



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Forsteo (teryparatyd)
we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc**
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.10.2023

Data ukończenia: 21 września 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności:

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	American Thyroid Association
CIC	Canadian and International Consensus
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
EMA	Europejska Agencja Leków
ITS	International Task Force
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PTH	parathormon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
SIW	Second International Workshop
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
8. Alternatywne technologie medyczne	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	27
9.4. Ograniczenia badań i analizy	28
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 29	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
11. Kluczowe informacje i wnioski	32
12. Źródła.....	36
13. Załączniki.....	37
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

13-06-2023

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.1211.2023.4.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl

Do finansowania we wskazaniu:

- niedoczynność przytarczyc

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.06.2023 r., znak PLD.45340.1211.2023.4.KB (data wpływu do AOTMiT: 13.06.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl,**

we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT z prośbą o przekazanie dodatkowych danych do zlecenia (znak OT.4211.10.2023.AM.9 z dnia 7.09.2023 r.), w dniu 11.09.2023 r. otrzymano pismo MZ (PLD.45340.1211.2023.6.KB), w którym wskazano, iż zlecenie *dotyczy osoby dorosłej z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc.*

Oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym dla leku Forsteo. Wskazanie zarejestrowane produktu leczniczego Forsteo obejmuje stosowanie leku u osób dorosłych w leczeniu osteoporozy.

Produkt leczniczy Forsteo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm).

Wraz z pismem zlecającym przekazano informacje, iż *w przedmiotowym wskazaniu dla ww. produktu leczniczego zostało złożonych 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4, pozytywnie rozpatrzone, w latach 2020-2021 dla 1 pacjenta na łączną liczbę 21 ampułko-strzykawek). Analizę przygotowano na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID).*

W piśmie znak PLD.45340.1211.2023.6.KB MZ poinformowało, że *zgodnie z danymi w Zintegrowanym Systemie Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL), dotychczas produkt leczniczy Forsteo był sprowadzany z Holandii lub Niemiec. Podmiotem odpowiedzialnym jest Eli Lilly Nederland B.V. Obecnie nie są sprowadzane inne produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w powyższym wskazaniu. W przeszłości sprowadzano produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol (Rocaltrol, Calcitriol-GRY, Alfacalcidol, Alpha D3), czego zaprzestano ze względu na dostępność na polskim rynku produktów leczniczych Alfadiol oraz Detriol. Dotychczas wydano jedną zgodę (w maju 2020 r.) na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Natpar, natomiast nie wydano zgody na jego refundację. Zgodnie z oświadczeniem z 4 października 2022 r. podanym na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Natpar, firma Takeda podjęła decyzję o zaprzestaniu produkcji Napar/Natpara na całym świecie do końca 2024 r. Do końca 2024 r. kluczowym priorytetem firmy Takeda jest utrzymanie ciągłości leczenia pacjentów, którzy obecnie otrzymują leki Natpar/Natpara, w zależności od dostępnej podaży. Po 2024 r. Takeda zamierza dostarczać dostępne dawki do wyczerpania lub wygaśnięcia zapasów (<https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-todiscontinue-manufacturing-of-natpar-natpara>).*

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Niedoczynność przytarczyc ICD-10 E.20 (ICD-10 2019)

Wśród niedoczynności przytarczyc wyróżnia się następujące typy:

1. *Pierwotną* – stan chorobowy przebiegający z hipokalcemią i hiperfosfatemią, spowodowany pierwotnym niedoborem albo brakiem parathormonu (PTH) lub (rzadziej) wydzielaniem PTH nieczynnego biologicznie.
2. *Wtórna* – stan zmniejszonego wydzielania PTH wskutek hamującego działania hiperkalcemii PTH-niezależnej. Rzadkie przyczyny: mutacja aktywująca receptora PTH-1 (zespół Jansena: hiperkalcemia, hipofosfatemia, nieoznaczalne stężenie PTH) lub mutacja aktywująca receptora wapniowego (hipokalcemia i małe stężenie PTH).
3. *Rzekomą* – genetycznie uwarunkowana choroba charakteryzująca się opornością tkanek docelowych na PTH wskutek genetycznie uwarunkowanego defektu receptora PTH-PTHrP. Jeżeli oporność obejmuje kości, nosi nazwę zespołu wrodzonej osteodystrofii Albrighta.

Źródło: Franek 2023

Etiologia i patogeneza

W pierwotnej niedoczynności przytarczyc do przyczyn niedoboru lub braku PTH należą:

- 1) *usunięcie przytarczyc lub ich niedokrwienie w wyniku tyreoidektomii (~80% wszystkich przypadków niedoczynności przytarczyc) lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie szyi (uwaga: niedoczynność przytarczyc może być przejściowa i ustąpić w ciągu <6 mies. po operacji);*
- 2) *zniszczenie przytarczyc wskutek procesu autoimmunologicznego (najczęstsza przyczyna nieoperacyjna) – niedoczynność przytarczyc wchodzi w skład autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (APS-1), bardzo rzadko APS-2, napromieniania tarczycy, odkładania się żelaza (hemochromatoza dziedziczna), miedzi (choroba Wilsona) lub amyloidu (amyloidoza), urazu szyi albo zapalenia tarczycy;*
- 3) *wady wrodzone – brak przytarczyc (zespół DiGeorge'a), wrodzona niedoczynność przytarczyc dziedzicząca się w sposób sprzężony z płcią lub autosomalnie;*
- 4) *choroby mitochondrialne – zespół Kearnsa i Sayre'a, zespół MELAS;*
- 5) *wydzielanie PTH o zmienionej strukturze, który nie wiąże się z receptorem;*
- 6) *upośledzenie wydzielania PTH spowodowane hipo- albo hipermagnezemią, zasadowicą oddechową lub mutacją aktywującą receptora wapniowego.*

Źródło: Franek 2023

Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wynikach badań biochemicznych (hipokalcemia i hiperfosfatemia z małym lub nieoznaczalnym stężeniem PTH), którym mogą towarzyszyć objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego.

Źródło: Franek 2023

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy hipokalcemii – parestezje, napady tężyczkowe, tężyczka utajona lub równoważniki tężyczki. W wyniku przewlekłej hipokalcemii mogą występować zaburzenia neurologiczne (płásawica, parkinsonizm, spastyczne porażenie poprzeczne), zaburzenia psychiczne (upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, nerwica, psychozy) oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego (zaćma warstwowa, szorstka i sucha skóra o zwiększonej skłonności do wyprysku i grzybicy, łamliwość włosów i rzęs, bruzdkowanie poprzeczne, bielactwo lub rozwarstwienie paznokci, pierścieniowate lub punkcikowate ubytki szkliwa zębów). Przewlekła niedoczynność przytarczyc może przez długi czas przebiegać bezobjawowo.

Źródło: Franek 2023.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Przewlekła niedoczynność przytarczyc jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stąd brak wiarygodnych oszacowań epidemiologicznych. Szacuje się, że chorobowość związana z tą jednostką wynosi 6,4-37:100 000 osobo-lat, natomiast zapadalność 0,8-2,3:100 000 osobo-lat. Przyjmuje się, że pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków.

Źródło: APD Detriol, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/AW/7_AW_OT.423.0.1.2023_Detriol_APD.pdf

Leczenie

Leczenie pierwotnej niedoczynności przytarczyc polega na wyrównywaniu hipokalcemii i hiperfosfatemii, a także korygowaniu zaburzeń gospodarki magnezowej (niezbędne do przywrócenia prawidłowej kalcemii) (...). Niedoczynność przytarczyc po tyreoidektomii w większości przypadków jest przemijająca i zwykle trwa 1–6 mies.

Źródło: Franek 2023

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na niedoczynność przytarczyc.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński wskazał, że „Chorobowość 8,34/100 000 osób, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie osób do 20 r.ż., a w grupie osób > 20 r.ż. – 10,01/100 000 osób ubezpieczonych rocznie.” Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz wskazał natomiast, że „(...) niedoczynność przytarczyc może dotyczyć 1-6% operowanych pacjentów (niektóre dane mówią nawet o 10%).”

Odsetek pacjentów, u których lek Forsteo byłby stosowany po objęciu go refundacją w ramach importu docelowego nie został określony przez prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego i prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego. Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz wskazał, że „Brak jest dokładnych danych wskazujących ilu pacjentów ma ciężką pooperacyjną niedoczynność przytarczyc z hipokalcemią nie poddającą się leczeniu typowemu (...) Wg mojej oceny to 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc.” Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński wskazał, że liczba ta jest trudna do określenia.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości populacji docelowej dla leku Forsteo we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Chorobowość 8,34/100 000 osób, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie osób do 20 r.ż., a w grupie osób > 20 r.ż. – 10,01/100 000 osób ubezpieczonych rocznie.	Brak danych	Trudno określić, raczej niewiele
Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Nie jest znana liczba pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, po tyreoidektomii niedoczynność przytarczyc może dotyczyć 1-6% operowanych pacjentów (niektóre dane mówią nawet o 10%).	Brak jest danych polskich na ten temat, dane duńskie wskazują, że jest to liczba 24 przypadków na 100 tys. mieszkańców.	Brak jest dokładnych danych wskazujących ilu pacjentów ma ciężką pooperacyjną niedoczynność przytarczyc z hipokalcemią nie poddającą się leczeniu typowemu (aktywna wit. D3, preparaty Ca, Mg, tiazidy). Wg mojej oceny to 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc.
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Choroba rzadka (sieroca)	Chorobowość na niedoczynność przytarczyc w Polsce (przed pandemią COVID-19) można szacować na 8,34/100 000 osobo-lat, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w	bd

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
		grupie osób do 20 r.ż., a w grupie a osób > 20 r.ż. 10,01/100 000 osób ubezpieczonych rocznie.	

bd – brak danych podanych przez eksperta

Według danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Detriol (OT.423.0.1.2023), w latach 2018 - 2022 (I. półrocze) 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 2. 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 Nr: OT.423.0.1.2023

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Forsteo

Nazwa produktu	Forsteo 20 m krogramów/80 mikrolitrów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Zawartość opakowania	FORSTEO jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 3 wstrzykiwacze. Jeden wstrzykiwacz zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów każda (w 80 mikrolitrach).
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna dawka 80 m krolitrów zawiera 20 mikrogramów teryparatydu. Jeden wstrzykiwacz 2,4 ml zawiera 600 mikrogramów teryparatydu (co odpowiada 250 mikrogramom na mililitr). Teryparatyd, rhPTH(1-34), wytwarzany metodą rekombinacji DNA przez E.coli, ma strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogennego ludzkiego parathormonu.
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań Bezbarwny, przezroczysty roztwór
Wskazania	FORSTEO jest wskazany dla dorosłych. Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań. U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej. Leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.
Dawkowanie	Zalecaną dawką produktu leczniczego FORSTEO jest 20 m krogramów, podawane raz na dobę. Całkowity maksymalny czas leczenia produktem FORSTEO wynosi 24 miesiące. Przez całe życie u pacjenta nie należy powtarzać 24 miesięcznego okresu leczenia produktem FORSTEO. Jeżeli zawartość wapnia i witaminy D w diecie nie jest wystarczająca, należy ją uzupełniać stosując preparaty zawierające wapń i witaminę D. Po zakończeniu terapii produktem FORSTEO, pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy.
Podmiot odpowiedzialny	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia
Status leku sierocego	Nie
Lek dodatkowo monitorowany	Nie
Inne informacje	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Źródło: Europejska Agencja Leków (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo>; dostęp: 14.09.2023 r.)

Inne informacje

Lek Forsteo jest lekiem oryginalnym, natomiast dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej są także leki biopodobne, dla których Forsteo jest lekiem referencyjnym:

- otrzymywane biotechnologicznie (metodą rekombinacji DNA) w komórkach Escherichia coli: Movymia (Stada), Sondelbay (Accord Healthcare S.L.U.), Terrosa (Gedeon Richter), Kauliv (Strides Pharma (Cyprus) Ltd.); lub Pseudomonas fluorescens: Livogiva (Theramex);
- otrzymywane syntetycznie Osteoteri (G.L. Pharma) i Teriparatide Sun (Sun Pharmaceutical Industries)

Powyższe leki, analogicznie jak Forsteo są wskazane do stosowania u osób dorosłych:

- w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań. U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej
- w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań.

Źródło: ChPL Livogiva https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livogiva-epar-product-information_pl.pdf; ChPL Terrosa <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/terrosa>; ChPL Kauliv <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kauliv>; ChPL Movymia

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/movymia/ChPL>
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sondelbay-0>;

Sondelbay

Forsteo zawiera teryparatyd, rhPTH (1-34), o strukturze identycznej z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogenego ludzkiego parathormonu. Dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej jest także produkt leczniczy Natpar, który zawiera parathormon (rDNA) wytwarzany w komórkach *E. coli* metodą rekombinacji DNA o strukturze identycznej z sekwencją 84 aminokwasów endogenego ludzkiego parathormonu. Produkt leczniczy Natpar jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym przewlekłej niedoczynności przytarczyc u osób dorosłych, u których choroba nie może być właściwie kontrolowana wyłącznie leczeniem standardowym.

Źródło: ChPL Natpar <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar>

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministra Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1211.2023.4.KB) produkt leczniczy Forsteo był wcześniej finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego.

W przedmiotowym wskazaniu dla ww. produktu leczniczego zostało złożonych 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4 złożone dla 1 pacjenta w latach 2020-2021 zostały pozytywnie rozpatrzone na łączną liczbę 21 ampułko-strzykawek).

Terapia produktem leczniczym Forsteo we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc nie była przedmiotem oceny Agencji. Produkt leczniczy Forsteo był natomiast przedmiotem oceny Agencji w 2012 roku w ramach wniosku o objęcie refundacją (zlecenie nr 65/2012¹) oraz w 2018 r. w ramach importu docelowego (zlecenie nr 120/2018²). Oba zlecenia dotyczyły stosowania leku w leczeniu osteoporozy. W 2012 r. zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne, natomiast w 2018 r. – pozytywne.

W zbliżonym wskazaniu oceniano w Agencji w 2023 r. (7/2023³) w ramach wniosku o objęcie refundacją produkt leczniczy Detriol we wskazaniu: hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc). Stanowisko Rady Przejrzystości⁴ było negatywne, natomiast rekomendacja Prezesa Agencji⁵ była pozytywna.

Ponadto w 2015 roku oceniano w Agencji w ramach procedury importu docelowego produkt leczniczy zawierający substancję czynną kalcytriol – Rocaltrol (281/2014⁶) we wskazaniu niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Zarówno Rada Przejrzystości⁷, jak i Prezes Agencji⁸, uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Rocaltrol.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=171>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5594-120-2018-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/7972-7-2023-zlc>

⁴

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_RE_OPTR.pdf

⁵

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

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3732>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3732>

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/281/REK/RP_17_2015_Rocaltrol.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię trzech ekspertów klinicznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

Zakres odpowiedzi	Ankietowany ekspert		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	1) <i>Hydroksylowane (aktywne) pochodne witaminy D</i> 2) <i>Preparaty wapnia</i> 3) <i>Tiazydy (pomocniczo)</i>	1) <i>aktywna Vit. D3 +Ca, Mg, tiazydy</i> 2) <i>rhPTH 1-84 zarejestrowany w Unii Europejskiej</i> 3) <i>rhPTH 1-34 (teriparatide)</i>	1) <i>Preparaty wapnia</i> 2) <i>Aktywne analogi witaminy D (kalcitrol, alfacalcitrol)</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Niedoczynność przytarczyc jest jedyną "klasyczną" niedoczynnością wewnątrzwydzielniczą, która nie jest powszechnie leczona substytucyjnie brakującym hormonem. Preparaty rekombinowanego ludzkiego rhPTH (1-84 PTH – Natpar/Natpara) stosowane w leczeniu niedoczynności przytarczyc przyczyniają się do lepszej kontroli i zmniejszonego ryzyka powikłań. Forsteo – teryparatyd (1-34 PTH) jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy u osób dorosłych, a nie niedoczynności przytarczyc, dlatego nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu niedoczynności przytarczyc. W sytuacji ograniczonego dostępu lub braku 1-84 PTH (Natpar/Natpara), można choremu podać Forsteo, jednakże - uwzględniając relatywnie krótki okres półtrwania - należy mieć świadomość, że może pojawić się konieczność podawania leku w 2 lub 3 dawkach na dobę.</i>	<i>Nieskuteczność leczenia w ciężkiej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc u ok. 1-2% pacjentów.</i>	<i>Niedoczynność przytarczyc stanowi jedyną "klasyczną" niedoczynność wewnętrznego wydzielania, która nie jest powszechnie leczona uzupełnianiem brakującego hormonu. Od wielu lat konwencjonalne leczenie niedoczynności przytarczyc polega na doustnej suplementacji wapnia i rozważnym stosowaniu aktywnej formy witaminy D, tj. kalcytriolu lub innego aktywnego analogu, w dawkach indywidualizowanych, w zależności od oceny klinicznej. Leczenie takie nie jest doskonałe i nie zastępuje prawidłowego wydzielania PTH. W konsekwencji wiąże się to z niedostateczną kontrolą biochemiczną i ryzykiem powikłań, zwłaszcza nerkowych.</i>
Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Forsteo – teryparatyd (1-34 PTH) jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy u osób dorosłych, a nie niedoczynności przytarczyc,</i>	<i>Najczęściej wystarczy zastosować leczenie rhPTH przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Badania na szczurach wykazały, że przy stosowaniu powyżej 2-3 lat rhPTH może prowadzić do rozwoju sarkoma kości (lek był stosowany w leczeniu osteoporozy). W leczeniu ciężkiej niedoczynności pooperacyjnej przytarczyc stosowanie rhPTH jest leczeniem bezpiecznym.</i>	<i>Forsteo, teriparatidum (teryparatyd, fragment 1-34 ludzkiego rekombinowanego parathormonu) nie uzyskał jak dotąd rejestracji we wskazaniu niedoczynność przytarczyc nigdzie na świecie. Lek zarejestrowany jest do leczenia osteoporozy. Nie ma dostatecznej ilości danych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niedoczynności</i>

Zakres odpowiedzi	Ankietowany ekspert		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
	<i>dlatego nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu niedoczynności przytarczyc.⁹</i>		<i>przytarczyc tym krótko działającym analogiem parathormonu.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Liczba chorych z niedoczynnością przytarczyc jest relatywnie mała, czego nie można powiedzieć o grupie chorych z osteoporozą. Analogi PTH takie jak Forsteo są lekami o działaniu anabolicznym na kość, w odróżnieniu od szeroko dostępnej terapii antyresorpcyjnej (bisfosfoniany oraz denosumab). Potencjalnie mogłaby tutaj wystąpić próba wykorzystywania tych leków w terapii osteoporozy, a nie niedoczynności przytarczyc.</i>	<i>Nie ma raczej możliwości nadużyć, albowiem każdy wniosek na import docelowy powinien być zatwierdzony przez konsultanta wojewódzkiego z endokrynologii.</i>	<i>Jak wyżej</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Analogami PTH powinno się leczyć szczególnie tych chorych, u których trudno jest osiągnąć wyrównanie homeostazy wapniowo-fosforanowej terapią klasyczną, tj. preparatami wapnia i hydroksylowanymi pochodnymi witaminy D.</i>	<i>Ciężka pooperacyjna niedoczynność przytarczyc nie poddająca się rutynowemu leczeniu (leczenie wspomniane powyżej)</i>	<i>Jak wyżej</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Wszystkie osoby z niedoborem PTH powinny skorzystać z leczenia analogami PTH. Jednakże przedmiotowa cząsteczka charakteryzuje się relatywnie krótkim okresem półtrwania i nie była szeroko badana jako lek w leczeniu niedoczynności przytarczyc. Lek ten został zarejestrowany jako anaboliczna terapia w leczeniu osteoporozy. W przypadku braku dostępności do 1-84 PTH (producent zapowiedział rychłe zaprzestanie produkcji leku), w uzasadnionych przypadkach można rozważyć stosowanie Forsteo.¹⁰</i>	<i>Pacjenci z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc z wyrównanymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej na typowym leczeniu.</i>	<i>Jak wyżej</i>
Inne uwagi	<i>Forsteo, Teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/ 80 mcl, nie powinien być systemowo refundowany w leczeniu niedoczynności przytarczyc, gdyż jest to lek do leczenia ciężkiej osteoporozy. Natomiast można założyć, że pojedynczy pacjenci mogą wymagać takiego</i>	<i>Brak uwag.</i>	<i>Od 2015 inny analog PTH: ludzki rekombinowany 1-84 rhPTH jest zarejestrowany przez FDA (The Food and Drug Administration, USA) do terapii wybranych przypadków niedoczynności przytarczyc. Jeden z preparatów 1-84 rhPTH: Natpar, Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,</i>

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_pl.pdf

¹⁰ <https://mannstadt.mgh.harvard.edu/research-news-item-1/>

Zakres odpowiedzi	Ankietowany ekspert		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. AnHELLI Syrenicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
	<i>leczenia i zasadne byłoby, gdyby mieli taką możliwość poprzez refundację tego leku (zgoda indywidualna).</i>		<i>został zarejestrowany w Unii Europejskiej w 2017, a w marcu 2022 EMA warunkowo dopuściła lek do sprzedaży, jednak wg informacji producenta w Polsce obecnie nie jest on dostępny. Leczenie PTH pozwala na zmniejszenie dawki wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D co najmniej o 50% u znacznej liczby pacjentów, aż do całkowitego odstawienia kalcytriolu u niektórych. Istotne obniżenie stężenia fosforanów w surowicy w porównaniu z terapią konwencjonalną może być korzystne w zmniejszaniu ryzyka występowania zwapnień ekotopowych, w tym kamicy nerkowej czy wapnicy nerek. Leczenie PTH może być celowe u osób, u których niedoczynność przytarczyc jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej. Osoby z istotnymi wahaniami stężenia wapnia w surowicy, wymagające powtarzających się interwencji doraźnych lub hospitalizacji z powodu hipokalcemii lub hiperkalcemii, a także chorzy, u których występuje hiperfosfatemia, niewydolność nerek, znaczna hiperkalcemia, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa mogą odnieść istotne korzyści z terapii PTH. Terapia PTH może być również odpowiednia dla osób z patologiami przewodu pokarmowego i zaburzeniami wchłaniania oraz u osób z współwystępującą osteoporozą.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 11.09.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);

strony towarzystw naukowych:

- Endocrine Society (ES) - www.endocrine.org
- European Society of Endocrinology (ESE) - <https://www.es-e-hormones.org/publications/guidelines/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: hypoparathyroidism i postoperative hypoparathyroidism.

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2018-2023. Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne Endokrynologia Polska z 2023 r., wytyczne amerykańskie American Thyroid Association (ATA) z 2018 r., kanadyjskie Canadian and International Consensus (CIC) z 2022 r., międzynarodowe International Task Force Guidelines z 2022 r. oraz międzynarodowe Second International Workshop Guidelines z 2022 r.

Wszystkie zagraniczne wytyczne (tj.: ATA 2018, CIC 2022, ITS 2022 oraz SIW 2022) wskazują terapię konwencjonalną (tj.: terapia wapniem i aktywnym analogiem wit. D) jako rekomendowaną pierwszą linię leczenia niedoczynności przytarczyc. Powyższe wytyczne wskazują również, że w przypadku pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie przynosi korzyści klinicznych należy wdrożyć leczenie zastępczą PTH tj.: terapię rekombinowanym ludzkim PTH. Wytyczne wskazały, że korzyści z terapii PTH mogą odnieść również pacjenci z niskim *compliance*, z zaburzeniami wchłaniania lub nietolerujący dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D oraz osoby wymagające stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej. Jako opcje terapii zastępczej wytyczne CIC 2022, SIW 2022 wskazały rekombinowany ludzki PTH 1-84. Wytyczne ITS 2022, ATA 2018 rekomendują zastosowanie terapii zastępczej PTH u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc z niewystarczającą kontrolą choroby, nie określając jednak rodzaju analogu PTH.

Wytyczne kanadyjskie CIC 2022 oraz międzynarodowe SIW 2022 (brak rekomendacji – informacje dodatkowe) wskazują, że zastosowanie rekombinowanego ludzkiego PTH 1-34 w badaniach klinicznych łączyło się ze zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy, zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem i zwiększeniem wydalania fosforanów. Wytyczne SIW 2022 oraz ATA 2018 podkreśliły, że PTH 1–34 nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Polskie wytyczne EP 2023 dotyczyły zaleceń postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Odniesiono się w nich jednak do niedoczynności przytarczyc i stosowania rhPTH u pacjentów z osteoporozą endokrynopatyczną. W wytycznych stwierdzono, że w przypadku osteoporozy w chorobach przytarczyc konieczne jest zastosowanie specjalistycznego przyczynowego leczenia endokrynologicznego choroby podstawowej. Zaznaczono, że rekombinowany ludzki PTH1-34 zalecany jest w terapii osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz w osteoporozie zaawansowanej ze złamaniami, przy braku skuteczności innych leków.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>EP 2023 (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce</p> <p><u>Niedoczynność przytarczyc</u></p> <p><i>Przez wiele lat uważano, że niedobór/brak endogennego PTH „chroni” przed osteoporozą, ponieważ w badaniach DEXA manifestuje się to jako prawidłowa czy nawet duża BMD, niezależnie od wieku. Obecnie wiadomo, że przewlekły niedobór PTH prowadzi do spowolnienia obrotu kostnego, powiększenia całkowitej objętości kości beleczkowej i grubości poszczególnych beleczek oraz zmniejszenia porowatości kości korowej. Jednocześnie zmniejsza się powierzchnia frontów wapnienia — akumulacja „starej” kości. Wydaje się, że w konsekwencji ryzyko złamań niskourazowych, zwłaszcza trzonów kręgowych, jest u chorych na niedoczynność przytarczyc istotnie zwiększone. Informacje na temat ryzyka złamań u tych chorych są jednak skąpe i niespójne, nie przeprowadzono dotychczas żadnych systematycznych badań poświęconych temu zagadnieniu. Wskazuje się na potencjalną przydatność badania TBS w ocenie ryzyka złamań u chorych na niedoczynność przytarczyc.</i></p> <p><i>Osteoporoza w endokrynopatiach — w chorobach przysadki, tarczycy, przytarczyc, kory nadnerczy oraz hipogonadyzmie — wymaga przede wszystkim zastosowania specjalistycznego przyczynowego leczenia endokrynologicznej choroby podstawowej, chociaż w wielu przypadkach nie wyklucza to potrzeby objawowego leczenia ukierunkowanego na ochronę układu kostnego (siła zalecenia: 9,0 ± 1,0 SD).</i></p> <p><i>Teryparatyd (rekombinowany ludzki PTH1-34) i abaloparatyd [zmodyfikowany peptyd 1-34 podobny do parathormonu (PTH) — w UE niezarejestrowany] to leki o działaniu anabolicznym zalecane w terapii osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz w osteoporozie zaawansowanej ze złamaniami, przy braku skuteczności innych leków. Teryparatyd został zarejestrowany także do leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami (GKS) (GIO, glucocorticoid-induced osteoporosis). Teryparatyd redukuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (ale nie złamań BKKU). Maksymalny czas podawania to 24 miesiące. Przed włączeniem leczenia wskazana jest kontrola stężenia wapnia, aktywności fosfatazy zasadowej, stężenia PTH i 25(OH)D (siła zalecenia: 8,7 ± 1,2 SD).</i></p> <p><i>Podawanie teryparatydu w II linii po lekach hamujących resorpcję może się wiązać z czasowym pobudzeniem obrotu kostnego, co wymaga okresowej kontynuacji leczenia lekiem antyresorpcyjnym wraz z teryparatydem. Przerwanie terapii teryparatydem powoduje zmniejszenie BMD w ciągu roku, choć redukcja ryzyka złamań utrzymuje się przez 1–2 lata. Stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu po teryparatydzie (terapia sekwencyjna) chroni przed resorpcją kości i może zwiększać BMD (siła zalecenia: 7,7 ± 1,1 SD).</i></p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> nie określono</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> nie określono</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>CIC 2022 (Kanada)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Endocrine Update, McMaster University i Western University</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Standardy postępowania w niedoczynności przytarczyc u dorosłych</p> <p><i>W niedoczynności przytarczyc często obserwuje się długotrwałe powikłania nerkowe i zwapnienia pozaszkieletowe, które można złagodzić poprzez zmniejszenie wydalania wapnia z moczem, stężenia fosforu w surowicy i stosowania produktów wapniowo-fosforanowych. (Jakość dowodów naukowych: bardzo niska)</i></p> <p><i>Utrata wapnia z moczem może być uzyskana za pomocą diety o niskiej zawartości soli i zastosowaniem: hydrochlorotiazydu, chlortalidonu lub indapamidu jeżeli są tolerowane. W przypadku powikłań nerkowych można również rozważyć rhPTH(1–84). (Jakość dowodów naukowych: niska)</i></p> <p><i>Niepowodzenie leczenia konwencjonalnego potwierdza się w przypadku nieprawidłowego stężenia wapnia w surowicy, obecności powikłań niedoczynności przytarczyc lub złej jakości życia. (Jakość dowodów naukowych: niska-umiarkowana)</i></p> <p><i>W leczeniu niedoczynności przytarczyc początkowo oceniano terapię zastępczą PTH cząsteczką PTH(1–34). Podskórne wstrzyknięcia PTH(1–34) dwa razy dziennie były związane z utrzymaniem średniego stężenia wapnia w moczu w zakresie normy, bez różnicy w porównaniu z kalcytriolem, natomiast podawanie dożylnie wiązało się z wyraźnym spadkiem średniego stężenia wapnia w moczu mieszczącego się w granicach normy, ze znaczną różnicą w porównaniu do kalcytriolu.</i></p> <p><i>Obecnie nie są dostępne żadne dane na temat potencjalnych długoterminowych korzyści terapii zastępczej rhPTH(1–84). FDA zatwierdziła rhPTH(1–84) z „ostrzeżeniem” ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka u szczurów leczonych dużymi dawkami PTH(1–34); jednakże nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania kostniakomięsaka u ludzi pomimo stosowania leku u ponad miliona osób.</i></p> <p><i>Wykazano, że terapia PTH w niedoczynności przytarczyc zmniejsza zapotrzebowanie na wapń i aktywne analogi witaminy D, a także zmniejsza stężenie fosforanów w surowicy, a w niektórych badaniach wykazano zmniejszenie wydalania wapnia z moczem, zaproponowano rozważenie terapii zastępczej PTH w następujących okolicznościach:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nieodpowiednia kontrola stężenia wapnia w surowicy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. doustne leki zawierające wapń lub witaminę D wymagane do kontroli stężenia wapnia w surowicy lub stężenie Ca przekraczające 2,5 g wapnia lub > 1,5 µg kalcytriolu dziennie,</p> <p>3. hiperkalciuria, kamienie nerkowe, wapnica nerkowa, ryzyko kamicy lub obniżony klirens kreatyniny lub eGFR (<60mL/min),</p> <p>4. hiperfosfatemia i/lub ilość produktu fosforanowo-wapniowego przekraczająca 55 mg²dL² (4,4mmol²L²).</p> <p>Substytucja PTH może być również przydatna u osób, u których odnotowano zaburzenia wchłaniania lub nie tolerują dużych dawek doustnych suplementów wapnia, a także u pacjentów ze złym <i>compliance</i>. Terapia zastępcza PTH może poprawić jakość życia; jednakże wpływ substytucji PTH na jakość życia wymaga dalszych badań.</p> <p>Terapię zastępczą rhPTH(1–84) można rozważyć, jeśli stężenie wapnia w surowicy jest słabo kontrolowane, wymagane są duże dawki wapnia lub aktywnej witaminy D, występują powikłania nerkowe, jakość życia jest zła lub występują zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego. (Jakość dowodów naukowych: niska).</p> <p>Terapię zastępczą rhPTH(1–84) można rozpocząć od dawki dobowej 50 µg, ściśle monitorując stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Dawkę rhPTH (1–84) można stopniowo zwiększać lub zmniejszać w zależności od wyników laboratoryjnych. Dawki wapnia i aktywnej witaminy D można zmniejszać w miarę stopniowego zwiększania dawki rhPTH (1–84). (Jakość danych naukowych: niska-umiarkowana).</p> <p>Jakość dowodów i siła rekomendacji zgodna z GRADE.</p> <p>Bardzo niski – rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu</p> <p>Niski – rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu</p> <p>Umiarkowany – autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego</p> <p>Wysoka – autorzy mają dużą pewność, że rzeczywisty efekt jest podobny do szacowanego efektu</p>
<p>ITS 2022 (międzynarodowe)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Niedoczynność przytarczyc: aktualizacja wytycznych International Task Force</p> <p>U pacjentów z przewlekłą hipoPT panel zaproponował leczenie wapniem i aktywnym analogiem witaminy D w celu podniesienia poziomu wapnia w surowicy do zakresu docelowego, tj. dolnej połowy prawidłowego zakresu referencyjnego lub tuż poniżej normalnego zakresu referencyjnego. W chwili obecnej nie jest jasne, jak najlepiej zbilansować dawki wapnia w porównaniu z dawkami aktywnego analogu witaminy D. Celem powinno być złagodzenie objawowej hipokalcemii przy jednoczesnym unikaniu hiperkalciurii oraz unikanie hiperkalciurii podczas zwiększania dawki wapnia i terapii aktywnymi analogami witaminy D, dążąc do uzyskania niskiego prawidłowego stężenia wapnia w surowicy.</p> <p>U pacjentów, których leczenie konwencjonalne nie zapewnia odpowiedniej kontroli choroby, należy rozważyć terapię zastępczą PTH. Uznaje się, że niewystarczającą kontrolę stwierdza się, gdy pomimo maksymalnego wysiłku w ramach leczenia konwencjonalnego występuje którykolwiek z poniższych objawów: objawowa hipokalcemia, hiperfosfatemia, niewydolność nerek, hiperkalciuria lub zła jakość życia.</p> <p>Osoby nieprzestrzegające zaleceń (z niskim <i>compliance</i>), z zaburzeniami wchłaniania lub nietolerujące dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D również mogą odnieść korzyść z terapii zastępczym PTH. Osoby wymagające przyjmowania dużych dawek konwencjonalnej terapii, takich jak suplementacja wapnia > 2 mg/dzień lub aktywną witaminą D > 2 mcg/dzień, mogą również odnieść korzyść z terapii PTH.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> nie określono</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> nie określono</p>
<p>Second International Workshop 2022¹¹ (międzynarodowe)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Strategie terapeutyczne i bezpieczeństwo terapii w niedoczynności przytarczyc</p> <p><u>Rekomendacje „GRADE”^{**}:</u></p> <p>U pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc panel sugeruje terapię konwencjonalną jako terapię pierwszego rzutu (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości).</p> <p>Uwagi: Gdy terapia konwencjonalna zostanie uznana za niezadowalającą, panel rozważa zastosowanie hormonu przytarczyc.</p> <p>Konwencjonalna terapia obejmuje doustne preparaty wapnia oraz aktywną postać witaminy D. U pacjentów z niskim stężeniem PTH po całkowitej tyreoidektomii (<10 pg/mL [1,05 pmol/L]), zaleca się leczenie 2-3 g wapnia pierwiastkowego dziennie i 0,5-1,5 µg kalcytriolu/dobę (w tabeli 4. w publikacji wymieniono stosowane leki bardziej szczegółowo: węglan wapnia lub cytrynian wapnia, witamina D3 - cholekalcyferol, witamina D2 - ergokalcyferol, kalcytriol, alfa-kalcydol i diuretyki tiazydowe).</p> <p><u>Rekomendacje „un-GRADE”^{**}:</u></p> <p>Zastosować leczenie wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy do zakresu docelowego, tj. dolnej połowy normalnego zakresu referencyjnego lub tuż poniżej</p>

¹¹ Wytyczne zostały również opisane w ramach publikacji: Khan, A.A., Guyatt, G., Ali, D.S., Bilezikian, J.P., Collins, M.T., Dandurand, K., Mannstadt, M., Murphy, D., M'Hiri, I., Rubin, M.R., Sanders, R., Shrayyef, M., Siggekow, H., Tabacco, G., Tay, Y.-K.D., Van Uum, S., Vokes, T., Winer, K.K., Yao, L. and Rejnmark, L. (2022), Management of Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res, 37: 2663-2677. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4716>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>normalnego zakresu referencyjnego. W chwili obecnej nie jest jasne, jak najlepiej zbilansować dawki wapnia w stosunku do dawek aktywnego analogu witaminy D.</p> <p>Złagodzić objawową hipokalcemię przy jednoczesnym unikaniu hiperkalciurii.</p> <p>Unikać hiperkalciurii podczas miareczkowania terapii wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, dążąc do niskich prawidłowych poziomów wapnia w osoczu.</p> <p>Unikać hiperfosfatemii. Członkowie panelu zalecają podawanie suplementów wapnia podczas posiłków, aby służyły one jako substancje wiążące fosforany, w razie potrzeby wdrażając dietę niskofosforanową u dorosłych oraz rozważnie stosując terapię aktywnym analogiem witaminy D.</p> <p>Należy rozważyć terapię zastępczą PTH u pacjentów, których leczenie konwencjonalne nie zapewnia odpowiedniej kontroli choroby. Za niewystarczającą kontrolę uważa się którykolwiek z poniższych objawów: (i) objawowa hipokalcemia, (ii) hiperfosfatemia, (iii) niewydolność nerek, (iv) hiperkalciuria lub (v) niska jakość życia. Osoby z niskim <i>compliance</i>, z zaburzeniami wchłaniania lub nietolerujące dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D oraz osoby wymagające stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej (tj. wapnia > 2 g/dobę lub aktywnej witaminy D > 2 µg/dobę) również mogą odnieść korzyść z terapii PTH.</p> <p><u>Informacje dodatkowe – terapia zastępcza PTH</u></p> <p>Terapia zastępcza rekombinowanym ludzkim PTH (1-84) [rhPTH (1-84)] została zatwierdzona przez agencje regulacyjne jako uzupełnienie terapii konwencjonalnej. Ponadto, efekty terapii PTH (1-34) w HypoPT w porównaniu z konwencjonalną terapią zostały zbadane w kilku badaniach populacji u dorosłych i dzieci. Syntetyczny PTH (1–34) skutecznie zwiększał stężenie wapnia w surowicy, zmniejszał wydalanie wapnia z moczem i zwiększał wydalanie fosforanów.</p> <p>Terapię PTH w postaci rhPTH (1–84) rozpoczyna się od dawki 50 µg na dobę, a dawkę zwiększa się o 25 µg co 4 tygodnie aż do dawki maksymalnej wynoszącej 100 µg na dobę. PTH (1–34) nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania w leczeniu HypoPT.</p> <p>* W wytycznych nie określono konkretnie siły rekomendacji i poziomu dowodów wg skali GRADE, natomiast rekomendacje pogrupowano na „GRADEd” (zdefiniowane zgodnie z metodyką GRADE) i „un-GRADEd” (zdefiniowane bez wykorzystania metodyki GRADE)</p>
<p>ATA 2018 (USA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Pooperacyjna niedoczynności przytarczyc: diagnostyka, zapobieganie i leczenie u dorosłych</p> <p><u>Postępowanie w progresywnej / ciężkiej niedoczynności przytarczyc</u></p> <p>W każdym typie niedoczynności przytarczyc (profilaktyka, niedoczynność przytarczyc w stopniu od łagodnego do umiarkowanego, postępująca lub symptomatyczna niedoczynność przytarczyc) zalecane jest stosowanie doustnego wapnia oraz kalcytriolu. W przypadku postępującej lub symptomatycznej dodatkowo stosuje się wapń dożylnie.</p> <p>Jeżeli pomimo zastosowania wszystkich powyższych środków kontrola wapnia jest nadal utrudniona, można rozważyć zastosowanie tiazydowych leków moczopędnych.</p> <p><u>Postępowanie długoterminowe</u></p> <p>Celem długoterminowego leczenia hipoPT jest utrzymanie stężenia wapnia w surowicy w zakresie bezobjawowym, uniknięcie znacznej hipokalcemii lub hiperkalcemii i związanych z nią powikłań oraz zachowania zdrowia kości. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów, należy utrzymywać poziom wapnia w surowicy w dolnym zakresie normy, a poziom fosforu nie powinien przekraczać górnego zakresu normy.</p> <p>W styczniu 2015 r. FDA zatwierdziła rekombinowany ludzki PTH (1–84) (rhPTH[1–84]) w leczeniu pacjentów z oporną na leczenie hipoPT. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka związanego z terapią rhPTH(1–84), lek ten mogą przepisywać wyłącznie certyfikowani świadczeniodawcy i wyłącznie certyfikowane apteki mogą je wydawać w ramach programu oceny ryzyka i strategii łagodzenia wymaganego przez FDA. Rekombinowany ludzki PTH 1–34 jest zatwierdzonym sposobem leczenia osteoporozy i obecnie jest badany jako lek, który może być stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi w pooperacyjnej hipoPT.</p> <p>U pacjentów z utrwaloną niedoczynnością przytarczyc można rozważyć zastosowanie rekombinowanych ludzkich analogów PTH.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> nie określono</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> nie określono</p>

ATA – American Thyroid Association; CIC – Canadian and International Consensus; EP – Endokrynologia Polska; hipoPT – niedoczynność przytarczyc; ITF – International Task Force; PTH – parathormon; rhPTH – rekombinowany ludzki hormon przytarczyc International Task Force

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających teryparatyd we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 12.09.2023 r. z użyciem słów kluczowych: teriparatide, Forsteo, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Forsteo w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe substancje czynne, stosowane w niedoczynności przytarczyc:

- w ramach refundacji aptecznej substancje czynne: colecalciferolum¹² i calcitriolum¹³ (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji)

Według opinii ekspertów: prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii; prof. dr. hab. n. med. Anhelli Syrenicza – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii oraz prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii aktualnie w Polsce w leczeniu niedoczynności przytarczyc stosuje się preparaty wapnia i aktywne analogi wit. D. Prof. dr. hab. n. med. Andrzej Lewiński wymienił dodatkowo tiazidy zaznaczając jednak, że stosuje się je pomocniczo. Prof. dr. hab. n. med. Anhelli Syrenicz jako opcje leczenia aktualnie stosowane wskazał również rekombinowany ludzki hormon przytarczyc rhPTH (1-34 / 1-84) zaznaczając, że odsetek pacjentów stosujących rhPTH może wynieść 1-2% oraz, że *w leczeniu ciężkiej niedoczynności pooperacyjnej przytarczyc stosowanie rhPTH jest leczeniem bezpiecznym.*

Prof. dr. hab. n. med. Andrzej Lewiński wskazuje, że *Forsteo – teryparatyd (1-34 PTH) jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy u osób dorosłych, a nie niedoczynności przytarczyc, dlatego nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu niedoczynności przytarczyc. W sytuacji ograniczonego dostępu lub braku 1-84 PTH (Natpar/Natpara), można choremu podać Forsteo, jednakże - uwzględniając relatywnie krótki okres półtrwania - należy mieć świadomość, że może pojawić się konieczność podawania leku w 2 lub 3 dawkach na dobę (...), nie powinien być systemowo refundowany w leczeniu niedoczynności przytarczyc, gdyż jest to lek do leczenia ciężkiej osteoporozy. Natomiast można założyć, że pojedynczy pacjenci mogą wymagać takiego leczenia i zasadne byłoby, gdyby mieli taką możliwość poprzez refundację tego leku (zgoda indywidualna).*

Według prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego *Forsteo (...) nie uzyskał jak dotąd rejestracji we wskazaniu niedoczynność przytarczyc nigdzie na świecie. Lek zarejestrowany jest do leczenia osteoporozy. Nie ma dostatecznej ilości danych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niedoczynności przytarczyc tym krótko działającym analogiem parathormonu. (...) Leczenie PTH (przypis analityka: tutaj ekspert odnosi się prawdopodobnie do stosowania PTH (1-84)) może być celowe u osób, u których niedoczynność przytarczyc jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej. Osoby z istotnymi wahaniami stężenia wapnia w surowicy, wymagające powtarzających się interwencji doraźnych lub hospitalizacji z powodu hipokalcemii lub hiperkalcemii, a także chorzy, u których występuje hiperfosfatemia, niewydolność nerek, znaczna hiperkalciuria, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa mogą odnieść istotne korzyści z terapii PTH. Terapia PTH może być również odpowiednia dla osób z patologiami przewodu pokarmowego i zaburzeniami wchłaniania oraz u osób z współwystępującą osteoporozą.*

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z oświadczeniem z 4 października 2022 r. podanym na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Natpar (rekombinowany ludzki hormon przytarczyc rhPTH (1-84)), firma Takeda podjęła decyzję o zaprzestaniu produkcji Napar/Natpara na całym świecie do końca 2024 r.

Wytyczne kliniczne wskazują, że terapia standardowa (tj.: terapia wapniem i aktywnym analogiem wit. D) jest rekomendowana jako pierwsza linia leczenia niedoczynności przytarczyc, natomiast w przypadku pacjentów, u których terapia ta nie przynosi korzyści klinicznych, należy wdrożyć leczenie zastępcze PTH tj.: terapię rekombinowanym ludzkim PTH.

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Forsteo nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie standardowe w postaci produktów wapniowych i analogów wit. D. Zatem za komparator dla teryparatydu należy uznać brak aktywnego leczenia.

¹² Juvit D3, we wskazaniach: profilaktyka niedoboru witaminy D i stanów wynikających z niedoboru (np. krzywica, osteomalacja) u osób dorosłych, młodzieży, dzieci, niemowląt i noworodków; eczenie wspomagające osteoporozy u osób dorosłych; profilaktyka niedoboru witaminy D u kobiet planujących ciążę, będących w ciąży i karmiących piersią

¹³ Detriol, we wskazaniach: 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 (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR)

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 11 i 18 września 2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast 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.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Teryparatyd PTH (1-34) w postaci roztworu do wstrzykiwań	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryparatydu w analizowanej populacji pacjentów.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.	Publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono jeden najaktualniejszy przegląd systematyczny badań RCT i prospektywnych z metaanalizą Puliani 2022.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Puliani 2022

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PTH (1-34) i PTH (1-84) w przywracaniu metabolizmu wapnia u pacjentów (dzieci i dorosłych) z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Systematyczny przegląd baz danych (EMBASE, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) wykonano w marcu 2021 r. Do przeglądu włączano badania RCT i otwarte badania prospektywne.

W wyniku przeglądu odnaleziono 25 badań, w których udział wzięło ogółem 588 pacjentów, w tym:

- 15 badań dotyczących PTH 1-34;
- 10 badań dotyczących PTH 1-84.

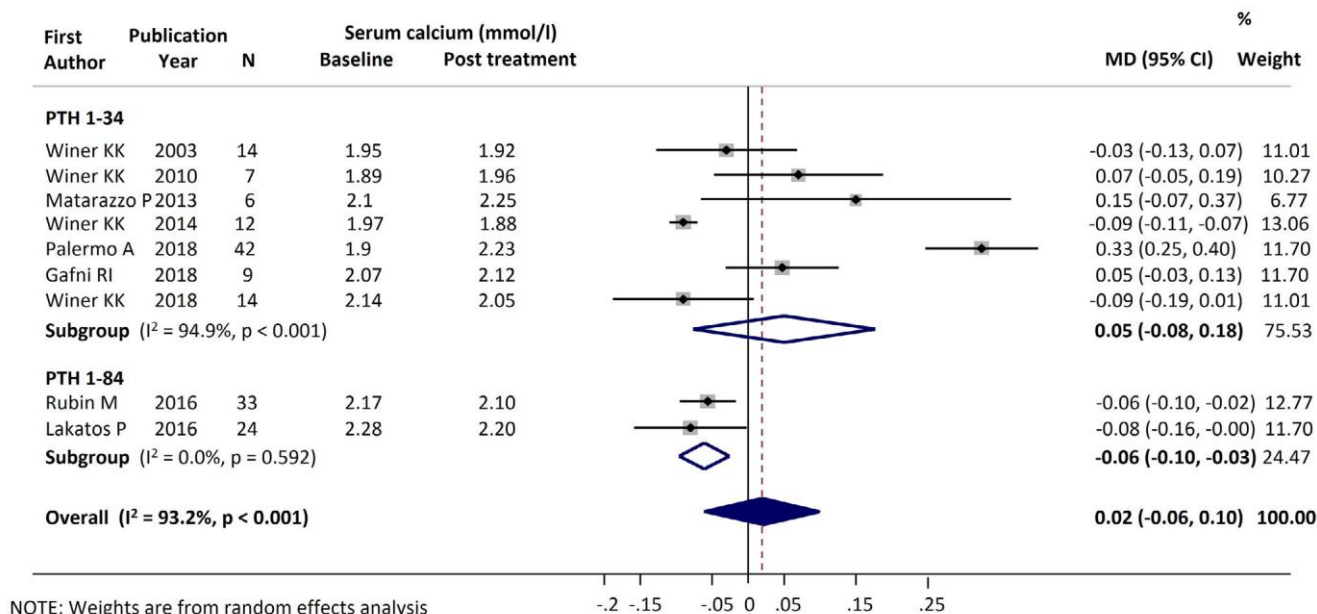
Dzienna dawka PTH (1-34) we włączonych do przeglądu badaniach wynosiła od 20 do 40 µg u dorosłych i od 0,4 do 1,2 µg/kg dziennie u dzieci. Wiek uczestników wynosił od 7 do 78 lat. Najczęstszą przyczyną niedoczynności przytarczyc była pooperacyjna niedoczynność przytarczyc (281/401 pacjentów, 70%), pozostałe przyczyny uwzględniały niedoczynność przytarczyc idiopatyczną, autoimmunologiczną (wielogruzołową) i uwarunkowaną genetycznie. Średni czas trwania choroby wahał się od 2,0 do 19 lat. W przeglądzie przeprowadzono analizy w podgrupach stratyfikowane ze względu na rodzaj stosowanego PTH w badaniach.

Ocena skuteczności

Ocenię skuteczności poddano parametry biochemiczne i jakość życia pacjentów.

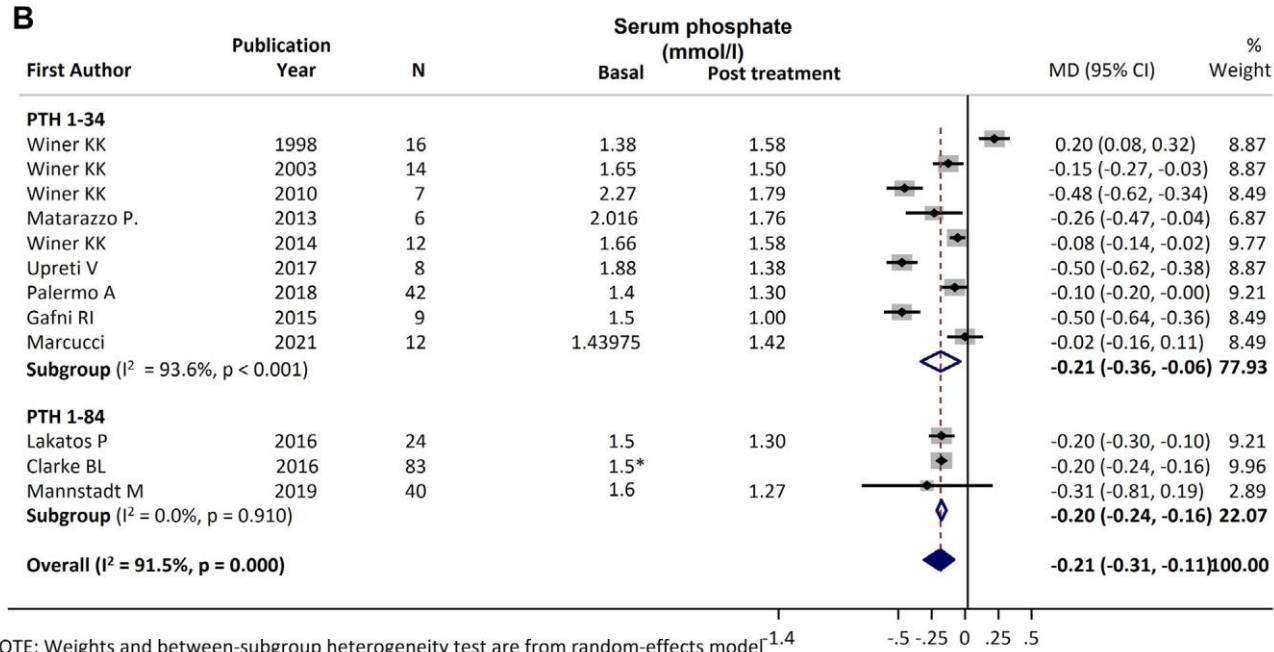
Metaanaliza wyników 7 badań w zakresie średniej zmiany stężenia wapnia w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej wykazała, że leczenie PTH (1-34) nie miało IS wpływu na poziom wapnia (MD (95% CI): 0,05 mmol/L (-0,08; 0,18)) $p=0,436$ (I^2 [heterogeniczność] = 95%); natomiast IS wpłynęło na obniżenie stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej (MD (95% CI): -0,21 mmol/l (-0,36; -0,06) $p=0,007$; I^2 [heterogeniczność] = 94%) (9 badań). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

A



NOTE: Weights are from random effects analysis

B

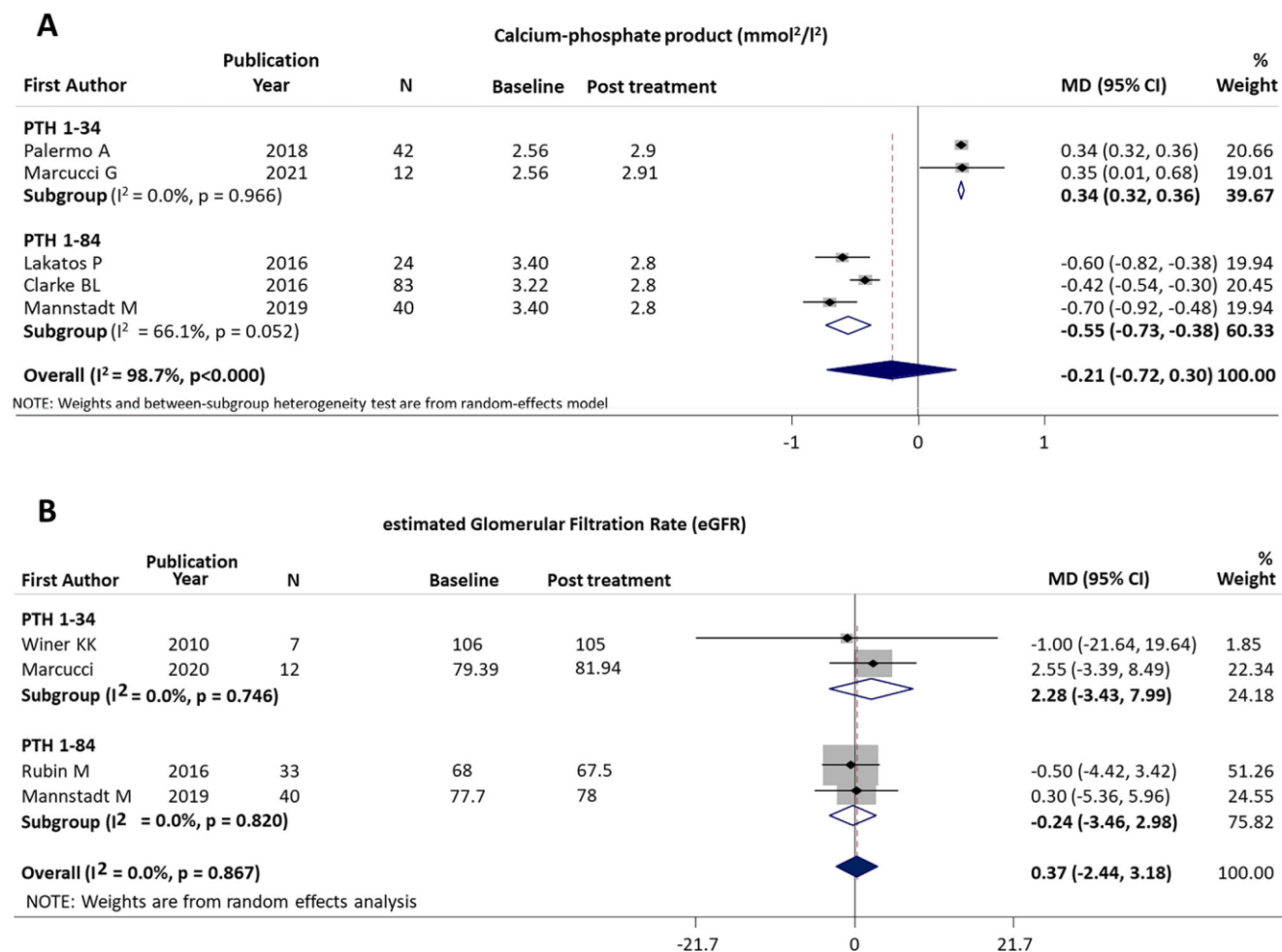


NOTE: Weights and between-subgroup heterogeneity test are from random-effects model

Rysunek 1. Wyniki metaanalizy dla porównania PTH (1-34) vs PTH (1-84) – wg Puliani 2022, średnia zmiana poziomu wapnia i fosforanów w surowicy.

W metaanalizie dwóch badań z wykorzystaniem PTH (1-34) wykazano niewielki, ale statystycznie istotny wzrost średniej zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości wyjściowych (MD (95% CI): 0,34 mmol²/l² (0,32; 0,36)), $p < 0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 0%). W przypadku wskaźnika eGFR obserwowana

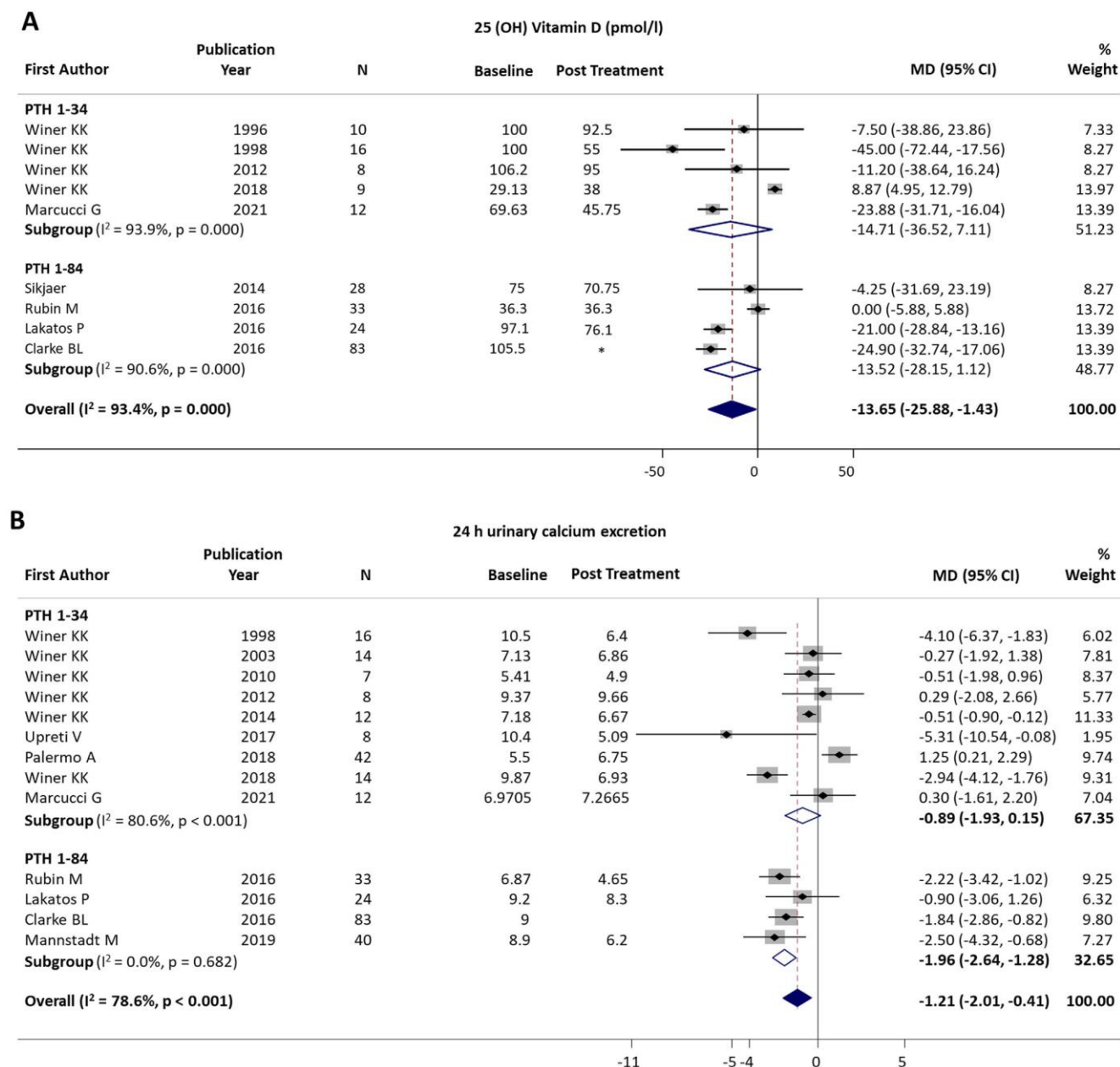
średnia zmiana była nieistotna statystycznie dla przeprowadzonej metaanalizy 2 badań dla PTH (1-34), $p = 0,884$; I^2 [heterogeniczność] = 0%). Szczegóły przedstawiono na **Rysunek 2**.



Rysunek 2. Wyniki metaanalizy dla porównania PTH (1-34) vs PTH (1-84) – wg Puliani 2022, średnia zmiana wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego i eGFR.

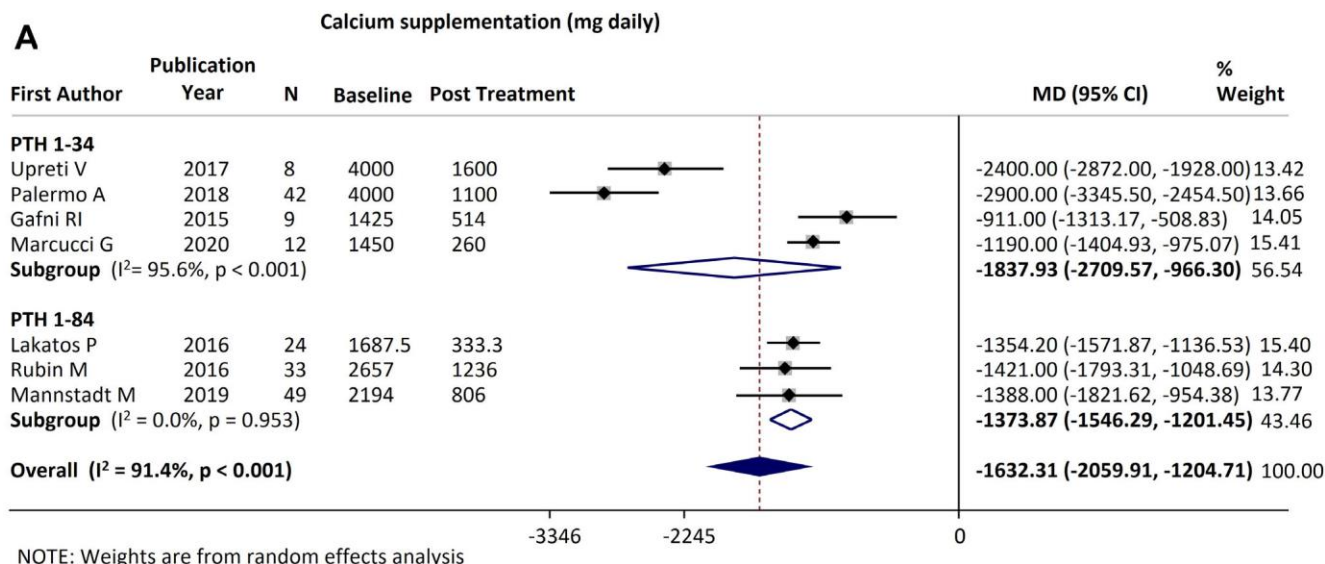
Metaanaliza 5 badań dla PTH (1-34) wykazała brak znamiennej statystycznie redukcji średniego stężenia 25(OH)D względem wartości wyjściowych ($p=0,186$; I^2 [heterogeniczność] = 94%). Z kolei w przypadku oceny wpływu PTH (1-34) na wydalanie wapnia z moczem (dobowa zbiórka moczu) nie odnotowano zmiany znamiennej statystycznie (MD (95% CI): $-0,89 \text{ mmol}/24\text{h}$ ($-1,93$; $0,15$) $p=0,093$; I^2 [heterogeniczność] = 81%) w porównaniu z baseline (metaanaliza 9 badań). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

W przypadku oceny średniej zmiany stężenia 1,25(OH)2D metaanaliza 4 badań dla PTH (1-34) wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy względem baseline (MD: $5,23 \text{ pmol}/\text{l}$ (95% CI: $-11,70$; $22,15$) $p=0,545$). Także ocena średniej zmiany stężenia wydalanych fosforanów z moczem wykazała brak różnicy istotnej statystycznie względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych PTH (1-34): MD: $0,66$ (95% CI: $-6,82$; $8,14$) $p = 0,862$; metaanaliza 3 badań.



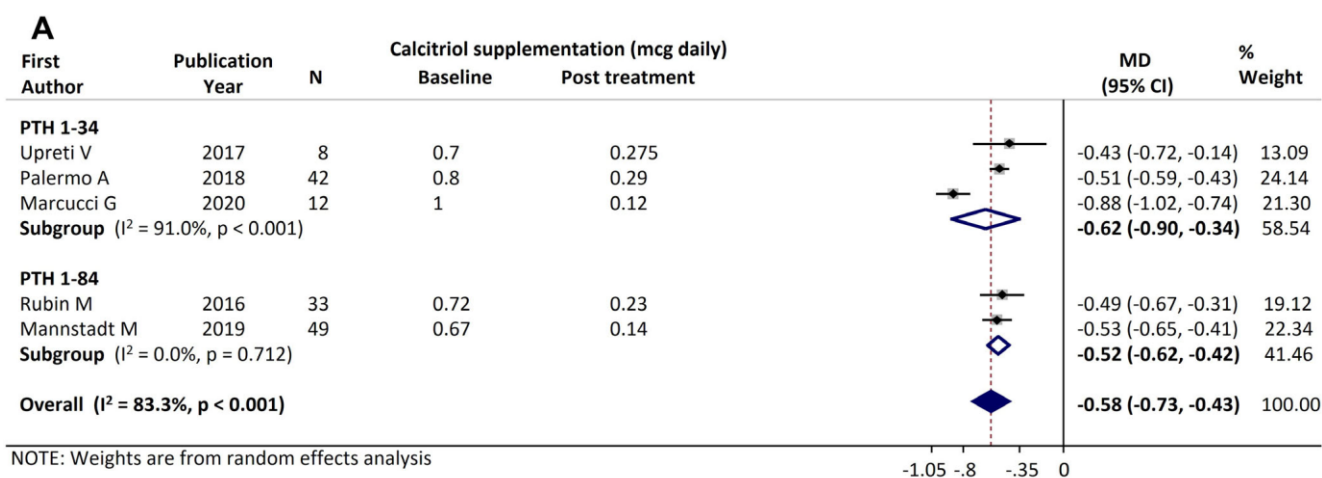
Rysunek 3. Wyniki metaanalizy dla porównania PTH (1-34) vs PTH (1-84) – wg Puliani 2022, średnia zmiana 25(OH)D i wapnia wydalanego z moczem.

W przypadku oceny zapotrzebowania na suplementację wapnia, metaanaliza 3 badań dla PTH (1-34) wykazała IS redukcję dziennej suplementacji wapnia: MD (95% CI): -1837,93 mg/dzień (-2709,57; -966, 30) $p < 0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 96%). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 4. Wyniki metaanalizy dla porównania PTH (1-34) vs PTH (1-84) – wg Puliani 2022, średnia zmiana suplementacji wapnia (mg/dzień)

Ocena średniej zmiany suplementacji aktywnej formy wit. D (kalcytriolu) przeprowadzona poprzez metaanalizę badań uwzględniających leczenie PTH (1-34) wykazała IS redukcję zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol: MD (95% CI): -0,62 mcg/dzień (-0,90; -0,34) $p < 0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 91%). Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej. Całkowite odstawienie suplementacji kalcytriolem na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 5 badań dla PTH (1-34) odnotowano u 96,2% pacjentów (95% CI: 89,3%; 99,2).



Rysunek 5. Wyniki metaanalizy dla porównania PTH (1-34) vs PTH (1-84) – wg Puliani 2022, średnia zmiana suplementacji kalcytriolu (mcg/dzień)

W przeglądzie ocenie poddano także gęstość mineralną kości (BMD). Dane dot. PTH (1-34) odnośnie gęstości mineralnej kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego/biodra/szyjki kości udowej dostępne były tylko w jednym badaniu, średnia zmiana BMD wyniosła odpowiednio w obrębie tych miejsc MD: 0,07 g/cm² (95% CI: -0,016; 0,56); MD: -0,04 g/cm² (95% CI: -0,12; 0,03) oraz MD: 0 g/cm² (95% CI: -0,039; 0,039).

Przeprowadzono także analizę w podgrupach porównując populację dzieci i osób dorosłych, dla wybranych ocenianych punktów końcowych¹⁴, dzieląc dostępne dane według grupy wiekowej włączonych pacjentów (dzieci i dorośli). Nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do średniej zmiany stężenia wapnia ($p = 0,335$), fosforanów ($p = 0,638$) ani wydalania wapnia z moczem ($p = 0,689$) pomiędzy populacją pediatryczną i osób dorosłych.

¹⁴ W przypadku pozostałych punktów końcowych dane były dostępne tylko dla jednej podgrupy lub były niewystarczające do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków

W ocenie autorów przeglądu istnieje różnica związana z wiekiem w wahaniach poziomu 25(OH)D: jedyne badanie PTH (1-34) obejmujące dzieci i młodzież wykazało wzrost poziomu 25(OH)D po leczeniu, podczas gdy w badaniach obejmujących dorosłych odnotowano spadek poziomu 25(OH)D po leczeniu.

Ocena jakości życia

W badaniach uwzględnionych w przeglądzie stosowano różne wersje kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, stąd w metaanalizie badań PTH (1-34 i PTH (1-84) uwzględniono jedno badanie dla PTH (1-34 i 2 badania dla PTH (1-84). Odnotowano IS poprawę zarówno w odniesieniu do PCS (komponenta fizyczna kwestionariusza, ang. physical component summary), jak i MCS (komponenta psychiczna, ang. mental component summary), wartość SMD wyniosła odpowiednio 2,21 (95% CI: 0,32; 4,11) $p = 0,022$ i 2,30 (95% CI: 0,33; 4,26) $p = 0,022$.

Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 236 pacjentów (67%) leczonych obiema formami PTH, większość z nich miała łagodny charakter i nie była związana z leczeniem PTH (1-34) (24/117 (20,5% (95% CI: 0,14%; 29%)).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały (niezwiązane z leczeniem): choroby zakaźne, bóle głowy, parestezje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, choroby nerek i hiperkalciuria. Do zdarzeń niepożądanych uznanych przez badaczy za związane z leczeniem należały: hiperkalcemia, nudności, zaparcia, bóle głowy, reakcje w miejscu podania i ból kości. Nie odnotowano wystąpienia kostniakomięsaka lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych obiema formami PTH.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 2,2% pacjentów leczonych PTH (1-34) (95% CI: 0,3%; 7,6%). Zdecydowaną większość SAE uznano za niezwiązaną z leczeniem PTH.

W ocenie autorów przeglądu terapia PTH (zarówno (1-34) jak i (1-84)) jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skutecznie normalizuje wydalanie fosforanów w surowicy i wapnia z moczem, a także umożliwia redukcję suplementacji wapnia i witaminy D oraz poprawia jakość życia.

Autorzy wskazali na ograniczenia przeprowadzonych metaanaliz, związane z małą liczbą badań i ich heterogenicznością, możliwość udziału tych samych pacjentów w różnych badaniach, różnice w projektach badań, danymi dot. ocenianych punktów końcowych, różną etiologią niedoczynności przytarczyc.

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Forsteo

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kamica moczowa

Nie przeprowadzano badań dotyczących stosowania FORSTEO u osób z czynną kamicą moczową. FORSTEO należy stosować ostrożnie u osób z czynną lub niedawno przebytą kamicą moczową, ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu tej choroby.

Niedociśnienie ortostatyczne

W krótko trwających badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego FORSTEO obserwowano pojedyncze przypadki przemijającego niedociśnienia ortostatycznego. Zazwyczaj niedociśnienie ortostatyczne występowało w ciągu 4 godzin po podaniu produktu i ustępowało samoistnie po kilku minutach lub godzinach. (...)

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

Stosowanie u młodych dorosłych

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u młodych dorosłych, w tym u kobiet w okresie przedmenopauzalnym są ograniczone. W tej populacji leczenie należy stosować tylko jeśli spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie stosowania produktu FORSTEO. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie FORSTEO.

Czas trwania leczenia

Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują na zwiększoną częstość występowania kostniakomięsaka podczas długotrwałego stosowania teryparatydu. Nie należy przekraczać zalecanego maksymalnego okresu leczenia, tj. 24 miesięcy, do czasu uzyskania nowych danych klinicznych. (...)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania produktu FORSTEO są nudności, bóle kończyn, bóle i zawroty głowy. (...)

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane były zgłaszane z częstością ≥ 1 % większą w porównaniu z placebo: zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), nudności, bóle kończyn, zawroty głowy, depresja, duszność.

9.4. Ograniczenia badań i analizy

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa teryparatydu (1-34) przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą badań Puliani 2022. W przeglądzie uwzględniono badania obejmujące zarówno populację pediatryczną, jak i osoby dorosłe, podczas gdy zlecenie MZ dotyczy osoby dorosłej. Należy też zauważyć, że pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wystąpiła u 70% pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w przeglądzie, natomiast etiologia niedoczynności przytarczyc u pozostałych pacjentów była inna.

Autorzy przeglądu wskazali na ograniczenia przeprowadzonych metaanaliz, związane z małą liczbą badań i ich heterogenicznością, możliwość udziału tych samych pacjentów w różnych badaniach, różnice w projektach badań, danymi dot. ocenianych punktów końcowych, różną etiologią niedoczynności przytarczyc, które mogą mieć przełożenie na uzyskane wyniki.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w przedmiotowym wskazaniu dla produktu leczniczego Forsteo zostało złożonych 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4, pozytywnie rozpatrzone, w latach 2020-2021 dla 1 pacjenta na łączną liczbę 21 ampułko-strzykawk (7 opakowań leku). Jedno opakowanie produktu Forsteo roztw. do wstrz. (20 µg/80 µl) zawiera 3 wstrzykiwacze po 3 ml. Cena jednego opakowania zgodnie z pismem MZ wynosi 9 517,22 zł - szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Forsteo do apteki, zawierająca marżę hurtową (raport z ZSMOPL ze stycznia 2023 r.)

Otrzymane dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Forsteo, roztw. do wstrz. (20 µg/80 µl) w latach 2020 – 2021

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Niedoczynność przytarczyc	1	4	7 (21 ampułko-strzykawk)	66 620,54	- produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol (Rocaltrol, Calcitriol-GRY, Alfacalcidol, Alpha D3); - Natpar

Do pisma zlecającego MZ załączono również informacje, że w ramach importu docelowego sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniu, tj. produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol (Rocaltrol, Calcitriol-GRY, Alfacalcidol, Alpha D3 oraz Natpar. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. produkty lecznicze, z wyjątkiem produktu Natpar, dla którego wydano 1 zgodę na sprowadzenie z zagranicy w maju 2020 r., ale nie wydano zgody na jego refundację.

W tabeli poniżej przedstawiono dane z bazy EURIPID

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Forsteo zrefundowane w procedurze importu docelowego.

Otrzymane opinie eksperckie wskazują, że produkt leczniczy Forsteo może być stosowany w ograniczonej populacji pacjentów, którzy wymagają takiego leczenia.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński i prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński nie określili, jaki odsetek pacjentów mógłby stosować lek Forsteo. Prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz wskazał, że „*Brak jest dokładnych danych wskazujących ilu pacjentów ma ciężką pooperacyjną niedoczynność przytarczyc z hipokalcemią nie poddającą się leczeniu typowemu (...) Wg mojej oceny to 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc.*” Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński wskazał, że liczba ta jest trudna do określenia. Jednocześnie wszyscy eksperci podkreślają, że populacja pacjentów stosująca Forsteo byłaby ograniczona.

Należy zauważyć, że od 2020 r. lek Forsteo był refundowany u 1 pacjenta, a oceniane wskazanie w przypadku produktu leczniczego Forsteo jest wskazaniem pozarejstryjnym. Ponadto wydano jedynie jedną zgodę (w maju 2020 r.) na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Natpar (nie wydano zgody na jego refundację). Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji wzrost populacji w przypadku stosowania leku Forsteo we wnioskowanym wskazaniu jest mało prawdopodobny.

Ze względu na powyższe, oszacowano koszty rocznej terapii lekiem Forsteo u jednego pacjenta, przy założeniu (na podstawie badań włączonych do przeglądu Puliani 2020 i ChPL Forsteo), że dzienna dawka teryparatydu wynosi 20 µg (1 raz na dobę). Jeden wstrzykiwacz produktu leczniczego Forsteo zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów każda (w 80 mikrolitrach), czyli w skali roku zostanie zużytych ok. 13 wstrzykiwaczy leku. Przyjęto upraszczająco, że koszt 1 wstrzykiwacza to koszt 1/3 opakowania leku Forsteo.

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Forsteo u jednego pacjenta, oszacowany w oparciu o cenę opakowania przekazanego przez MZ (dane za styczeń 2023 r.) wyniósł ok. 41 241 zł.

Tabela 9. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Forsteo na 1 pacjenta

Produkt leczniczy	Dawkowanie [mg/dzień]	Liczba opakowań*	Liczba dawek / opakowanie	Cena netto opakowania, zawierająca marżę hurtową [zł]	Roczny** koszt NFZ [zł]
Forsteo roztw. do wstrz. (20 µg/80 µl)	20	4,33	3*28 dawek po 20 m krogramów każda (w 80 mikrolitrach)	9 517,22 zł	41 241,30

* Przyjęto upraszczająco, że koszt 1 wstrzykiwacza to koszt 1/3 opakowania leku Forsteo

** Przyjęto, że rok ma 365 dni

Analitycy Agencji przeprowadzili również oszacowania, przy przyjęciu danych epidemiologicznych i opinii ekspertów, w celu zaadresowania niepewności związanej rozpowszechnieniem stosowania technologii w kolejnych latach.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E20) w 2021 r. wyniosła 5 125 osób. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków (APD Detriol). Prof. Anhelli Syrenicz wskazuje, że odsetek osób, u których mogłyby być stosowany produkt leczniczy Forsteo wynosi 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Przy przyjęciu powyższych założeń, szacowana wielkość populacji wyniosłaby ok. 38-77 pacjentów. Należy podkreślić, że jest to wariant maksymalny oszacowań, gdyż zarówno dane otrzymane wraz ze zleceniem dotyczące liczby wniosków a także opinie eksperckie wskazują, że lek mogą stosować pojedynczy pacjenci.

Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Forsteo dla 38-77 pacjentów wynosi odpowiednio od ok. 1 567 169 do 3 175 580 zł.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Forsteo, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Sugerują to dane MZ, zgodnie z którymi od początku 2020 r. złożono 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4, pozytywnie rozpatrzone, w latach 2020-2021 dla 1 pacjenta), oraz opinie ekspertów wskazujące na pojedynczych pacjentów.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 13.06.2023 r., znak PLD.45340.1211.2023.4.KB (data wpływu do AOTMiT: 13.06.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl**

we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.

Pismem MZ z dnia 11.09.2023 r. (PLD.45340.1211.2023.6.KB) przekazano, że zlecenie dotyczy osoby dorosłej z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc.

Produkt leczniczy Forsteo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm).

Oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym dla leku Forsteo. Wskazanie zarejestrowane produktu leczniczego Forsteo obejmuje stosowanie leku u osób dorosłych w leczeniu osteoporozy.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z MZ w Zintegrowanym Systemie Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL), dotychczas produkt leczniczy Forsteo był sprowadzany z Holandii lub Niemiec. Podmiotem odpowiedzialnym jest Eli Lilly Nederland B.V. Obecnie nie są sprowadzane inne produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w powyższym wskazaniu. W przeszłości sprowadzano produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol (Rocaltrol, Calcitriol-GRY, Alfacalcidol, Alpha D3), co zaprzestano ze względu na dostępność na polskim rynku produktów leczniczych Alfadiol oraz Detriol. Dotychczas wydano jedną zgodę (w maju 2020 r.) na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Natpar, natomiast nie wydano zgody na jego refundację. Zgodnie z oświadczeniem z 4 października 2022 r. podanym na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Natpar, firma Takeda podjęła decyzję o zaprzestaniu produkcji Napar/Natpara na całym świecie do końca 2024 r.

Problem zdrowotny

Wśród niedoczynności przytarczyc wyróżnia się następujące typy: pierwotną, wtórną i rzekomą. W pierwotnej niedoczynności przytarczyc do przyczyn niedoboru lub braku PTH należą: usunięcie przytarczyc lub ich niedokrwienie w wyniku tyreoidektomii, zniszczenie przytarczyc wskutek procesu autoimmunologicznego, wady wrodzone, choroby mitochondrialne, wydzielanie PTH o zmienionej strukturze, który nie wiąże się z receptorem, upośledzenie wydzielania PTH spowodowane hipo- albo hipermagnezemią, zasadowicą oddechową lub mutacją aktywującą receptora wapniowego.

Rozpoznanie opiera się na wynikach badań biochemicznych (hipokalcemia i hiperfosfatemia z małym lub nieoznaczalnym stężeniem PTH), którym mogą towarzyszyć objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego.

Przewlekła niedoczynność przytarczyc jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stąd brak wiarygodnych oszacowań epidemiologicznych. Szacuje się, że chorobowość związana z tą jednostką wynosi 6,4-37:100 000 osobo-lat, natomiast zapadalność 0,8-2,3:100 000 osobo-lat. Przyjmuje się, że pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi (tj.: ATS 2018, CIC 2022, ITS 2022 oraz SIW 2022) terapia standardowa (tj.: terapia wapniem i aktywnym analogiem wit. D) jest rekomendowana jako pierwsza linia leczenia niedoczynności przytarczyc. Powyższe wytyczne wskazują również, że w przypadku pacjentów, u których terapia ta nie przynosi korzyści klinicznych należy wdrożyć leczenie zastępcze PTH tj.: terapię rekombinowanym ludzkim PTH. Wytyczne wskazały, że korzyści z terapii PTH mogą odnieść również pacjenci z niskim *compliance*, z zaburzeniami wchłaniania lub nietolerujący dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D oraz osoby wymagające stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej. Jako opcje terapii zastępczej wytyczne CIC 2022, SIW 2022 wskazały rekombinowany ludzki PTH 1-84. Wytyczne ITS 2022, ATA 2018 rekomendują zastosowanie terapii zastępczej PTH u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc z niewystarczającą kontrolą choroby, nie określając jednak rodzaju analogu PTH.

Wytyczne kanadyjskie CIC 2022 oraz międzynarodowe SIW 2022 (brak rekomendacji – informacje dodatkowe) wskazują, że zastosowanie rekombinowanego ludzkiego PTH 1-34 w badaniach klinicznych łączyło się ze zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy, zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem i zwiększeniem wydalania fosforanów. Wytyczne SIW 2022 oraz ATA 2018 podkreśliły, że PTH 1-34 nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach refundacji aptecznej colecalciferolum i calcitrolum.

Według opinii ekspertów: prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii; prof. dr. hab. n. med. Anelli Syrenicza – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii oraz prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii aktualnie w Polsce w leczeniu niedoczynności przytarczyc stosuje się preparaty wapnia i aktywne analogi wit. D. Prof. dr. hab. n. med. Andrzej Lewiński wymienił dodatkowo tiazdydi zaznaczając jednak, że stosuje się je pomocniczo. Prof. dr. hab. n. med. Anelli Syrenicz jako opcje leczenia aktualnie stosowane wskazał również rekombinowany ludzki hormon przytarczyc rhPTH (1-34 / 1-84) zaznaczając, że odsetek pacjentów stosujących rhPTH może wynieść 1-2% oraz, że *w leczeniu ciężkiej niedoczynności pooperacyjnej przytarczyc stosowanie rhPTH jest leczeniem bezpiecznym.*

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Forsteo nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie standardowe, stosowane w pierwszej linii.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 12.09.2023 r. z użyciem słów kluczowych: teriparatide, Forsteo, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Forsteo we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa teriparatydu w leczeniu ciężkiej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego RCT i badań prospektywnych z metaanalizą Puliani 2022.

Metaanaliza wyników 7 badań w zakresie średniej zmiany stężenia wapnia w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych wykazała, że leczenie PTH (1-34) nie miało IS wpływu na poziom wapnia (MD (95% CI): 0,05 mmol/L (-0,08; 0,18)) $p=0,436$ (I^2 [heterogeniczność] = 95%); natomiast IS wpłynęło na obniżenie stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej (MD (95% CI): -0,21 mmol/l (-0,36; -0,06) $p=0,007$; I^2 [heterogeniczność] = 94%) (9 badań).

W metaanalizie dwóch badań z wykorzystaniem PTH (1-34) wykazano niewielki, ale statystycznie istotny wzrost średniej zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości wyjściowych (MD (95% CI): 0,34 mmol²/l² (0,32; 0,36)), $p < 0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 0%). W przypadku wskaźnika eGFR obserwowana średnia zmiana była nieistotna statystycznie dla przeprowadzonej metaanalizy 2 badań dla PTH (1-34), $p = 0,884$; I^2 [heterogeniczność] = 0%).

Metaanaliza 5 badań dla PTH (1-34) wykazała brak znamiennej statystycznie redukcji średniego stężenia 25(OH)D względem wartości wyjściowych ($p=0,186$; I^2 [heterogeniczność] = 94%). Z kolei w przypadku oceny wpływu PTH (1-34) na wydalanie wapnia z moczem (dobowa zbiórka moczu) nie odnotowano zmiany znamiennej statystycznie (MD (95% CI): -0,89 mmol/24h (-1,93; 0,15) $p=0,093$; I^2 [heterogeniczność] = 81%)) w porównaniu z baseline (metaanaliza 9 badań).

W przypadku oceny średniej zmiany stężenia 1,25(OH)2D metaanaliza 4 badań dla PTH (1-34) wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy względem baseline (MD: 5,23 pmol/l (95% CI: -11,70; 22,15), $p=0,545$). Także ocena średniej zmiany stężenia wydalanych fosforanów z moczem wykazała brak różnicy istotnej statystycznie względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych PTH (1-34): MD: 0,66 (95% CI: -6,82; 8,14) $p = 0,862$; metaanaliza 3 badań.

W przypadku oceny zapotrzebowania na suplementację wapnia, metaanaliza 3 badań dla PTH (1-34) wykazała IS redukcję dziennej suplementacji wapnia: MD (95% CI): -1837,93 mg/dzień (-2709,57; -966, 30) $p<0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 96%).

Ocena średniej zmiany suplementacji aktywnej formy wit. D (kalcytriolu) przeprowadzona poprzez metaanalizę badań uwzględniających leczenie PTH (1-34) wykazała IS redukcję zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol:

MD (95% CI): -0,62 mcg/dzień (-0,90; -0,34) $p < 0,001$; I^2 [heterogeniczność] = 91%). Całkowite odstawienie kalcytriolu na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 5 badań dla PTH (1-34) odnotowano u 96,2% pacjentów (95% CI: 89,3%; 99,2%).

Dane dot. PTH (1-34) odnośnie gęstości mineralnej kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego/biodra/szyjki kości udowej dostępne były tylko w jednym badaniu, średnia zmiana BMD wyniosła odpowiednio w obrębie tych miejsc MD: 0,07 g/cm² (95% CI: -0,016; 0,56); MD: -0,04 g/cm² (95% CI: -0,12; 0,03) oraz MD: 0 g/cm² (95% CI: -0,039; 0,039).

Przeprowadzono także analizę w podgrupach porównując populację dzieci i osób dorosłych, dla wybranych ocenianych punktów końcowych, dzieląc dostępne dane według grupy wiekowej włączonych pacjentów (dzieci i dorośli). Nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do średniej zmiany stężenia wapnia ($p=0,335$), fosforanów ($p=0,638$) ani wydalania wapnia z moczem ($p=0,689$) pomiędzy populacją pediatryczną i osób dorosłych.

W ocenie autorów przeglądu istnieje różnica związana z wiekiem w wahaniach poziomu 25(OH)D: jedyne badanie PTH (1-34) obejmujące dzieci i młodzież wykazało wzrost poziomu 25(OH)D po leczeniu, podczas gdy w badaniach obejmujących dorosłych odnotowano spadek poziomu 25(OH)D po leczeniu.

W badaniach uwzględnionych w przeglądzie stosowano różne wersje kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, stąd w metaanalizie badań PTH (1-34 i PTH (1-84) uwzględniono jedno badanie dla PTH (1-34 i 2 badania dla PTH (1-84). Odnotowano IS poprawę zarówno w odniesieniu do PCS (komponenta fizyczna kwestionariusza, ang. physical component summary), jak i MCS (komponenta psychiczna, ang. mental component summary), wartość SMD wyniosła odpowiednio 2,21 (95% CI: 0,32; 4,11) $p = 0,022$ i 2,30 (95% CI: 0,33; 4,26) $p = 0,022$.

Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 236 pacjentów (67%) leczonych obiema formami PTH, większość z nich miała łagodny charakter i nie była związana z leczeniem PTH (1-34) (24/117 (20,5% (95% CI: 0,14%; 29%)).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały (niezwiązane z leczeniem): choroby zakaźne, bóle głowy, parestezje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, choroby nerek i hiperkalciuria. Do zdarzeń niepożądanych uznanych przez badaczy za związane z leczeniem należały: hiperkalcemia, nudności, zaparcia, bóle głowy, reakcje w miejscu podania i ból kości. Nie odnotowano wystąpienia kostniakomięsaka lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych obiema formami PTH.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 2,2% pacjentów leczonych PTH (1-34) (95% CI: 0,3%; 7,6%). Zdecydowaną większość SAE uznano za niezwiązaną z leczeniem PTH.

W ocenie autorów przeglądu terapia PTH (zarówno (1-34) jak i (1-84)) jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skutecznie normalizuje wydalanie fosforanów w surowicy i wapnia z moczem, a także umożliwia redukcję suplementacji wapnia i witaminy D oraz poprawia jakość życia.

Autorzy wskazali na ograniczenia przeprowadzonych metaanaliz, związane z małą liczbą badań i ich heterogenicznością, możliwość udziału tych samych pacjentów w różnych badaniach, różnice w projektach badań, danymi dot. ocenianych punktów końcowych, różną etiologią niedoczynności przytarczyc.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Cena jednego opakowania produktu Forsteo, roztw. do wstrz. (20 µg/80 µl) zgodnie z pismem MZ wynosi 9 517,22 zł - szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Forsteo do apteki, zawierająca marżę hurtową (raport z ZSMOPL ze stycznia 2023 r.).

Otrzymane opinie eksperckie wskazują, że produkt leczniczy Forsteo może być stosowany w ograniczonej populacji pacjentów, którzy wymagają takiego leczenia. Oszacowany roczny koszt płatnika publicznego stosowania Forsteo u jednego pacjenta (w oparciu o cenę opakowania przekazanego przez MZ) wyniósł 41 241 zł.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E20) w 2021 r. wyniosła 5 125 osób. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków. Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz wskazuje, że odsetek osób, u których mógłby być stosowany produkt leczniczy Forsteo wynosi 1-2 pacjentów na 100 pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Przy przyjęciu powyższych założeń, szacowana wielkość populacji wyniosłaby ok. 38-77 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że jest to wariant maksymalny oszacowań, gdyż zarówno dane otrzymane wraz ze zleceniem dotyczące liczby wniosków a także opinie eksperckie wskazują, że leczenie może być prowadzone u pojedynczych pacjentów.

Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Forsteo u 38 – 77 pacjentów wynosi ok. 1 567 169 – 3 175 580 zł.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Forsteo, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Sugerują to dane MZ, zgodnie z którymi od początku 2020 r. złożono 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4, pozytywnie rozpatrzone, w latach 2020-2021 dla 1 pacjenta), oraz opinie ekspertów wskazujące na pojedynczych pacjentów.

Opinie ekspertów

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii wskazuje, że *Forsteo – teryparatyd (1-34 PTH) jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy u osób dorosłych, a nie niedoczynności przytarczyc, dlatego nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu niedoczynności przytarczyc. W sytuacji ograniczonego dostępu lub braku 1-84 PTH (Natpar/Natpara), można choremu podać Forsteo, jednakże - uwzględniając relatywnie krótki okres półtrwania - należy mieć świadomość, że może pojawić się konieczność podawania leku w 2 lub 3 dawkach na dobę (...), nie powinien być systemowo refundowany w leczeniu niedoczynności przytarczyc, gdyż jest to lek do leczenia ciężkiej osteoporozy. Natomiast można założyć, że pojedynczy pacjenci mogą wymagać takiego leczenia i zasadne byłoby, gdyby mieli taką możliwość poprzez refundację tego leku (zgoda indywidualna).*

Według prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii *Forsteo (...) nie uzyskał jak dotąd rejestracji we wskazaniu niedoczynność przytarczyc nigdzie na świecie. Lek zarejestrowany jest do leczenia osteoporozy. Nie ma dostatecznej ilości danych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niedoczynności przytarczyc tym krótko działającym analogiem parathormonu. (...) Leczenie PTH może być celowe u osób, u których niedoczynność przytarczyc jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej. Osoby z istotnymi wahaniami stężenia wapnia w surowicy, wymagające powtarzających się interwencji doraźnych lub hospitalizacji z powodu hipokalcemii lub hiperkalcemii, a także chorzy, u których występuje hiperfosfatemia, niewydolność nerek, znaczna hiperkalciuria, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa mogą odnieść istotne korzyści z terapii PTH. Terapia PTH może być również odpowiednia dla osób z patologiami przewodu pokarmowego i zaburzeniami wchłaniania oraz u osób z współwystępującą osteoporozą, jednocześnie zaznacza także, że nie ma dostatecznej ilości danych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niedoczynności przytarczyc tym krótko działającym analogiem parathormonu.*

Z kolei prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii uważa, że *Forsteo mógłby być stosowany w: w ciężkiej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc u ok. 1-2% pacjentów) nie poddającej się rutynowemu leczeniu.*

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński wskazał ponadto, że *leczenie PTH (przypis analityka: prawdopodobnie tutaj ekspert odnosi się do stosowania PTH (1-84)) może być celowe u osób, u których niedoczynność przytarczyc jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej. Osoby z istotnymi wahaniami stężenia wapnia w surowicy, wymagające powtarzających się interwencji doraźnych lub hospitalizacji z powodu hipokalcemii lub hiperkalcemii, a także chorzy, u których występuje hiperfosfatemia, niewydolność nerek, znaczna hiperkalciuria, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa mogą odnieść istotne korzyści z terapii PTH. Terapia PTH może być również odpowiednia dla osób z patologiami przewodu pokarmowego i zaburzeniami wchłaniania oraz u osób z współwystępującą osteoporozą.*

12. Źródła

Badania wtórne	
Puliani 2022	G. Puliani et al., Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , Vol. 37, No. 7, July 2022, pp 1233–1250 https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.4566
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ATS 2018	Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, Snyder SK, Stack BC Jr, Sunwoo JB, Wang MB. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. <i>Thyroid</i> . 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29848235.
CIC 2022	Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, Marcocci C, Rejnmark L, Rizzoli R, Shrayyef MZ, Thakker R, Yildiz BO, Clarke B. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2019 Mar;180(3):P1-P22. doi: 10.1530/EJE-18-0609. PMID: 30540559; PMCID: PMC6365672.
EP 2023	Głuszko P. et. al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022, <i>Endokrynologia Polska</i> , Tom 74; Suplement A, ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306
ITS 2022	Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force. <i>Arch Endocrinol Metab</i> . 2022 Nov 11;66(5):604-610. doi: 10.20945/2359-3997000000549. PMID: 36382749; PMCID: PMC10118814.
Second International Workshop 2022	Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, Rejnmark L, Shoback DM, Potts JT, Guyatt GH, Mannstadt M. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. <i>J Bone Miner Res</i> . 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36054621.
Pozostałe publikacje	
AWA Detriol	Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Detriol (kalcytriol) Nr: OT.423.0.1.2023
ChPL Forsteo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forsteo https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo
ChPL Natpar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Natpar https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar
Franek 2023	mp.pl, E. Franek https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1 .

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.09.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	teriparatide	3355
2	hypoparathyroidism	10732
3	#1 and #2	93

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	forsteo.af.	305
2	teriparatide.af.	4536
3	exp teriparatide/	9105
4	teriparatide.mp. or exp "parathyroid hormone[1-34]"/	9442
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	9445
6	exp hypoparathyroidism/ or Hypoparathyroidism.mp.	15691
7	Hypoparathyroidism.af.	9737
8	6 OR 7	15692
9	5 AND 8	319
7	limit 9 to (human and english language and "remove medline records")	131

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(teriparatide)	887
2	Forsteo	56
3	#1 OR #2	893
4	(hypoparathyroidism):ti,ab,kw	400
5	MESH descriptor: [Hypoparathyroidism] explode all trees	166
6	#4 OR #5	414
	#3 AND #6	15