li>• Ocena wpływu leczenia codziennym palopegteryparatydem na markery obrotu kostnego (P1NP i CTx w surowicy).</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> 16.02.2021 r. – obecnie. Założony okres obserwacji: 182 tygodnie (26 tygodni okres zaślepiiony + 156 tygodni okres OLE (ang. <i>open-label extension</i>)). Ostatnia data odcięcia danych: 12.01.2022 r.</p>	<p>Placebo: N=21. <u>Okres otwartej próby:</u> <b>Łącznie: N= 79</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 36-punktowa skrócona ankieta (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i>, SF-36) – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego.</li> <li>• Ocena dawek wapnia i aktywnej witaminy D w określonych punktach czasowych.</li> <li>• Występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. <i>AEs of special interest/situations</i>, AESIs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).</li> </ul>

**Źródło:** Opracowanie własne na podstawie EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 23.01.2024 r.], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.01.2024 r.], ChPL Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.01.2024 r.].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Yorvipath

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat.</p>	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Yorvipath to terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.”</p>
<p>Przewlekła pooperacyjna, autoimmunologiczna, genetyczna lub idiopatyczna niedoczynność przytarczyc (ang. <i>hypoparathyroidism</i>, HP) trwająca co najmniej 26 tygodni tygodni.</p> <p>Rozpoznanie HP ustala się na podstawie historii hipokalcemii w otoczeniu nieodpowiednio niskiego poziomu PTH w surowicy (hipokalcemię definiuje się jako wartość poniżej zakresu referencyjnego dla normy w laboratorium wykonującym badanie. Nieodpowiednio niski poziom PTH w surowicy definiuje się jako wartość równą lub niższą od wartości mediany zakresu referencyjnego dla normy w laboratorium wykonującym badanie, podczas gdy jednocześnie stężenie wapnia w surowicy jest niskie. Jeśli konkretne wyniki laboratoryjne w momencie pierwotnej diagnozy nie są dostępne, historyczna diagnoza potwierdzająca poziom tych dwóch składników jest wystarczająca do włączenia).</p>	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Yorvipath to terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.”</p>
<p>Stosowanie dawek SoC (np. kalcytriolu, alfakalcydolu, suplementów wapnia) na poziomie lub powyżej minimalnego progu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla krajów innych niż Japonia: wymóg dawki kalcytriolu <math>\geq 0,5</math> <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> lub alfakalcydolu <math>\geq 1,0</math> <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> i (pierwiastkowego) wapnia <math>\geq 800</math> <math>\text{mg}/\text{dobę}</math> (np. cytrynian wapnia, węglan wapnia itp.) przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym*. Ponadto, dawka kalcytriolu, alfakalcydolu lub wapnia powinna być stabilna** przez co najmniej 5 tygodni przed badaniem przesiewowym.</li> <li>• Dla Japonii: wymóg stosowania kalcytriolu w dawce <math>\geq 1,0</math> <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> lub alfakalcydolu w dawce <math>\geq 2,0</math> <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym*. Ponadto dawka kalcytriolu lub alfakalcydolu powinna być stabilna** przez co najmniej 5 tygodni przed badaniem przesiewowym. Tylko w Japonii (ze względu na lokalną praktykę i wzorce żywieniowe), nie ma wymogu przekraczania minimalnej dawki suplementów wapnia.</li> </ul>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Optymalizacja suplementacji przed randomizacją w celu osiągnięcia docelowych poziomów w surowicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH) witaminy D na poziomie 20-80 ng/ml (49-200 nmol/L);</li> <li>• magnezu w normalnym zakresie lub tuż poniżej normalnego zakresu, tj. <math>\geq 1,3</math> mg/dl</li> <li>• (0,53 mmol/l);</li> <li>• sCa skorygowany albuminą lub zjonizowany w normalnym zakresie lub nieco poniżej normalnego zakresu<sup>a</sup>, tj:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sCa skorygowane albuminą: 7,8-10,6 mg/dl (lub 1,95-2,64 mmol/l),</li> <li>○ zjonizowane sCa: 4,40-5,29 mg/dl (lub 1,10-1,32 mmol/l).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Yorvipath</u> „Stężenie 25(OH) witaminy D w surowicy powinno być w zakresie prawidłowym, a stężenie wapnia w surowicy powinno być stabilne w zakresie prawidłowym lub nieco poniżej zakresu prawidłowego (1,95–2,64 mmol/l [7,8–10,6 mg/dl]) na co najmniej 1 wartość laboratoryjną na co najmniej dwa tygodnie przed pierwszą dawką leczenia.”</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>4-godzinne wydalanie uCa wynoszące <math>\geq 125</math> mg/24 h (w próbce pobranej w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w okresie badania przesiewowego).</p> <p>24-godzinne zbiórki moczu przed badaniem przesiewowym mogą być pobierane podczas terapii tiazydami lub bez niej. Terapia tiazydowa jest zabroniona podczas udziału w badaniu, a 24-godzinna zbiórka moczu, zaplanowana przed wizytą 1, musi być wykonana po odstawieniu tiazydów na co najmniej 4 tygodnie przed pobraniem.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
BMI 17-40 kg/m <sup>2</sup> podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
W przypadku pacjentów w wieku $\leq 25$ lat, należy dostarczyć radiologiczne dowody zamknięcia nasady kości ramiennej na podstawie zdjęcia rentgenowskiego niedominującego nadgarstka i dłoni.	Brak odniesienia w ChPL.
Hormon tyreotropowy (TSH) w normalnych granicach laboratoryjnych w ciągu 6 tygodni przed 1. wizytą; w przypadku stosowania terapii supresyjnej z powodu raka tarczycy w wywiadzie, poziom TSH musi wynosić $\geq 0,2$ mIU/L.	Brak odniesienia w ChPL.
W przypadku leczenia zastępczego hormonem tarczycy dawka musi być stabilna przez co najmniej 5 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> podczas badania przesiewowego.	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Ciężka choroba nerek lub wątroby</u></p> <p>„...Pacjenci z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej <math>&lt; 45</math> ml/min mogą być bardziej podatni na hiperkalcemię oraz przemijające obniżenie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej, szczególnie na początku leczenia. Jeżeli leczenie jest rozpoczynane u takich pacjentów, zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy.”</p>
Zdolność do wykonywania codziennych, samodzielnych wstrzyknięć badanego leku za pomocą specjalnego pena (lub wyznaczenie osoby do wykonywania wstrzyknięć).	Brak odniesienia w ChPL
Zdolność i chęć do dostarczenia pisemnego i podpisanego ICF zgodnie z GCP.	Brak odniesienia w ChPL.
Dotyczy Francji: Podmiot musi należeć do systemu zabezpieczenia społecznego, być jego beneficjentem lub musi zostać zaasymilowany.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc), którą charakteryzuje się jako oporność na PTH z podwyższonym jego poziomem w warunkach niedoczynności przytarczyc.	<p><b>4.3 Przeciwwskazania</b></p> <p>„...Pacjenci z rzekomą niedoczynnością przytarczyc.”</p>
<p>Każda choroba, która może wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę wapniowo-fosforanową lub poziom PTH, inna niż HP, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna nadczynność tarczycy,</li> <li>• choroba Pageta kości,</li> <li>• ciężka hipomagnezemia,</li> </ul>	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Ciężka choroba nerek lub wątroby</u></p> <p>„Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku tych pacjentów produkt leczniczy Yorvipath powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Pacjenci z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej <math>&lt; 45</math> ml/min mogą być bardziej podatni na hiperkalcemię oraz przemijające obniżenie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej, szczególnie na</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 (HbA1C &gt;9%, udokumentowany wynik HbA1C uzyskany w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym),</li> <li>• ciężka i przewlekła choroba wątroby lub nerek,</li> <li>• zespół Cushinga,</li> <li>• liczne mięśniaki macicy,</li> <li>• szpiczak mnogi,</li> <li>• aktywne zapalenie trzustki,</li> <li>• niedożywienie,</li> <li>• krzywica,</li> <li>• niedawne, długotrwałe unieruchomienie,</li> <li>• aktywny nowotwór złośliwy (inny niż dobrze zróżnicowany rak tarczycy niskiego ryzyka lub rak skóry niebędący czerniakiem),</li> <li>• aktywna nadczynność przytarczyc,</li> <li>• rak przytarczyc w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• akromegalia,</li> <li>• mnoga endokrynologiczna neoplazja typu 1 i 2.</li> </ul>	<p>początku leczenia. Jeżeli leczenie jest rozpoczynane u takich pacjentów, zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy.”</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kostniakomięsa</u></p> <p>„Produkt leczniczy Yorvipath nie był badany i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów: (...) z chorobami metabolicznymi kości, którzy są narażeni na podwyższone bazowe ryzyko kostniakomięsa (np. choroba kości Pageta).”</p>
Rak tarczycy wysokiego ryzyka w ciągu 2 lat, wymagający supresji TSH <0,2 mIU/L.	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie diuretyków pętlowych, leków wiążących fosforany (innych niż suplementy wapnia), digoksyny, litu, metotreksatu, biotyny >30 µg/dobę lub kortykosteroidów systemowych (innych niż terapia zastępcza).	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p> <p>„(...) Inne produkty lecznicze mogące wywierać wpływ na stężenie wapnia w surowicy oraz zmieniać odpowiedź terapeutyczną produktu leczniczego Yorvipath to między innymi bisfosfoniary, denosumab, romosozumab, tiazyd oraz diuretyki pętłowe, kortykosteroidy układowe oraz lit.”</p>
Stosowanie diuretyku tiazydowego w ciągu 4 tygodni przed 24-godzinną zbiórką moczu zaplanowaną w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą wizytą.	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p> <p>„(...) Inne produkty lecznicze mogące wywierać wpływ na stężenie wapnia w surowicy oraz zmieniać odpowiedź terapeutyczną produktu leczniczego Yorvipath to między innymi (...) tiazyd oraz diuretyki pętłowe (...)”</p>
Stosowanie leków o działaniu podobnym do PTH (dostępnych w handlu lub w ramach badań klinicznych), w tym PTH(1-84), PTH(1-34) lub innych N-końcowych fragmentów lub analogów PTH lub białka związanego z PTH, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie innych leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wapnia i kości, takich jak kalcytonina, fluorek (tabletki >0,5 mg/dobę), stront lub chlorowodorek cynakalcetu w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie leków przeciw osteoporozie, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wapnia i kości, tj. bisfosfoniarów (doustnych lub dożylnych [IV]), denosumabu, raloksyfenu lub romosozumabu w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym.	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p> <p>„(...) Inne produkty lecznicze mogące wywierać wpływ na stężenie wapnia w surowicy oraz zmieniać odpowiedź terapeutyczną produktu leczniczego Yorvipath to między innymi bisfosfoniary, denosumab, romosozumab (...)”</p>
Niehipokalcemiczne zaburzenia napadowe z historią napadów w ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym. Uwaga: Historia napadów drgawkowych występujących w przebiegu hipokalcemii nie jest wykluczająca.	Brak odniesienia w ChPL.
Zwiększone ryzyko wystąpienia kostniakomięsa, np. u osób z chorobą Pageta kości lub niewyjaśnione podwyższenie fosfatazy alkalicznej, dziedziczne zaburzenia predysponujące do	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>kostniakomęsaka lub wcześniejsza historia znacznej radioterapii wiązką zewnętrzną lub implantem obejmująca szkielet.</p>	<p><b>Stosowanie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kostniakomęsaka</b>  „Produkt leczniczy Yorvipath nie był badany i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z nowotworami szkieletu oraz przerzutami w kościach;</li> <li>• którzy otrzymują lub otrzymywali radioterapię układu kostnego;</li> <li>• z niewyjaśnionym wzrostem poziomu aktywności fosfatazy alkalicznej swoistej dla kości;</li> <li>• z chorobami metabolicznymi kości, którzy są narażeni na podwyższone bazowe ryzyko kostniakomęsaka (np. choroba kości Pageta).”</li> </ul>
<p><u>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</u>  Uwaga: Akceptowalna, wysoce skuteczna antykoncepcja jest wymagana w przypadku aktywnych seksualnie kobiet w wieku rozrodczym podczas badania i przez 2 tygodnie po ostatniej dawce badanego leku, a testy ciążowe będą wykonywane przez cały czas trwania badania.</p> <p>Aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować wysoce skutecznej antykoncepcji są wykluczone z badania.</p>	<p><b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b>  „(...) Decyzja o rozpoczęciu lub odstawieniu leczenia produktem leczniczym Yorvipath w trakcie ciąży powinna uwzględniać stosunek możliwych zagrożeń do korzyści dla kobiet w ciąży. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy matki u kobiet w ciąży z niedoczynnością przytarczyc leczonych produktem leczniczym Yorvipath.”</p>
<p>Mężczyzna posiadający partnerkę, która zamierza zająć w ciążę lub jest w wieku rozrodczym i nie chce stosować odpowiednich metod antykoncepcji podczas badania.</p> <p>Uwaga: Uczestnicy pici męskiej muszą stosować prezerwatywy lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną formę antykoncepcji (zgodnie z definicją CTFG), od początku badań przesiewowych do ostatniej wizyty próbnej.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Zdiagnozowane uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Procesy chorobowe, które niekorzystnie wpływają na wchłanianie z przewodu pokarmowego, w tym m.in. zespół krótkiego jelita, znaczna resekcja jelita cienkiego, bypass żołądka, wole tropikalne, aktywna celiakia, aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna, gastropareza i mutacje genu AIRE z zespołem złego wchłaniania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Przewlekła lub ciężka choroba serca w ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym, w tym m.in. zastoinowa niewydolność serca; zawał mięśnia sercowego; ciężkie lub niekontrolowane zaburzenia rytmu serca; bradykardia (częstość akcji serca w spoczynku &lt;48 uderzeń/minutę, chyba że przewlekła i bezobjawowa); objawowe niedociśnienie tętnicze lub skurczowe ciśnienie tętnicze &lt;80 mm Hg lub rozkurczowe &lt;40 mm Hg; źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze &gt;165 mm Hg lub rozkurczowe &gt;95 mm Hg).</p> <p>W przypadku braku wcześniejszego nadciśnienia tętniczego w wywiadzie, izolowane ciśnienie tętnicze &gt;165/95 w warunkach nadciśnienia spowodowanego efektem „białego fartucha” nie może być wykluczające, a pomiar można powtórzyć przed randomizacją.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Wypadek naczyniowo-mózgowy w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>W ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym: ostra kolka spowodowana kamicą nerkową lub ostra dna moczanowa. Pacjenci z bezobjawową kamicą nerkową są dopuszczeni do badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Udział w jakimkolwiek innym badaniu interwencyjnym, w którym otrzymanie badanego leku lub urządzenia nastąpiło w ciągu 8 tygodni (lub w ciągu 5,5-krotności okresu półtrwania badanego leku) (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Jakakolwiek choroba lub stan, który w opinii badacza może wymagać leczenia lub sprawić, że jest mało prawdopodobne, aby uczestnik w pełni ukończył badanie.</p> <p>Jakikolwiek stan, który stwarza nadmierne ryzyko związane z badanym produktem lub procedurami, w tym leczone nowotwory złośliwe, które mogą nawrócić w ciągu około 3,5-letniego okresu trwania badania.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
Znana alergia lub nadwrażliwość na PTH lub którąkolwiek substancję pomocniczą (metakrezol, mannitol, kwas bursztynowy, NaOH/(HCl)).	<b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”
Prawdopodobieństwo nieprzestrzegania zasad prowadzenia badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakikolwiek inny powód, który w opinii badacza uniemożliwiłby uczestnikowi uczestnictwo lub przestrzeganie harmonogramu badania.	Brak odniesienia w ChPL.

\* Z wyłączeniem osób otrzymujących leki podobne do PTH w ciągu 12 tygodni od wizyty przesiewowej, które muszą jedynie wykazać stabilne zapotrzebowanie na wapń elementarny i aktywną witaminę D powyżej minimalnych progów przez 5 tygodni przed wizytą przesiewową.

\*\* Nie wyklucza okazjonalnego ( $\leq 2$ /tydzień) stosowania dawek wapnia (w razie potrzeby) i/lub aktywnej witaminy D w przypadku objawowej hipokalcemii.

<sup>a</sup>Tuż poniżej normalnego zakresu mieści się zakresie liczbowym 7,8-8,2 mg/dl (lub 1,95-2,06 mmol/l) dla sCa skorygowanego albuminą i zakresie liczbowym 4,40-4,636 mg/dl (lub 1,10-1,159 mmol/l) dla zjonizowanego sCa.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 23.01.2024 r.], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.01.2024 r.] i ChPL [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 23.01.2024 r.].

#### Podsumowanie:

Do udziału w badaniu rejestracyjnym TCP-304 zakwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą pooperacyjną, autoimmunologiczną, genetyczną lub idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc. Podana w ChPL Yorvipath populacja obejmuje wszystkich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Ponadto w ChPL nie odniesiono się do szczegółowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z leczenia podanych w opisie badania rejestracyjnego.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego TCP-304.

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	Niskie

#### Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania TCP-304 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach.

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym TCP-304 zastosowano komparator w postaci placebo stosowanego w połączeniu z konwencjonalną terapią. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, zalecają stosowanie analogów witaminy D oraz suplementów wapnia. Aktualnie w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedoczynnością przytarczyc jest substancja czynna kalcytriol, stanowiąca aktywny metabolit witaminy D. Z kolei doustne preparaty wapnia są dostępne dla wszystkich pacjentów bez recepty.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### **Badanie TCP-304:**

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia dla następujących parametrów (drugorzędowy punkt końcowy):
    - Skala doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. *the hypoparathyroidism patient experience scale*, HPES)-Symptom – wynik w domenie fizycznej;
    - HPES-Symptom – wynik domeny poznawczej;
    - HPES-Impact – wynik domeny funkcjonowania fizycznego;
    - HPES-Impact – wynik domeny życia codziennego;
    - 36-punktowa skrócona ankieta (ang. *36-Item Short Form Survey*, SF-36) – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego.
- Wyleczenia:
  - Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Odsetek pacjentów po 26 tygodniach leczenia, którzy spełniają następujące kryteria (pierwszorzędowy punkt końcowy):
    - Poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w zakresie prawidłowym.



- 
- Niezależność od aktywnej witaminy D.
  - Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia.
  - Brak zwiększenia dawki badanego leku w ciągu 4 tygodni przed wizytą, w 26. tygodniu.
  - Dawki wapnia i witaminy D – ocena w określonych punktach czasowych.
  - Bezpieczeństwa:
    - Występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *AEs of special interest/situations*, AESIs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs).

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Yorvipath.
- W trakcie okresu zaślepienia poważne odstępstwa od protokołu zgłoszono u 25 pacjentów w grupach interwencji i komparatora (placebo). Były one związane z badanym lekiem i świadomą zgodą pacjentów. Pacjenci wykazywali również niewielkie odstępstwa od protokołu związane z COVID. Odchylenia te obejmowały niekompletne badanie fizykalne, ponieważ wizyta studyjna została przeprowadzona wirtualnie, lub zmiany terminów wizyt.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Porównanie z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania interwencji.
- Nieliczna populacja (82 pacjentów).
- Brak dowodów na pełną korektę zaburzeń związanych z niedoczynnością przytarczyc (dotyczy to szczególnie efektów długookresowych).
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu zdrowia i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i część drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

### 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Yorvipath u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc oceniano w dwuramiennym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniu III fazy. Komparator w badaniu stanowiła terapia konwencjonalna podawana wraz z placebo. Yorvipath jest terapią zastępczą, która w założeniu pełnej skuteczności powinna eliminować wszystkie objawy choroby, nie prowadzi natomiast do wyleczenia. Wśród ograniczeń wynikających z metodyki badania należy wymienić wysoce wyselekcjonowaną, nieliczną populację pacjentów. Ponadto, dla większości punktów końcowych dostępne są dane jedynie z 26 tygodnia obserwacji. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu TCP-304 jest fakt, że pierwszorzędowy oraz część drugorzędowych punktów końcowych miało charakter parametrów farmakodynamicznych. Ponadto, skuteczność interwencji porównano z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo, co mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania ocenianej.



## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności oparto na populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), która obejmowała 82 pacjentów: 61 osób otrzymujących palopegteryparatyd i 21 osób otrzymujących placebo. Podstawowa analiza skuteczności dotyczy 26. tygodnia zaślepienego okresu.

#### **Analiza jakości życia**

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy jakości życia z wykorzystaniem skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. *the hypoparathyroidism patient experience scale*, HPES) oraz 36- punktowej skróconej ankiety (ang. *36-Item Short Form Survey*, SF-36). Spadek wyników HPES oraz wzrost wyniku w SF-36 oznacza poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem.

Tabela 11. Analiza zmiany wyników HPES i SF36 od wartości wyjściowej do 26. tygodnia dla populacji ITT

	Zmiana od wartości wyjściowej do 26. tygodnia w średniej najmniejszych kwadratów (SE)			Wartość p
	Palopegteryparatyd	Placebo	Różnica	
HPES-Symptom – wynik domeny fizycznej	-21,01 (2,20)	-4,81 (5,02)	-16,20 (5,02)	0,0038
HPES-Symptom – wynik domeny poznawczej	-20,49 (2,59)	-6,16 (4,71)	-14,33 (4,67)	0,0055
HPES-Impact – wynik domeny funkcjonowania fizycznego	-18,29 (2,65)	-1,01 (5,49)	-17,28 (5,50)	0,0046
HPES-Impact – wynik domeny życia codziennego	-17,65 (2,37)	-0,36 (5,68)	-17,29 (5,68)	0,0061
SF-36 – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego	5,29 (0,91)	0,12 (2,29)	5,16 (2,29)	0,0347

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Źródło: EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf\\_s.149](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf_s.149).

W grupie pacjentów stosujących palopegteryparatyd zauważa się znaczącą poprawę w zakresie wszystkich domen skali HPES oraz w kwestionariuszu SF-36, natomiast w grupie placebo zmiany wyników od wartości wyjściowych były znacznie mniejsze.

Przeprowadzona analiza wskazała, iż uzyskane różnice między grupą interwencji a komparatora we wszystkich domenach HPES oraz kwestionariuszu SF-36 były istotne statystycznie.

#### **Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędnego punktu końcowego**

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy pierwszorzędnego punktu końcowego.

Tabela 12. Podstawowa analiza skuteczności - okres zaślepieniony (populacja ITT)

	TransCon PTH (N=61)	Placebo (N=21)
Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędnego punktu końcowego w 26. tygodniu (ang. <i>responders</i> )	48	1
Odsetek (95% CI)	78,7 (66,3; 88,1)	4,8 (0,1; 23,8)
Wartość p (TransCon PTH vs Placebo)	<0.0001	
Liczba pacjentów spełniających poszczególne kryteria:		

	TransCon PTH (N=61)	Placebo (N=21)
Poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w zakresie prawidłowym	49	10
Niezależność od aktywnej witaminy D	60	5
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia	57	1
Brak zwiększenia dawki badanego leku	57	12

Źródło: EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf\\_s.115](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf_s.115).

Dodatkowo dla pierwszorzędnego punktu końcowego przedstawiono wyniki z 52. tygodnia okresu OLE (ang. *open-label extension*). Dane były dostępne dla 78 pacjentów (59 otrzymujących palopegteryparaty od początku badania i 19 otrzymujących placebo, a następnie palopegteryparaty od 26. tygodnia).

Ogółem 63 z 78 pacjentów (80,8%) leczonych palopegteryparatydem spełniło kryteria założonego pierwszorzędnego punktu końcowego, w tym 48 z 59 pacjentów w grupie TransCon PTH/TransCon PTH (81,4%) i 15 z 19 pacjentów w grupie Placebo/TransCon PTH (78,9%).

### **Przyjmowanie terapii konwencjonalnej: ocena dawek wapnia i aktywnej witaminy D w określonych punktach czasowych**

W 26. tygodniu, 93% (57/61) pacjentów w grupie produktu leczniczego Yorvipath było w stanie odstawić terapię konwencjonalną (tj. odstawić czynną witaminę D oraz terapeutyczne dawki wapnia). Wszyscy pacjenci w grupie produktu leczniczego Yorvipath odstawili czynną witaminę D do 8. tygodnia i utrzymywali zmniejszenie terapeutycznych dawek wapnia. Występowało znaczące zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej w grupie produktu leczniczego Yorvipath od wartości wyjściowej do tygodnia 26 w porównaniu z placebo: czynnej witaminy D (nominalna wartość  $p < 0,0001$ ), dawki wapnia (nominalna wartość  $p = 0,0003$ ) oraz codziennego obciążenia tabletkami (nominalna wartość  $p < 0,0001$ ). Zestawienie szczegółowych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Przyjmowanie terapii konwencjonalnej w tygodniu 26 – okres zaślepiony (populacja ITT)**

	Yorvipath (N=61)		Placebo (N=21)		Nominalna wartość p
	Wartość początkowa	Tydzień 26	Wartość początkowa	Tydzień 26	
Suplementacyjna dawka czynnej witaminy D ( $\mu\text{g}$ ), średnia (SD)	1,0 (0,7)	0,0 (0,0)	1,0 (0,6)	0,6 (0,7)	<0,0001
Suplementacyjna dawka wapnia (mg), średnia (SD)	1748 (904)	274 (1372)	2105 (1326)	1847 (1326)	0,0003
Codziennie obciążenie tabletkami (liczba tabletek terapii konwencjonalnej), średnia (SD)	6,7 (2,2)	0,5 (1,7)	6,7 (3,0)	5,4 (3,2)	<0,0001

Nominalna wartość p z badań różnic zmiany od wartości wyjściowej do tygodnia 26 między produktem leczniczym Yorvipath oraz placebo.

Źródło: ChPL Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information\\_pl.pdf\\_s.149](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf_s.149).

#### **Komentarz analityków:**

*Głównym celem badania było osiągnięcie niezależności od aktywnej witaminy D i doustnej suplementacji wapnia przy jednoczesnym osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia w surowicy. Należy zauważyć, że cel ten był praktycznie niemożliwy do osiągnięcia dla pacjentów w grupie placebo ze względu na algorytm miareczkowania przewidujący, że wszyscy pacjenci (w tym pacjenci otrzymujący placebo) musieli zmniejszać dawkę leczenia SoC, dopóki nie osiągnęli dolnej granicy normy dla poziomu wapnia w surowicy (ang. serum calcium, sCA). SoC można było ponownie zwiększać tylko wtedy, gdy poziomy sCA spadły poniżej normy. W związku z powyższym, leczenie SoC nie było optymalne u pacjentów otrzymujących placebo, a zatem wszystkie wyniki dla interwencji zestawione zostały z wynikami placebo stosowanego wraz z potencjalnie nie w pełni zoptymalizowanym SoC.*

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### **Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR**

Główne dane z oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego TCP-304 oraz badania II fazy TCP-201, które służyło ustaleniu dawki palopegteryparatydu. W badaniu TCP-304 wyniki zostały przedstawione dla grupy przyjmującej lek Yorvipath (TransCon PTH) (N=61), dla grupy przyjmującej placebo (N=21) oraz dla wszystkich pacjentów przyjmujących badany lek w obu okresach (zaślepieniem i otwartej próby) łącznie (All TransCon PTH) (N=80). Opis wyników analizy bezpieczeństwa w badaniu TCP-201 dotyczył grupy przyjmującej lek Yorvipath (N=44), pacjentów przyjmujących placebo (N=15) oraz wszystkich pacjentów przyjmujących palopegteryparatydu w obu okresach badania (All TransCon PTH) (N=59). Wyniki w okresie podwójnie ślepej próby przedstawiono dla dawek 15 µg, 18 µg i 21 µg. Łącznie 139 pacjentów przyjęło podskórnie co najmniej 1 dawkę palopegteryparatydu dziennie, zaczynając od dawki min. 15 µg/dzień.

W badaniu TCP-304 59 pacjentów otrzymywało badany lek  $\geq 52$  tygodnia, z kolei w badaniu TCP-201 57 pacjentów otrzymywało lek Yorvipath  $\geq 110$  tygodni.

Większość pacjentów w obu badaniach, którzy otrzymali badany lek (TransCon PTH), doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (ang. *Treatment - Emergent Adverse Event*, TEAE). W badaniu TCP-304 było to 90%, natomiast w badaniu TCP-201 94,9%. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z obu badań, którzy doświadczyli TEAEs.

**Tabela 14. Podsumowanie TEAEs w zestawach analizy bezpieczeństwa w badaniach TCP-304 i TCP-201 (okres podwójnie ślepej próby oraz okres otwartej próby)**

Liczba pacjentów	TCP-304 ( $\geq 52$ tygodnia)			TCP-201 ( $\geq 110$ tygodni)
	TransCon PTH/TransCon PTH (N=61) n (%)	Placebo/TransCon PTH (N=19) n (%)	All TransCon PTH (N=80) n (%)	All TransConPTH (N=59) n (%)
Pacjenci z:				
Jakiegokolwiek TEAE	56 (91,8)	16 (84,2)	72 (90,0)	56 (94,9)
SAE	5 (8,2)	3 (15,8)	8 (10,0)	6 (10,2)
SAE stopnia 4.	1 (1,6)	0	1 (1,3)	0
SAE stopnia 3.	3 (4,9)	4 (21,1)	7 (8,8)	4 (6,8)
TEAE prowadzące do zakończenia leczenia (ang. <i>discontinuation</i> )	1 (1,6) <sup>b</sup>	0	1 (1,3) <sup>b</sup>	0
TEAE prowadzące do zgonu	1 (1,6) <sup>b</sup>	0	1 (1,3) <sup>b</sup>	0

TransCon PTH – palopegteryparatydu

<sup>b</sup>Pacjent ze śmiertelnym zatrzymaniem akcji serca (niezwiązanym z palopegteryparatydem).

Źródło: EPAR Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 171 [dostęp: 25.01.24].

### **Badanie TCP-304**

#### Okres podwójnie ślepej próby

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TransCon PTH (N=61), w porównaniu z placebo, były kolejno: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (31,1% vs. 0%), hiperkalcemia (9,8% vs. 0%), ból głowy (9,8% vs. 4,8%) oraz nudności (8,2% vs. 9,5%). W grupie przyjmującej placebo częściej odnotowywano natomiast hipokalcemię (14,3%), w porównaniu do TransCon PTH (1,6%).

#### Okres podwójnie ślepej i otwartej próby łącznie

Wśród wszystkich pacjentów otrzymujących TransCon PTH (N=80) co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem odnotowano u 52,5% osób. Najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26,3%), hiperkalcemię (13,8%), nudności (8,8%) i ból głowy (7,5%).

Zgłoszono jedno poważne zdarzenie niepożądane 4. stopnia (ang. *serious adverse event*, SAE) zaistniałe w trakcie z leczenia, które doprowadziło do śmierci pacjenta. Przyczyną zgonu było zatrzymanie akcji serca w 111 dniu badania. Zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest, AESI*) dotyczyły objawów rozszerzających naczynia krwionośne, tj. posturalne zawroty głowy (2,5%), zespół posturalnego częstoskurczu ortostatycznego (6,3%) oraz spadek ciśnienia ortostatycznego, ból głowy, kołatanie serca i omdlenia u 1 (1,3%) pacjenta.

### **Badanie TCP-201**

#### Okres podwójnie ślepej próby

W grupie pacjentów przyjmujących TransCon PTH (N=44), w porównaniu z placebo, najczęściej zgłaszanymi TEAEs związanymi z leczeniem, były: ból głowy (6,8% vs. 0%), hiperkalcemia (6,8% vs. 0%) i zawroty głowy oraz nudności (po 4,5% vs. 0%). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd w dawce 21 µg, a najmniej w grupie przyjmującej 15 µg. Jedynie w grupie przyjmującej placebo zgłoszono przypadek hipokalcemii (6,7%).

#### Okres podwójnie ślepej i otwartej próby łącznie

Co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem, w grupie All TransCon PTH (N=59), zgłoszono u 42,4% pacjentów. Najczęściej wymieniano: ból głowy (11,9%), hiperkalcemię (6,8%), parestezja (6,8%) oraz nudności i hipokalcemię (po 5,1%).

Częstość występowania SAE w badaniu TCP-201 była niska, a żadne SAE nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Zgłoszono jedno AESI (niedociśnienie ortostatyczne 1. stopnia), które uznano za niezwiązane z palopegteryparatydem.

### **Informacje z ChPL**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (21,6%), ból głowy (18,7%) i parestezja (13,7%). Najpoważniejszą reakcją niepożądaną zgłaszaną w badaniach klinicznych była hiperkalcemia (1,4%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych palopegteryparatydem**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Reakcja niepożądana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	hiperkalcemia <sup>a</sup> , hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy <sup>d</sup> , parestezja <sup>a</sup>
	często	zawroty głowy <sup>a, c, d</sup> , omdlenie <sup>d</sup> , stan przedomdleniowy <sup>d</sup>
Zaburzenia serca	często	palpitacje <sup>d</sup> , zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej <sup>d</sup>
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie ortostatyczne <sup>d</sup>
	niezbyt często	nadciśnienie <sup>e</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności <sup>a</sup>
	często	biegunka <sup>a</sup> , zaparcia, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów, mialgia, drżenie mięśni <sup>f</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	nokturia <sup>e</sup>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Reakcja niepożądana
	częstość nieznaną	wielomocz <sup>a</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>a, b</sup> , zmęczenie
	często	astenia, pragnienie
	niezbyt często	dyskomfort w klatce piersiowej <sup>f</sup> , ból w klatce piersiowej <sup>f</sup>
Badania diagnostyczne	częstość nieznaną	gęstość kości zmniejszona

<sup>a</sup> W przypadku tych reakcji niepożądanych pierwsze wystąpienie pojawiało się niemal wyłącznie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia (okres dostosowywania dawki).

<sup>b</sup> Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia oraz opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia.

<sup>c</sup> Zawroty głowy obejmują zawroty głowy i posturalne zawroty głowy.

<sup>d</sup> Objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych obejmowały posturalne zawroty głowy, ból głowy, palpacje, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, niedociśnienie ortostatyczne, obniżone ortostatyczne ciśnienie krwi i omdlenie. Objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych (zidentyfikowane w badaniach klinicznych) występowały częściej podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia i stanowiły podzbiór wszystkich zdarzeń zgłaszanych jako reakcje niepożądane. W badaniu TCP-304 w ciągu pierwszych 3 miesięcy wystąpiły łącznie 3 zdarzenia (u 2 pacjentów) uznane za związane z palopegteryparatydem: posturalne zawroty głowy (n=1) oraz ból głowy i palpacje (n=1).

<sup>e</sup> Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hiperkalcemią, jak zaobserwowano w badaniach klinicznych.

<sup>f</sup> Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hipokalcemią, jak zaobserwowano w badaniach klinicznych.

Źródło: ChPL Yorvipath [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf), s. 10 [dostęp: 25.01.24].

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii lekowej Yorvipath (palopegteryparatyd), w dniu 25.01.24 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL<sup>11</sup>, FDA (FAERS)<sup>12</sup>, VigiAccess<sup>13</sup> oraz EudraVigilance<sup>14</sup>. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

## **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

### **Podsumowanie skuteczności:**

Analizę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. *the hypoparathyroidism patient experience scale*, HPES) oraz 36- punktowej skróconej ankiety (ang. *36-Item Short Form Survey*, SF-36). Uzyskane wyniki wskazywały na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, przy czym różnice między grupą interwencji a komparatora we wszystkich domenach HPES oraz kwestionariuszu SF-36 były istotne statystycznie. Przedstawione wyniki opisują zmianę od wartości wyjściowej do 26.tygodnia w średniej najmniejszych kwadratów wraz z błędem standardowym. Należy jednak podkreślić, że w badaniu nie wskazano zakresów skal kwestionariuszy ani wartości uznanych za znaczące klinicznie dla każdego ze wskaźników.

48 z 61 (78,7% [95% CI: 66,3; 88,1]) pacjentów, którzy otrzymywali palopegteryparatyd, i 1 z 21 (4,8% [95% CI: 0,1; 23,8]) pacjentów, którzy otrzymywali placebo, spełniło kryteria pierwszorzędnego punktu końcowego i zostali uznani za reagujących na leczenie w 26. tygodniu okresu zaślepienia. Różnica ta była istotna statystycznie (p<0,0001). Dodatkowo, dla pierwszorzędnego punktu końcowego przedstawiono wyniki z 52 tygodnia okresu OLE (ang. *open-label extension*). Ogółem 63 z 78 pacjentów (80,8%) leczonych palopegteryparatydem spełniło kryteria założonego pierwszorzędnego punktu końcowego, w tym 48 z 59 pacjentów w grupie TransCon PTH/TransCon PTH (81,4%) i 15 z 19 pacjentów w grupie Placebo/TransCon PTH (78,9%).

Analiza wyników wykazała, iż występowało znaczące zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej w grupie produktu leczniczego Yorvipath od wartości wyjściowej do tygodnia 26 w porównaniu z placebo: czynnej witaminy D, dawki wapnia, oraz codziennego obciążenia tabletkami – różnice te były istotne statystycznie.

### **Podsumowanie bezpieczeństwa:**

<sup>11</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 25.01.24].

<sup>12</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 25.01.24].

<sup>13</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 25.01.24].

<sup>14</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 25.01.24].

---

Główne dane z oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego TCP-304 oraz badania II fazy TCP-201. W obu badaniach jakiegokolwiek TEAE zgłoszono u ok. 90% pacjentów, którzy otrzymywali badany lek (TransCon PTH).

W okresie podwójnego zaślepienia, w badaniu TCP-304, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TransCon PTH (N=61), w porównaniu z placebo, były kolejno: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (31,1% vs. 0%), hiperkalcemia (9,8% vs. 0%), ból głowy (9,8% vs. 4,8%) oraz nudności (8,2% vs. 9,5%). Z kolei w badaniu TCP-201 w grupie pacjentów przyjmujących TransCon PTH (N=44), w porównaniu z placebo, najczęściej zgłaszano ból głowy (6,8% vs. 0%), hiperkalcemię (6,8% vs. 0%) i zawroty głowy oraz nudności (po 4,5% vs. 0%). W obu badaniach pacjenci w grupie przyjmującej placebo częściej doświadczali hipokalcemii.

W okresie podwójnego zaślepienia i otwartej próby łącznie, wśród wszystkich pacjentów otrzymujących TransCon PTH (N=80), w badaniu TCP-304, co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem odnotowano u 52,5% osób. Najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26,3%), hiperkalcemię (13,8%), nudności (8,8%) i ból głowy (7,5%). Z kolei w badaniu TCP-201, w grupie All TransCon PTH (N=59), TEAEs związane z leczeniem zgłoszono u 42,4% pacjentów. Najczęściej wymieniano: ból głowy (11,9%), hiperkalcemię (6,8%), parestezja (6,8%) oraz nudności i hipokalcemię (po 5,1%).

W badaniu TCP-301 zgłoszono jedno SAE 4. stopnia zaistniałe w trakcie z leczenia, które doprowadziło do śmierci pacjenta. Przyczyną zgonu było zatrzymanie akcji serca. Zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.



---

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Yorvipath na dzień zakończenia prac nad raportem (01.02.2024 r.), zarówno w [REDACTED], jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

### 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Yorvipath we wskazaniu leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Yorvipath, palopegteriparotide, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Yorvipath.

### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Yorvipath (palopegteryparatydy) we wskazaniu leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.01.2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego Yorvipath i palopegteriparotide. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024, Wielka Brytania</b>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11454">https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11454</a>	W leczeniu niedoczynności przytarczyc.	W trakcie	Brak danych.
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy</b>  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/</a>	W przewlekłej niedoczynności przytarczyc, terapia substytucyjna parathormonem (PTH).	W trakcie	Publikacja oceny korzyści planowana na 02.04.2024 roku, a podjęcie decyzji na połowę czerwca 2024 roku.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Yorvipath odnaleziono jedynie informację o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Ze względu na brak dostępności ceny produktu leczniczego Yorvipath na dzień zakończenia prac nad raportem (01.02.2024 r.), zarówno [redacted] jak i w wynikach przeszukania wolnotekstowego wyszukiwarki internetowej Google, odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

#### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Yorvipath odnaleziono jedynie informację o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Nie odnaleziono natomiast żadnych analiz ekonomicznych.



---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Porównanie z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania interwencji.
- Nieliczna populacja w badaniu (82 pacjentów).
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy i czas trwania badania nie pozwalają na wykazanie bezpośrednich korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowym leczeniem pod względem uniknięcia długoterminowych konsekwencji choroby, takich jak nefrokalcynoza/kamica nerkowa i zaburzenia czynności nerek.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu zdrowia i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było przeprowadzane w warunkach polskich (ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Danii, Niemczech, Holandii, Włoszech i Norwegii).
- Większość osób było rasy białej (93%).

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Yorvipath.
- W trakcie okresu zaślepienia poważne odstępstwa od protokołu zgłoszono u 25 pacjentów w grupach interwencji i komparatora (placebo). Były one związane z badanym lekiem i świadomą zgodą pacjentów. Pacjenci wykazywali również niewielkie odstępstwa od protokołu związane z COVID. Odchylenia te obejmowały niekompletne badanie fizykalne, ponieważ wizyta studyjna została przeprowadzona wirtualnie, lub zmiany terminów wizyt.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, porównanie interwencji z potencjalnie nieoptymalnym leczeniem SoC w ramieniu placebo) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Ponadto, krótki

---

okres stosowania badanej interwencji w małej populacji pacjentów jest niewystarczający do określenia bezpieczeństwa przewlekłego stosowania leku Yorvipath.

- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia dla następujących parametrów:
  - Skala doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (ang. *the hypoparathyroidism patient experience scale*, HPES)-Symptom – wynik w domenie fizycznej;
  - HPES-Symptom –wynik domeny poznawczej;
  - HPES-Impact – wynik domeny funkcjonowania fizycznego;
  - HPES-Impact – wynik domeny życia codziennego;
  - 36-punktowa skrócona ankieta (ang. *36-Item Short Form Survey*, SF-36) – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego.
- Odsetek pacjentów po 26 tygodniach leczenia, którzy spełniają następujące kryteria:
  - Poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w zakresie prawidłowym.
  - Niezależność od aktywnej witaminy D.
  - Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia.
  - Brak zwiększenia dawki badanego leku w ciągu 4 tygodni przed wizytą, w 26. tygodniu.
- Dawki wapnia i witaminy D – ocena w określonych punktach czasowych.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wzrost jakości życia związanej ze zdrowiem – zmiana od wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia:
  - oczekiwany wynik HPES-Symptom – wynik domeny fizycznej: -21;
  - oczekiwany wynik HPES-Symptom – wynik domeny poznawczej: -20;
  - oczekiwany wynik HPES-Impact – wynik domeny funkcjonowania fizycznego: -18;
  - oczekiwany wynik HPES-Impact – wynik domeny życia codziennego: -18;
  - oczekiwany wynik SF-36 – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego: 5.
- Odsetek pacjentów spełniających poniższe kryteria [%]:
  - poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w zakresie prawidłowym: 80;
  - niezależność od aktywnej witaminy D: 98;
  - niezależność od terapeutycznych dawek wapnia: 93;
  - brak zwiększenia dawki badanego leku: 93.
- Zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej – dawki przyjmowane po 26 tygodniach leczenia:
  - suplementacyjna dawka czynnej witaminy D [ $\mu\text{g}$ ]: 0;
  - suplementacyjna dawka wapnia [ $\text{mg}$ ]: 274.

## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Khan A.A. 2022	Khan A.A. <i>PaTH Forward: A randomized. Ouble-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial o TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism</i> , The Journal od Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, Vol.107, No.1, e372-e385 [dostęp: 26.01.2024]
TCP-304	Clinical Trials, <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701203?term=NCT04701203&amp;draw=2&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701203?term=NCT04701203&amp;draw=2&amp;rank=1</a> [dostęp: 23.01.2024]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11454">https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11454</a> [dostęp: 24.01.2024]
ESE 2015	European Society of Endocrinology, ESE, 2015, Europa <a href="https://academic.oup.com/aje/article/173/2/G1/6668000?login=false">https://academic.oup.com/aje/article/173/2/G1/6668000?login=false</a> [dostęp: 22.01.2024]
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1045/</a> [dostęp: 24.01.2024]
International Task Force 2022	International Task Force 2022, międzynarodowy <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118814/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118814/</a> [dostęp: 22.01.2024]
PARAT 2021	European expert consensus, Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021), Europa <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789028/pdf/EJE-21-1044.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789028/pdf/EJE-21-1044.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
PTE 2023	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, PTE, 2023 <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/96950/74255">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/96950/74255</a> [dostęp: 22.01.2024]
Pozostałe publikacje	
EPAR Yorvipath	European Public Assessment Report Yorvipath <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 12.01.2024]
AOTMiT 45/2023	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2023 z dnia 17.04.2023 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
AOTMiT 115/2023	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 25.09.2023 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/SRP/U_38_274_25092023_s_115_Forsteo_import%20docelowy%20prop_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/SRP/U_38_274_25092023_s_115_Forsteo_import%20docelowy%20prop_zacz.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
AOTMiT 45/2023	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2023 z dnia 20.04.2023 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/REK/2023_04_20_BP_Rekomendacja_nr_45_2023_Detriol_publicacja_egz_do_podpisu_RTM_272_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/REK/2023_04_20_BP_Rekomendacja_nr_45_2023_Detriol_publicacja_egz_do_podpisu_RTM_272_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
AOTMiT 116/2023	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 116/2023 z dnia 13.11.2023 roku [dostęp: 22.01.2024] <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCI_E_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCI_E_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
AWA OT.423.0.1.2023	Analiza weryfikacyjna Agencji do Wniosku o objęcie refundacją leku Detriol (kalcytriol) we wskazaniu: u osób dorosłych w leczeniu: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej [dostęp: 24.01.2024] <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/AWA/7_AWA_OT.423.0.1.2023_Detriol_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/AWA/7_AWA_OT.423.0.1.2023_Detriol_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 24.01.2024]
AWA OT.4211.10.2023	Analiza weryfikacyjna Agencji do Wniosku o objęcie refundacją leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc [dostęp: 24.01.2024] <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/RPT/61_RPT_OT.4211.10.2023_Forsteo_21092023_3_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/RPT/61_RPT_OT.4211.10.2023_Forsteo_21092023_3_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 24.01.2024]
Biomedtracker	<a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a> , [dostęp: 18.01.2024]
ChPL Detriol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol <a href="https://www.ptendo.org.pl/upl/browser/files/rozne/Detriol-ChPL.pdf">https://www.ptendo.org.pl/upl/browser/files/rozne/Detriol-ChPL.pdf</a> [dostęp: 23.01.2024]
ChPL Yorvipath	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 12.01.2024]
Clinical Trials	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> , [dostęp: 23.01.2024]
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 25.01.2023]
FDA FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 25.01.2023]
GBD 2019	Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights <a href="https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights">https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights</a> [dostęp: 25.01.2024]
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny 2023 <a href="https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx">https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx</a> [dostęp: 24.01.2024]

---

<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <a href="#">Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl (www.gov.pl)</a> [dostęp: 22.01.2024]
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp: 25.01.24]
<b>WHO, VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 25.01.2023]

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### **Disease or condition**

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease of PTH insufficiency resulting in abnormal calcium and phosphate homeostasis, neuromuscular symptoms, and impaired quality of life (QoL). The symptoms, manifestations, and complications of hypoparathyroidism affect multiple organ systems. Neuromuscular irritability is often the most prominent feature affecting day-to-day life, with symptoms ranging from paresthesias and muscle cramps to life-threatening laryngospasm, bronchospasm, seizures, and arrhythmias. Patients with hypoparathyroidism are more likely to report pain, fatigue, “brain fog”, anxiety, and depression. Additional complications include propensity for infections, heart failure, renal failure, ectopic calcifications (e.g., of the basal ganglia, and lenses), and abnormal skeletal dynamics (Shoback 2008). Insufficient production of PTH leads to reduced bone turnover with a consequent accumulation of unremodeled bone reflected in increased bone mass and density. Intestinal absorption of calcium and phosphate are both impaired in the setting of insufficient PTH (Brandi 2016, Clarke 2016, Shoback 2016, Mannstadt 2013). Low PTH levels impair renal reabsorption of calcium while decreasing phosphate excretion. The chronic hypercalciuria in patients with hypoparathyroidism is associated with a greater than 4-fold increase in risk of kidney stones and renal insufficiency (Mannstadt 2017). Among patients with postsurgical chronic hypoparathyroidism, the risk of death over approximately a 4-year follow-up is 2-fold higher compared to patients without chronic hypoparathyroidism (Almqvist 2018).

#### **Epidemiology**

In the European Union, the best prevalence estimate (2020) for non-surgical HP is 1.2/10,000 and for post-surgical HP to 2.1/10,000. Combining these numbers yields a total EU prevalence of HP in 2020 of 3.2/10,000 (95% CI: 2.4 to 4.1 per 10,000; addition discrepancy due to rounding) which can be expected to rise to 3.5/10,000 (95% CI: 2.7 to 4.2 per 10,000) by the year 2030 (Astor 2016, Cianferotti 2019, Clarke 2011, Powers 2013, Underbjerg 2013, Underbjerg 2015, Vadiveloo 2018).

#### **Management**

The goal of current treatment is to relieve symptoms and improve biochemistries (i.e., normalize calcium and phosphate levels) and to prevent neuromuscular sequelae via administration of calcium supplements, active vitamin D, and, in some cases, magnesium supplements if normalization of magnesium levels is indicated. Conventional therapy of hypoparathyroidism includes oral calcitriol (or its analogue alfacalcidol)—as its endogenous production is insufficient in the context of PTH deficiency—and oral calcium. While conventional therapy can be successful for the prevention of certain short-term neuromuscular symptoms, it comes at the cost of iatrogenic long-term comorbidities and is thus considered a therapeutic compromise. Conventional therapy increases the filtered load of calcium in the kidneys and has been reported to be associated with more than a 4-fold risk of nephrolithiasis, nephrocalcinosis, and chronic kidney disease (Mannstadt 2017).

Conventional therapy likewise fails to restore normal rates of bone turnover; and has failed to alleviate the burdens of diminished QoL (Mitchell 2012, Bilezikian 2016). Although conventional therapy can improve hypocalcemia, it does not reduce the elevated serum phosphate characteristic of hypoparathyroidism. Consequent increases in the serum calcium $\times$ serum phosphate product predispose patients to ectopic calcifications in the renal parenchyma, eye, central nervous system (CNS) (particularly the basal ganglia) and vasculature (Abate 2017).

### 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, PTE 2023 Polska <a href="#">Link</a>	<b><u>Leczenie przewlekłej niedoczynności przytarczyc:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• preparaty wapnia, w tym:<ul style="list-style-type: none"><li>○ węglan wapnia,</li><li>○ cytrynian wapnia - wskazany u osób z achlorhydrią lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego,</li><li>○ laktooglukonian wapnia;</li></ul></li><li>• aktywne metabolity witaminy D: kalcytriol lub alternatywnie alfacalcydol;</li></ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>witamina D<sub>3</sub> (cholekalcyferol) - u wszystkich chorych, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dla populacji osób zdrowych;</li> <li>tiazydy – jeśli są konieczne do kontroli hiperkalciurii;</li> <li>leki wiążące fosforany: sewelamer, węglan lantanu lub wyjątkowo glinowe leki alkalinizujące - jedynie, gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemi (Pi &gt; 6,5 mg/dl);</li> <li>preparaty magnezu.</li> </ul> <p><b>Wskazania do leczenia z zastosowaniem preparatu rekombinowanego ludzkiego parathormonu (rhPTH (1-84):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy (może być powodowana współchorobowością i stosowanymi lekami, zaburzeniami wchłaniania oraz trudnościami w przestrzeganiu zaleceń);</li> <li>konieczność stosowania dużych dawek wapnia/witaminy D do utrzymania kontroli stężenia Ca w surowicy: Ca &gt; 2,5 g wapnia elementarnego/d;</li> <li>kalcytriol &gt; 2,0 µg/d. (alfakalcydiol &gt; 3,0 µg/d.);</li> <li>hiperkalciuria, kamica nerkowa, nefrokalcynoz, lub zmniejszony klirens kreatyniny/eGFR (&gt; 60 ml/min);</li> <li>hiperfosfatemia &gt; 6,5 mg/dl i/lub produkt wapniowo-fosforanowy &gt; 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>);</li> <li>zaburzenia czynności przewodu pokarmowego związane ze złym wchłanianiem;</li> <li>obniżona jakość życia.</li> </ul>
<p>European expert consensus, Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021) Europa</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b><u>The first-line treatment of chronic hypoparathyroidism (HypoPT)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Active vitamin D analogs (alfacalcidol or calcitriol), combined, when necessary, with oral calcium supplements (mostly calcium carbonate).</li> </ul> <p><b><u>The second-line therapy of chronic hypoparathyroidism (HypoPT)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PTH replacement therapy should be considered in patients with:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>inadequate calcemic control;</li> <li>hypercalciuria, renal stones, nephrocalcinosis, or reduced renal function;</li> <li>hyperphosphataemia and/or increased calcium-phosphate product;</li> <li>gastrointestinal tract disorder with malabsorption;</li> <li>excessive doses of calcium supplementation and/or active vitamin D analogs;</li> <li>significantly reduced quality of life (QoL).</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Treatment options for chronic HypoPT refractory to conventional treatment</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>thiazide diuretics - in patients with hypercalciuria;</li> <li><b>substitution therapy with rhPTH(1-84), or, if unavailable, with rhPTH(1-34), may be considered in patients with hypocalcemia despite optimized conventional therapy, in patients with malabsorption, and with significantly reduced QoL.</b></li> </ul>
<p>European Society of Endocrinology ESE 2015 Europa</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b><u>Treatment recommendations of chronic hypoparathyroidism in adults</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Activated vitamin D analogues plus calcium supplements in divided doses as the primary therapy.</li> <li>Calciferol (preferentially cholecalciferol) - if activated vitamin D analogues are not available.</li> <li>A reduction in calcium intake, a sodium-restricted diet and/or treatment with a thiazide diuretic - in a patient with hypercalciuria.</li> <li>Magnesium supplements or amiloride – in case of hypomagnesaemia.</li> <li><b>It is not recommended to use of routine replacement therapy with PTH or PTH analogues.</b></li> </ul> <p><i>The quality of evidence behind all the recommendations is classified as very low based on GRADE.</i></p>
<p>International Task Force 2022 Międzynarodowy</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b><u>Recommendations for patients with chronic hypoparathyroidism (HypoPT)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>calcium and an active vitamin D analogue (weak recommendation, low quality evidence);</li> <li>thiazide diuretics in conjunction with a low sodium diet – in treatment of hypercalciuria;</li> <li>magnesium supplements;</li> <li><b>PTH replacement therapy should be considered in patients with:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>who are not adequately controlled on conventional therapy (symptomatic hypocalcemia, hyperphosphatemia, renal insufficiency, hypercalciuria, or poor quality of life);</li> <li>with poor compliance, malabsorption, or who are intolerant of large doses of calcium and active vitamin D;</li> <li>requiring high doses of conventional therapy, such as calcium supplement of &gt; 2 mg/day, or active vitamin D &gt; 2 mcg/day.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Levels of evidence</u> Based on literature.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



### 11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 18. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących palopegteryparytydu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	PaTH Forward: 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 (NCT04009291)	II	Aktywny/Nie rekrutuje	Druga i kolejna	27.08.2019 r.	6.03.2020 r.	03.2025 r.	59	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009291?term=TCP-201&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009291?term=TCP-201&amp;draw=2&amp;rank=1</a>	1.09.2023 r.
NIE	PaTHway CHINA 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 (NCT05387070)	III	Rekrutuje	Druga i kolejna	28.07.2021 r.	12.2022 r.	12.2025 r.	76	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05387070?term=TransCon+PTH&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05387070?term=TransCon+PTH&amp;draw=2&amp;rank=1</a>	Brak
NIE	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	III	Aktywny/Nie rekrutuje	Druga i kolejna	16.02.2021 r.	12.01.2022 r.	01.2025 r.	82	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701203?term=TransCon+PTH&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701203?term=TransCon+PTH&amp;draw=2&amp;rank=2</a>	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults With Hypoparathyroidism (NCT04701203)									

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 23.01.2024].

## 11.4. Strategia wyszukiwania

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Yorvipath w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Yorvipath OR palopegteriparatide	1
#2	hypoparathyroidism OR hypoPT	423
#3	1# AND #2	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Yorvipath w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 118 957
#2	Yorvipath OR palopegteriparatide	1
#3	hypoparathyroidism OR hypoPT	10 870
#4	#2 AND #3	1
#5	#1 AND #4	1

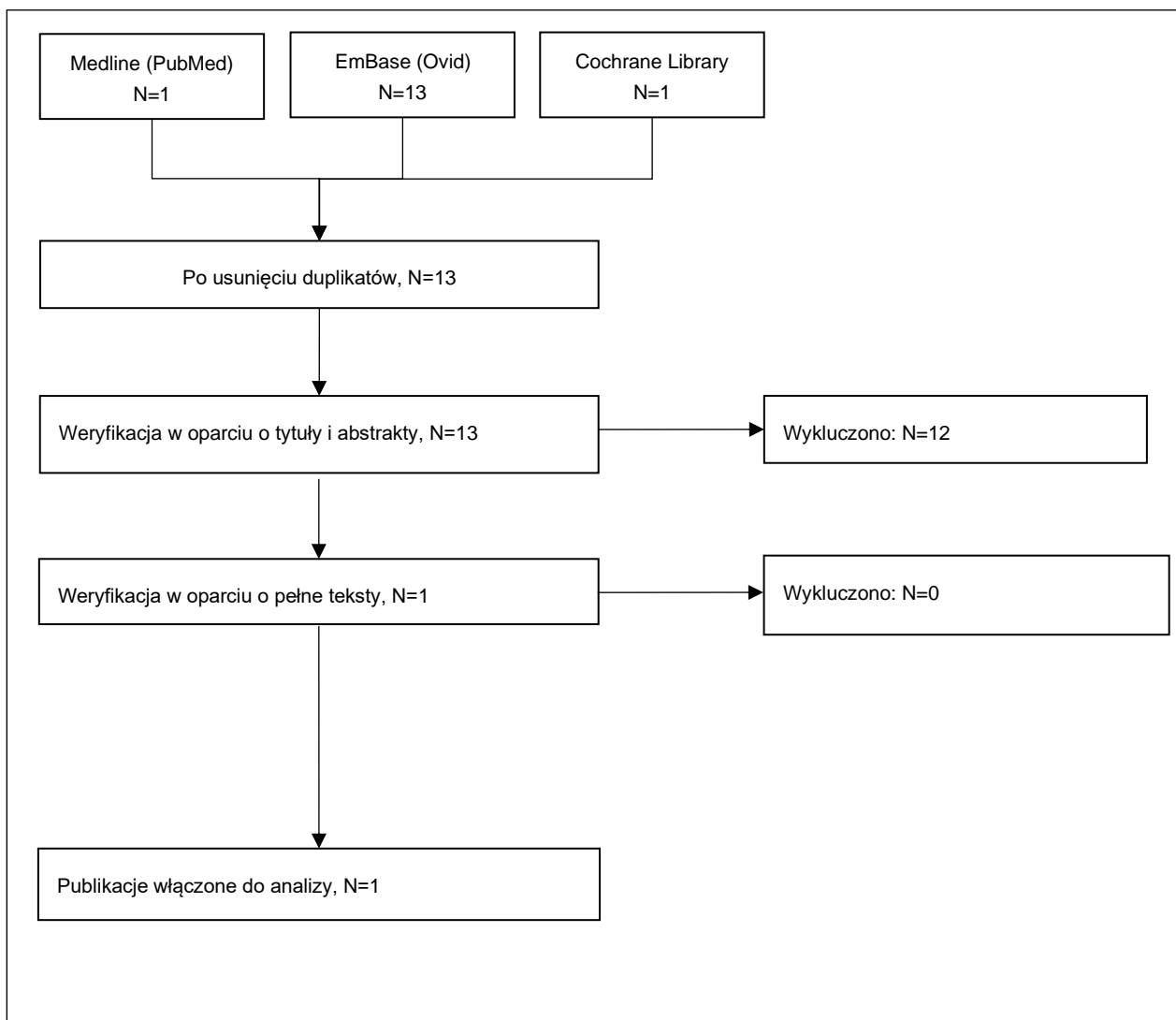
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Yorvipath w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 302 238
#2	randomized controlled trial.af.	1 090 005
#3	controlled clinical trial.af.	502 838
#4	placebo.af.	534 972
#5	clinical trials.af.	531 619
#6	(hypoparathyroidism OR hypoPT).af.	11 684
#7	(Yorvipath OR palopegteriparatide).af.	20
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 037 390
#9	#6 AND #7 AND #8	13

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

## 11.5. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień dla leku Yorvipath

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Yorvipath [data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2024 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA)	1 751 230
#2	Yorvipath OR palopegteriparatide	1
#3	hypoparathyroidism OR hypoPT	10 869
#4	#1 AND #2 AND #3	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.