YORVIPATH® (PALOPEGTERYPARATYD) JAKO TERAPIA ZASTĘPCZA PARATHORMONEM (PTH) WSKAZANA DO LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

[redacted]

Kraków, styczeń 2026

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[redacted]		
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ER-KİM İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM ŞİRKETİ at Akat Mah. Ebulula Mardin Cad. Maya Meridien Iş Mer. No:16/25 Beşiktaş/İstanbul Turcja		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ 5

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU 7

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY 8

STRESZCZENIE 9

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 23

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 23

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 23

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 24

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 25

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 27

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA 29

2.6. SELEKCJA INFORMACJI 29

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 30

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 33

2.9. SYNTEZA DANYCH 34

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO 36

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 41

4.1. WSTĘP 41

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 42

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC 44

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA 45

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC 89

6. WYNIKI I WNIOSKI Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA PALOPEGTERYPARATYDU 107

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU 110

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU 111

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE 112

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 112

9. DYSKUSJA 114

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ 125

11. WNIOSKI KOŃCOWE 128

12. BIBLIOGRAFIA 130

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW 139

14. ANEKS 145

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 145

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ 152

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO 152

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH 153
14.5. WYNIKI I WNIOSKI Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA PALOPEGTERYPARATYDU 172
14.6. BADANIA W TOKU 186
14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU 193
14.8. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 200
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) 204
14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERAMI NICE 205
14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 205
14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 211
14.13. TABELE POMOCNICZE 213
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” 219
14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU 222

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Wyjaśnienie
25(OH)D	25-hydroksywitamina D
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANCOVA	ang. *Analysis of covariance*; Analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS-1	ang. *autoimmune polyendocrine syndrome type 1*; Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BMD	ang. *bone mineral density*; Gęstość mineralna kości
BMI	ang. *body mass index;* Wskaźnik masy ciała
BTM	ang. *Bone turnover markers*; Markery obrotu kostnego
CaSR	ang. *calcium-sensing receptor*; Receptor wapniowy
CENTRAL	ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials;* Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGI-S	ang. *Clinical Global Impression of Severity;* Globalne wrażenie ciężkości objawów choroby
CI	ang. *Confidence interval;* Przedział ufności
CTX	ang. *C terminal telopeptide of type I collagen*; C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I
EBM	ang. *Evidence based medicine;* Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate;* Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. *European Medicines Agency;* Europejska Agencja Leków
EMBASE	ang. *Excerpta Medica Database;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. *European Public Assessment Report;* Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. *Food and Drug Administration;* Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HPES-Symptom	ang. *Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom;* Kwestionariusz oceny skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc
HR	ang. *Hazard ratio;* Ryzyko względne
HTA	ang. *Health Technology Assessment;* Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision;* Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
INAHTA	ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment;*

Akronim	Wyjaśnienie
	Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	Rozstęp miedzykwartylowy
ITT	ang. *Intent-to-treat;* Analiza wyników badania w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LSM	ang. *Least Squares Mean;* Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. Least Squares Mean Difference; Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MEDLINE	ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. *Medical Subject Headings;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MDRD	ang. *Modified Diet in Renal Disease;* Zmodyfikowana dieta w chorobie nerek
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence;* Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NNH	ang. *Number Needed to Harm;* Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. *Number Needed to Treat;* Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale;* Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. *Peto Odds Ratio;* Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
P1NP	ang. *Procollagen type 1 N-terminal propeptide;* N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
PaTHway	Akronim badania III fazy w którym oceniano efektywność kliniczną palopegteryparatydu względem placebo, w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc
PaTH Forward	Akronim badania II fazy w którym oceniano efektywność kliniczną palopegteryparatydu względem placebo, w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc
PGIC	ang. *Patient Global Impression of Change;* Globalne wrażenie zmiany u pacjenta
PGIS	ang. *Patient Global Impression of Severity;* Ogólny wskaźnik nasilenia objawów u pacjenta
PICO	ang. *Population, intervention, comparison, outcome;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PICOS	ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;* Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PTH	Parathormon
PTH(1-34)	Peptyd zbudowany z 34 reszt aminokwasowych (teryparatyd), biologicznie aktywny N-końcowy fragment PTH
PTH(1-84)	Peptyd zbudowany z 84 reszt aminokwasowych, odpowiadający naturalnie wydzielanemu przez przytarczyce PTH
RB	ang. *Relative Benefit;*

Akronim	Wyjaśnienie
	Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
rhPTH	Rekombinowany parathormon
RR	ang. *Relative Risk;* Ryzyko względne
SD	ang. *Standard Deviation;* Odchylenie standardowe
SE	ang. *Standard error;* Błąd standardowy
SF-36	ang. *36-Item Short Form Health Survey*; Kwestionariusz SF-36 wykorzystywany do oceny jakości życia
TEAE	ang. *Treatment emergent adverse events;* Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TransCon PTH	Palopegteryparatyd - PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. *World Health Organization;* Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. *Weighted Mean Difference;* Średnia ważona różnic

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [139]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w rozumieniu art. 2 pkt 21 ustawy, lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

Przewlekła niewydolność przytarczyc jest chorobą, która wynika z braku lub niedoborów parathormonu w organizmie. Stosowana jako leczenie z wyboru terapia konwencjonalna (suplementacja wapniem i hydroksylowaną pochodną witaminy D) nie zapobiega powikłaniom choroby, a nawet może je nasilać, jeżeli stosowana jest w wysokich dawkach. U pacjentów z niewydolnością nerek występuje podwyższone ryzyko kamicy nerkowej/ nefrokalcynozy, niewydolności nerek, depresji, zaćmy, choroby niedokrwiennej serca oraz infekcji; pomimo stosowania terapii konwencjonalnej pacjenci doświadczają obniżonej jakości życia.

Jedyną terapią, która wpływa na przyczynę choroby jest stosowanie terapii parathormonem (PTH). Na chwilę obecną w Polsce zarejestrowany w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc i dostępny w sprzedaży jest jeden preparat rekombinowanego PTH - palopegteryparatyd. Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik TransCon; podawany podskórnie uwalnia PTH(1-34) - biologicznie aktywny N-końcowy fragment, który ma podobne powinowactwo i aktywuje receptor dla PTH1R w ten sam sposób jak endogenny parathormon. W warunkach fizjologicznych PTH(1-34) jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą 24-godzinną ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH, w przeciwieństwie do innych preparatów zawierających PTH.

Wyniki dwóch zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (w badaniu III fazy u 82% uczestników choroba była niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej) potwierdzają, że leczenie palopegteryparatydem pozwala uniezależnić od stosowania leczenia konwencjonalnego zdecydowaną większość pacjentów, przy zachowaniu prawidłowego stężenia wapnia w surowicy. Leczenie palopegteryparatydem powoduje również znaczące zmniejszenie obciążenia terapią pacjentów, jak również poprawę jakości życia oraz zmniejszenie objawów i wpływu choroby na pacjenta, która jest istotna klinicznie i pozwala chorym na osiągniecie wartości jakości życia na poziomie podobnym do przeciętnej populacji bez niedoczynności przytarczyc. Przywrócenie w organizmie fizjologicznego poziomu parathormonu prowadzi również do normalizacji obrotu kostnego i w efekcie prawidłowej przebudowy kości oraz poprawy funkcji nerek. Wyniki badań jednoramiennych, w tym z rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzają skuteczność palopegteryparatydu w leczeniu rozpatrywanego wskazania.

Stosowane leczenie charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym ze stosowaniem placebo, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są reakcje w miejscu podania.

Podsumowując, palopegteryparatyd stanowi jedyną alternatywną opcję terapeutyczną wobec pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, która jest niewystarczająco kontrolowana podczas stosowanego leczenia konwencjonalnego. Wprowadzenie terapii zastępczej palopegteryparatydem nie tylko zapewnia długotrwałe wyrównanie parametrów biochemicznych, ale również wpływa korzystnie na punkty końcowe, na które leczenie konwencjonalne nie wywołuje wpływu (poprawa jakości życia, normalizacja metabolizmu kostnego co zmniejsza potencjalne ryzyko złamań, poprawa funkcji nerek co zmniejsza ryzyko niewydolności nerek). Niezaspokojone potrzeby niewielkiej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, których choroba nie jest kontrolowana przez leczenie z wyboru, mogą zostać osiągnięte w wyniku wprowadzenia do terapii palopegteryparatydu.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath® roztwór do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml) stosowanego jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Yorvipath® (produkt leczniczy Yorvipath® roztwór do wstrzykiwań), w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)" [137].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszej analizy klinicznej obejmuje:
(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [137]);
(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) jako leku początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Yorvipath® [46]; zastosowanie palopegteryparatydu będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej;
(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi brak aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D).

W leczeniu z wyboru pacjentów z niewydolnością przytarczyc stosowana jest terapia konwencjonalna oparta o preparaty wapnia i hydroksylowane pochodne witaminy D. Wobec chorych, u których leczenie konwencjonalne nie pozwala na skuteczną kontrolę choroby, wytyczne praktyki klinicznej (w tym zalecenia międzynarodowej grupy ekspertów zajmującej się leczeniem niedoczynności przytarczyc) rekomendują stosowanie rhPTH (rekombinowanego parathormonu)[145], [146]-[148], [149], [150]. Na chwilę obecną, w Polsce jedynym preparatem dostępnym w sprzedaży i posiadającym zarejestrowane wskazanie w Unii Europejskiej w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc jest palopegteryparatyd. Z tego powodu inne preparaty rhPTH [teryparatyd; PTH(1-34) nie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu [174] i PTH(1-84) którego produkcja została zakończona w grudniu 2024 roku [24]] nie były rozpatrywane jako komparatory. W związku z powyższym najbardziej uzasadnionym podejściem był wybór braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do leczenia konwencjonalnego; jest to zgodne z opracowaniem analitycznym AOTMiT [177]. Należy zaznaczyć, że wprowadzenie do terapii konwencjonalnej palopegteryparatydu będzie prowadzić do modyfikacji stosowanej terapii konwencjonalnej.

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

Metody

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [140];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [135], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [138] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [139];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 365 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne o akronimie PaTHway [1]-[17], [56],
- randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne o akronimie PaTH Forward [18]-[41], [56],
- 3 badania jednoramienne: PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44], Siggelkow i wsp. 2025 [45];
- 6 opracowań wtórnych [50], [51], [52], [53], [54], [55],
- 2 badania nieopublikowane NCT05387070 [57], NCT07299838 (PaTHreal) [58], NCT07081997 (PaTHway60) [59].

WYNIKI

EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA

Zidentyfikowano randomizowane badanie III fazy z podwójnym maskowaniem o akronimie PaTHway [1]-[17] oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu w zindywidualizowanej dawce (wyjściowa dawka wynosiła 18 µg/dobę), początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w porównaniu do placebo dodanego do leczenia konwencjonalnego, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. U 82% uczestników choroba nie była prawidłowo kontrolowana podczas leczenia konwencjonalnego, co definiowano jako: stosowanie wysokich dawek terapii konwencjonalnej, poważne objawy choroby - w tym znacznie obniżona jakość życia, schorzenia nerek. Faza zamaskowana badania trwała 26 tygodni, po tym czasie wszyscy chorzy mogli otrzymywać terapię zastępczą z wykorzystaniem palopegteryparatydu w fazie otwartej.

Efektywność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca - analizy *post-hoc* [56]

Poniżej przedstawiony subanalizy przeprowadzone w grupie 82% uczestników badania o akronimie PaTHway [1]-[17], u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby.

Główny, złożony punkt końcowy definiowano jako: odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51 n/N (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=16 n/N (%)*	RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu	39/51 (76,5)	0/16 (0)	Peto OR=22,12 [7,15; 68,5]	**<0,0001***
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli:				
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy	40/51 (78,4)	8/16 (50)	1,57 [1,04; 2,84]	**<0,05****
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	50/51 (98)	3/16 (18,8)	5,23 [2,28; 14,88]	**<0,05****
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	47/51 (92,2)	0/16 (0)	Peto OR = 76,35 [22,58; 258,11]	**<0,05****
Brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni	47/51 (92,2)	10/16 (62,5)	1,47 [1,10; 2,40]	**<0,05****

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w porównaniu do placebo. Wyniki badania wskazują, że stosowane leczenie palopegteryparatydem przez okres 26 tygodni pozwoliło na odstawienie terapii konwencjonalnej u ponad 90% chorych, przy zachowaniu prawidłowego poziomu wapnia w surowicy u prawie 80% pacjentów [56]. W fazie otwartej, w której wszyscy chorzy otrzymywali palopegteryparatyd, w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek na początku badania (wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²), odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu badania wykazano u 78,9% pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd od 52 tygodni i u 50% chorych otrzymujących palopegteryparatyd od 26 tygodni, a wszyscy chorzy w tym okresie czasu uniezależnili się od terapii konwencjonalnej [4]

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca - punkty końcowe raportowane przez pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza HPES i SF-36 [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, średnia±SE*	Grupa kontrolna, placebo^, średnia±SE*	Różnica między średnimi w grupach [95% CI]*	Wartość p*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-impact*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-17,9±3,3 N=49	-5,3±4,9 N=15	-12,6 [-22,2; -3,1]	**0,0117**
Domena funkcjonowania fizycznego	-18,1±3,5 N=49	-5,4±5,2 N=15	-12,7 [-22,8; -2,6]	**0,0143**
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-21,8±3,0 N=49	-8,1±4,5 N=15	-13,6 [-22,4; -4,8]	**0,0029**
Domena poznawcza	-19,7±3,2 N=49	-7,7±4,9 N=15	-12,0 [-21,4; -2,6]	**0,0129**
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Podskala funkcjonowania fizycznego	5,5±1,2 N=49	2,8±1,8 N=15	2,8 [-0,8; 6,3]	0,1241

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; HPES - kwestionariusz oceny w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SE - błąd standardowy; SF-36 - kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia.

Przedstawione wyniki wskazują, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc niewystarczająco kontrolowaną za pomocą leczenia konwencjonalnego, wprowadzenie terapii palopegteryparatydem prowadzi do znamiennej statystycznie względem placebo poprawy (obniżenie wyniku w skali HPES względem wartości wyjściowej) doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, zarówno w podskali objawów jak i wpływu choroby. Stosowane leczenie prowadziło również do poprawy funkcjonowania fizycznego ocenianego z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 (wzrost wartości wyniku względem wartości wyjściowej), jednak różnica względem grupy kontrolnej nie osiągnęła istotności statystycznej [56].

Ocena czynności nerek i metabolizmu kostnego

W wyniku wprowadzonego 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem nastąpił wzrost stężenia P1NP (N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I), będącego markerem kościotworzenia, jak również CTX (C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha kolagenu typu I), wskazując na przywrócenie fizjologicznego metabolizmu kostnego w wyniku wprowadzonej terapii zastępczej PTH. Raportowano również poprawę funkcji nerek, ocenianą na podstawie wzrostu wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) względem wartości wyjściowej [56].

Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca - analizy *post-hoc* [56]

W subpopulacji chorych, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do jakiegokolwiek analizowanego punktu końcowego z

zakresu bezpieczeństwa. Jednocześnie w tej grupie chorych wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem przez okres 26 tygodni prowadziło do istotnego statystycznie względem placebo zwiększenia odsetka pacjentów, u których wydalanie wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu utrzymywało się w prawidłowym zakresie [56].

Efektywność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca - wyniki w populacji ogólnej

Poniżej przedstawiony prospektywne analizy przeprowadzone w całej populacji uczestników badania o akronimie PaTHway [1]-[17], co oznacza, że tylko u 18% pacjentów stosowana terapii konwencjonalna była wystarczająca do kontroli choroby.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - populacja ogólna włączona do badania o akronimie PaTHway [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n/N (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n/N (%)*	RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu	48/61 (79)	1/21 (5)	16,52 [3,45; 93,34]	**<0,0001***
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli:				
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy	49/61 (80,3)	10/21 (47,6)	1,69 [1,15; 2,87]	**<0,05**
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	60/61 (98,4)	5/21 (23,8)	4,13 [2,18; 9,26]	**<0,05**
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	57/61 (93,4)	1/21 (4,8)	19,62 [4,11; 110,59]	**<0,05**
Brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni	57/61 (93,4)	12/21 (57,1)	1,64 [1,22; 2,57]	**<0,05**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB - korzyść względna.

Wyniki raportowane w populacji ogólnej były zbieżne z wynikami raportowanymi dla pacjentów, u których choroba była niewystarczająco kontrolowana z zastosowaniem leczenia konwencjonalnego, wykazano istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w porównaniu do placebo. Wprowadzenie palopegteryparatydu pozwoliło na odstawienie terapii konwencjonalnej u ponad 90% chorych, przy zachowaniu prawidłowego poziomu wapnia w surowicy u 80% pacjentów. U pacjentów leczonych palopegteryparatydem w porównaniu z placebo, w 26. tygodniu nastąpiło znamienne statystycznie zmniejszenie obciążenia terapią względem początku badania, chorzy w grupie badanej z początkowych 6,7 tabletek przyjmowali już średnio tylko 0,5.

Faza przedłużona: W fazie otwartej, w 52. tygodniu badania (19 uczestników leczonych palopegteryparatydem przez 26 tygodni i 59 uczestników leczonych palopegteryparatydem przez 52 tygodnie) odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 81% uczestników. Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia uzyskało 95% chorych, od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D 100% badanych, a prawidłowe stężenie wapnia w surowicy osiągnęło 86% leczonych [3]. W 104. tygodniu badania wartości te nie zmieniły się znacząco - odpowiednio 97%, 100% i 82% [8]. W 156. tygodniu 96% pacjentów było uniezależnionych od

stosowania aktywnego metabolitu witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia [10], [11], [13], [14]. Liczba przyjmowanych tabletek uległa dalszemu niewielkiemu zmniejszeniu w 52. tygodniu w grupie od początku przyjmującej palopegteryparatyd (średnia 0,26) i uległa znaczącej zmianie u chorych, którzy rozpoczęli terapię zastępczą w 26. tygodniu (z 5,4 do 0,5).

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - populacja ogólna włączona do badania o akronimie PaTHway [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 średnia±SD*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 średnia±SD*	WMD [95% CI]**	Wartość p
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-Impact*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-16,4±19,6 N=59	-2,9±21,8 N=19	-13,5 [-23,91; -3,09]	**0,0061***
Domena funkcjonowania fizycznego	-17,7±20,4 N=59	-5,3±21,5 N=19	-12,4 [-23,08; -1,72]	**0,0046***
Domena dobrostanu fizycznego	-14,2±19,4 N=54	-0,9±21,0 N=17	-13,3 [-24,08; -2,52]	**<0,05****
Domena życia społecznego i relacji	-13,5±20,8 N=59	-3,4±21,6 N=19	-10,1 [-20,95; 0,75]	>0,05**
Sumaryczny wynik w podskali wpływu choroby	-15,7±18,0 N=59	-3,9±19,0 N=19	-11,8 [-21,23; -2,37]	**<0,05****
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-19,3±17,9 N=59	-8,4±23,7 N=19	-10,9 [-20,95; -0,85]	**0,0038***
Domena poznawcza	-21,0±24,7 N=59	-7,4±14,2 N=19	-13,6 [-25,31; -1,89]	**0,0055***
Sumaryczny wynik w podskali objawów choroby	-20,2±19,5 N=59	-7,9±18,0 N=19	-12,3 [-22,30; -2,30]	**<0,05****

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). CI - przedział ufności; HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SD - odchylenie standardowe; WMD - średnia ważona różnic.

Wykazano istotną statystycznie poprawę zarówno w podskali wpływu choroby jak również podskali objawów choroby skali HPES (wynik sumaryczny, jak również wynik w kluczowych domenach, takich jak domena fizyczna, poznawcza, domena życia codziennego i dobrostanu fizycznego) w wyniku 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem w porównaniu z placebo. W badaniu oceniano również jakość życia chorych, z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, gdzie niższe wyniki są związane z większym obciążeniem chorobą, a wyższy wynik oznacza poprawę. W wyniku 26-tygodniowej terapii palopegteryparatydem jakość życia uległa znaczącej poprawie względem wartości początkowej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (wynik dla podskali funkcjonowania fizycznego: p = 0,0347) [1]. W ankiecie przeprowadzonej po zakończeniu fazy zamaskowanej w grupie 19 pacjentów, u chorych raportujących określone objawy choroby przed rozpoczęciem leczenia palopegteryparatydem, największą poprawę wykazano w zakresie: drgania mięśni (100%), braku energii (92,9%), uczucia zmęczenia (92,3%), słabości mięśni (92,9%), mrowienia bez drętwienia (84,6%), problemów ze snem (92,3%), skurczów mięśni (92,3%) mrowienia z drętwieniem (92,3%), spazmów mięśniowych (100%) i bólu (90,9%). U większości pacjentów poprawie uległy również objawy kognitywne: problemy ze znalezieniem słów (86,7%), problemy z koncentracją (93,3%), problemy z zapamiętywaniem (92,9%), problemy z jasnym myśleniem (85,7%) i problemy ze zrozumieniem informacji (83,3%). Efektów takich nie obserwowano w grupie placebo. Uczestniczy zostali również zapytani o wygodę stosowania preparatu zawierającego palopegteryparatyd. Z grupy 15

ankietowanych łatwość w podaniu leku raportowało 86,7% badanych, 73,3% stosowało lek w pojedynczym wstrzyknięciu, 33,3% raportowało mniejszą ilość stosowanych leków, a 20% szybkość w podaniu leku [7].

Faza przedłużona: U pacjentów leczonych palopegteryparatydem w fazie zamaskowanej, poprawa w skali HPES obserwowana po pierwszych 26 tygodniach terapii utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia. Natomiast w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie palopegteryparatydem w fazie otwartej, wyniki w skali HPES poprawiły się w krótkim czasie po wprowadzeniu terapii zastępczej, w sposób podobny do poprawy obserwowanej w grupie badanej w fazie maskowanej. Podobne zmiany obserwowano w przypadku oceny w skali SF-36, a poprawa obserwowana u pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd w fazie maskowanej utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia [3].

Ocena czynności nerek

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - populacja ogólna włączona do badania o akronimie PaTHway [4].

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, średnia±SD*	Grupa badana, placebo^, średnia±SD*	Średnia ±SE*	Wartość p*
Zmiana wartości eGFR w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej [ml/min/1,73 m²]	ogólna	7,9±10,4 p<0,0001** N=59	-1,9±8,6 p=0,3468** N=19	8,8±2,5	**0,0007**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	11,4±10,7 p=0,0002** N=19	0,1±6,0 p=0,9877** N=4	12,4±5,9	**0,0479**
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	6,3±10,0 p=0,0002** N=41	-2,4±9,3 p=0,3280** N=15	7,7±2,7	**0,0060**

*wartości podane w referencji; ** sparowany test t, testowanie czy zmiana >0; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe; SE - błąd standardowy.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - populacja ogólna włączona do badania o akronimie PaTHway [4].

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n**/N (%*)	Grupa badana, placebo^, n**/N (%*)	RB [95% CI]**	Wartość p**
Odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej o:					
≥ 5 ml/min/1,73 m²	ogólna	35/61 (57,4)	5/21 (23,8)	2,41 [1,21; 5,53]	**<0,05**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	14/19 (73,7)	1/4 (25)	2,95 [0,97; 16,37]	>0,05
≥ 10 ml/min/1,73 m²	ogólna	26/61 (42,6)	2/21 (9,5)	4,48 [1,40; 16,47]	**<0,05**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	9/19 (47,4)	0/4 (0)	Peto OR=6,70 [0,77; 58,15]	>0,05

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB - korzyść względna.

Bez względu na wyodrębnioną subpopulację, włączenie do terapii palopegteryparatydu prowadziło do znamiennego względem wartości wyjściowej wzrostu wartości eGFR (zmiana istotna statystycznie względem placebo), jednak największą poprawę obserwowano w grupie chorych z początkowymi zaburzeniami czynności nerek. Po 26. tygodniach terapii odsetek pacjentów z istotnym klinicznie (≥5 ml/min/1,73 m²) wzrostem wartości eGFR względem wartości wyjściowej wynosił 57% w populacji ogólnej i 74% w populacji z początkowymi zaburzeniami funkcji nerek [4].

Faza przedłużona: W fazie otwartej, w 52. tygodniu badania średnia zmiana wartości eGFR względem początku badania wynosiła 8,9 ml/min/1,73 m² w populacji ogólnej i ponad 11 ml/min/1,73 m² w populacji z początkowymi zaburzeniami funkcji nerek [4], [8]. W 104. tygodniu badania wartości te wynosiły odpowiednio 9,0 i 13,8 ml/min/1,73 m² [8], [56] a w 156. tygodniu badania wynosiły 8,8 ml/min/1,73 m² i 14,0 ml/min/1,73 m², wskazując na utrzymującą się poprawę, szczególnie widoczną u chorych z początkowo obniżonymi wartościami eGFR. Wzrost wartości eGFR o ≥5 ml/min/1,73 m² w 156. tygodniu badania wykazano u 59% chorych, a odsetek ten w 52. tygodniu był najwyższy w grupie chorych z początkowym eGFR<60 ml/min/1,73m².

Wskaźniki przemian kostnych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny gęstości mineralnej kości do 52. tygodnia terapii, raportowane dla chorych otrzymujących palopegteryparatyd od początku badania. Wyniki wyrażone w g/cm² były przekształcane na wyniki Z-scores.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - populacja ogólna włączona do badania o akronimie PaTHway [3].

Lokalizacja/region	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=61; średnia*		
	wartość początkowa*	tydzień 26.*	tydzień 52.*
Kręgosłup/wartości skorygowane dla kręgów (L1-L4)			
Liczebność, N	N=59	N=58	N=57
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	1,20	1,11	1,10
Z-score	1,51	0,68	0,66
Biodro/ szyjka kości udowej			
Liczebność, N	N=60	N=59	N=58
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	0,94	0,88	0,86
Z-score	0,80	0,34	0,25
Biodro/ całkowite			
Liczebność, N	N=60	N=59	N=58
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	1,04	0,98	0,96
Z-score	0,95	0,45	0,36
Przedramię/ 1/3 dystalnej części kości promieniowej			
Liczebność, N	N=60	N=60	N=59
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	0,77	0,76	0,76
Z-score**	0,33	0,35	0,33
Marker obrotu kostnego	**wartość początkowa mediana ***	**tydzień 12. lub 26. mediana ***	**tydzień 52 mediana ***
P1NP [ng/ml]#	29,4	tydzień 26.: 116,5	84,4
CTX [ng/l]#	180,0	tydzień 12.: 1040,0	640,0

*wartości podane w referencji; **N=59 na początku badania i w 26. tygodniu oraz N=58 w 52. tygodniu; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). #Prawidłowe zakresy w surowicy: P1NP - kobiety przed menopauzą 15-59 ng/ml; kobiety po menopauzie 16-74 ng/ml; mężczyźni 14-86 ng/ml; CTX - kobiety przed menopauzą 30-570 ng/l; kobiety po menopauzie 100-1010 ng/l; mężczyźni 18-30 lat - 160-870 ng/l; mężczyźni 31-50 lat - 90-630 ng/l; mężczyźni ≥51 lat - 40-840 ng/l; P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; CTX - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I.

Stosowanie palopegteryparatydu prowadziło do przywrócenia prawidłowego obrotu kostnego u chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. U uczestników leczonych palopegteryparatydem zarówno w okresie zamaskowanym, jak i otwartym,

zaobserwowano ogólnie mniejsze zmiany w gęstości mineralnej kości i wartościach markerów obrotu kostnego między 26. a 52. tygodniem niż między wartością wyjściową a 26. tygodniem leczenia [3].

Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca - wyniki w populacji ogólnej

Wykazano, że stosowanie palopegteryparatydu w okresie 26 tygodni prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania (NNH=3) i istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipokalcemii (NNT=4), w porównaniu do placebo. Pozostałe punkty końcowe z zakresu analizy bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie częstością występowania pomiędzy grupami. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie palopegteryparatydu należały reakcje w miejscu podania (31,1%), hiperkalcemia (9,8%) i ból głowy (9,8%), żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania leczenia. Mediana czasu trwania reakcji w miejscu podania wynosiła 72 godziny. Żadna reakcja w miejscu podania nie została zgłoszona jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko PTH. Wykazano znamienną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść palopegteryparatydu, w średniej zmianie wartości wydalania wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu w 26. tygodniu, względem wartości wyjściowej, jak również istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których wydalanie wapnia w moczu znajdowało się w zakresie prawidłowym. Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały również, że w fazie maskowanej pacjenci leczeni palopegteryparatydem rzadziej doświadczali hipokalcemii niż chorzy otrzymujący placebo [1], [4].

Faza przedłużona: Profil bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu był porównywalny w 52. i 104. tygodniu terapii do obserwowanego w fazie zamaskowanej; podobnie w 156. tygodniu terapii nie ujawniono nowych, wcześniej niewystępujących zdarzeń niepożądanych. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Hiperkalcemia raportowana była wyłącznie w pierwszych 90. dniach od rozpoczęcia leczenia, w trakcie fazy dostosowywania dawki leku. W trakcie leczenia palopegteryparatydem nie raportowano przypadków kamicy nerkowej. W grupie leczonej od początku palopegteryparatydem, poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu wynoszący 220 mg w 26. tygodniu, uległ dalszemu spadkowi do 185 mg w 52. tygodniu. Poziom wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu unormalizowany podczas pierwszych 26 tygodni leczenia palopegteryparatydem utrzymywał się w fazie otwartej w zakresie poniżej 6,2 mmol/dobę i wynosił w 104. tygodniu 4,0±2,3 mmol/dobę [3], [4], [8].

EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Zidentyfikowano randomizowane badanie II fazy z podwójnym maskowaniem o akronimie PaTH Forward [18]-[41] oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu w stałej dawce (15, 18 lub 21 µg/dobę), początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w porównaniu do placebo dodanego do leczenia konwencjonalnego, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. W badaniu nie zdefiniowano czy i u jakiego odsetka uczestników choroba nie była prawidłowo kontrolowana podczas leczenia konwencjonalnego. Faza zamaskowana badania trwała 4 tygodnie, po tym czasie wszyscy chorzy mogli otrzymywać terapię zastępczą z wykorzystaniem palopegteryparatydu podawanego w dawce zindywidualizowanej w fazie otwartej.

Efektywność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc

Głównym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w prawidłowym zakresie, frakcyjne wydalanie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 1000 mg/dobę.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - badanie PaTH Forward [18].

Punkt końcowy/ populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n/N (%)*				Grupa kontrolna, placebo^, n/N (%)*	RB [95% CI]**##	Wartość p**
	15 µg/d	18 µg/d	21 µg/d	wszystkie dawki			
Odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli:							
Odpowiedź na leczenie, N=57	7/14 50 [23; 77] p=0,10	6/15 40 [16; 68] p=0,22	9/15 60 [32; 84] **p=0,02*#**	22/44 50 [35; 65] **p=0,03*#**	2/13 15 [2; 45]	3,25 [1,11; 11,85]	**<0,05**
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, N=57	12/14 (86)	12/15 (80)	14/15 (93)	38/44 (86)	12/13 (92)	0,94 [0,78; 1,31]	>0,05
Dawkę hydroksylowanej pochodnej witaminy D = 0 µg/dobę, N=57	14/14 (100)	14/15 (93)	15/15 (100)	43/44 (98)	4/13 (31)	3,18 [1,69; 7,71]	**<0,05**
Dawkę wapnia ≤ 1000 mg/dobę, N=57	13/14 (93)	13/15 (87)	15/15 (100)	41/44 (93)	6/13 (31)	2,02 [1,30; 4,03]	**<0,05**
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu (pacjenci leczeni palopegteryparatydem^ w dostosowanej indywidualnie dawce od 4. tygodnia badania) osiągnęli:							
Odpowiedź na leczenie, N=49				35/49 (71)	-		
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, N=49				45/49 (92)			
Dawkę hydroksylowanej pochodnej witaminy D = 0 µg/dobę, N=49				49/49 (100)	-		
Dawkę wapnia ≤ 1000 mg/dobę, N=57				46/49 (94)	-		
Dawkę wapnia ≤ 500 mg/dobę i zaprzestanie stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D, N=58				44/58 (76)	-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 84. tygodniu [28]							
N=58				54/58 (93)	-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 110. tygodniu [29]							
N=57				53/57 (93)	-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i preparatów wapnia w 110. tygodniu [56]							
Populacja ogólna, N=57				44/57 (77)	-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 162. tygodniu [31]							
Populacja ogólna, N=57				52/57 (91)	-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 214. tygodniu [22], [23], [25]							
Populacja ogólna, N=56				52/56 (93)	-		

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #wartości dla porównania różnicy pomiędzy grupą badaną względem grupy kontrolnej przy użyciu dokładnego testu Fishera; ##wartości RR obliczono tylko dla porównania spulowanych grup otrzymujących palopegteryparatyd bez względu na dawkę względem placebo; CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych

danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu terapii palopegteryparatydem (spulowane wszystkie dawki leku) w porównaniu z placebo. Odsetek ten wynosił po 4 tygodniach terapii 50%, natomiast w 26. tygodniu badania, w którym wszyscy pacjenci leczeni byli palopegteryparatydem w indywidualnie dostosowanej dawce przez okres co najmniej 22 tygodni wynosił już 71% [18]. Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskał niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (98%) oraz stosował wapń w dawce ≤1000 mg/dobę (93%) po 4 tygodniach leczenia palopegteryparatydem (spulowane wszystkie dawki leku) w porównaniu z placebo. W 26. tygodniu badania powyższe kryteria spełniało już odpowiednio 100% i 94% uczestników leczonych palopegteryparatydem w indywidualnie dostosowanej dawce przez okres co najmniej 22 tygodni. Istotnie statystycznie więcej pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd w porównaniu z placebo osiągnęło również niezależność od stosowania terapii konwencjonalnej w 4. tygodniu, a odsetek pacjentów, u których odstawiono leczenie konwencjonalne osiągnął 76% w 26. tygodniu badania [18]. W 84. i 110. tygodniu badania brak konieczności stosowania terapii konwencjonalnej raportowano u 93% uczestników [28], [29], w 162. tygodniu u 91% pacjentów [31], a w 214 tygodniu - 93% uczestników [22], [23], [25]. Stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się u większości pacjentów w zakresie prawidłowym do 162. tygodnia leczenia [18], [28], [29], [31].

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - badanie PaTH Forward [18].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd (wszystkie dawki)^, N=44 średnia±SE*	Grupa kontrolna, placebo^, N=15 średnia±SE*	Średnia±SE*	Wartość p*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-Impact*) - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-16,8±2,7	0,8±4,6	-17,7±5,3	**0,002**
Domena funkcjonowania fizycznego	-15,8±2,9	0,3±5,1	-16,1±5,8	**0,008**
Domena dobrostanu psychologicznego	-12,5±2,6	0,1±4,5	-12,6±5,1	**0,016**
Domena życia społecznego i relacji	-11,7±2,8	4,9±4,9	-16,6±5,6	**0,005**
Sumaryczny wynik w podskali wpływu choroby	-14,2±2,5	1,5±4,3	-15,7±5,0	**0,003**
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-17,5±2,3	0,4±4,0	-18,1±4,6	**0,0003**
Domena poznawcza	-17,6±2,8	3,2±4,9 N=19	-20,8±5,6	**0,0005**
Sumaryczny wynik w podskali objawów choroby	-17,7±2,3	2,3±4,0	-20,0±4,6	**<0,0001**

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SE - błąd standardowy.

Leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnej statystycznie (p<0,01) poprawy względem początku badania średniego wyniku całkowitego i wyników uzyskanych w poszczególnych domenach kwestionariusza HPES (zarówno podskala objawów jak i wpływu choroby), w porównaniu do grupy placebo, w której zmiany wyników były minimalne. Poprawa doświadczeń pacjentów z niewydolnością przytarczyc oceniana z zastosowaniem kwestionariusza HPES utrzymywała się także w fazie przedłużonej, w 26. , 58 i 110 tygodniu badania [18], [56], [19].

W 4. tygodniu leczenia palopegteryparatydem obserwowano istotną statystycznie (p<0,05) poprawę w 7 z 8 podskal kwestionariusza SF-36 w porównaniu z placebo. W 26. tygodniu badania, kiedy wszyscy chorzy leczeni byli palopegteryparatydem, wartości oceny jakości życia raportowane z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 były powyżej wartości początkowych (wyniki początkowe poniżej 47, uzyskane w wyniku leczenia powyżej 50); podobnie po 110 tygodniach terapii obserwowano istotną poprawę jakości życia w aspekcie fizycznym i mentalnym, względem wartości wyjściowej [18].

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc - badanie PaTH Forward [18], [28].

Punkt końcowy/ okres badania	Referencja/ N	Wszyscy pacjenci, średnia±SD*			
Poziom wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu					
Wartość wyjściowa [mg/24 godz.]	[28], N=57 [29]	428			
26. tydzień [mg/24 godz.]		173			
58. tydzień [mg/24 godz.]		144			
84. tydzień [mg/24 godz.]		131			
110. tydzień [mg/24 godz.]		167			
Stężenie wapnia w surowicy, N=58					
Wartość wyjściowa [mg/dl]	[28]	8,8			
26. tydzień [mg/dl]	[28], [29]	8,9±05			
58. tydzień [mg/dl]	[28]	8,5			
84. tydzień [mg/dl]	[28]	8,5			
110. tydzień [mg/dl]	[29]	8,6±06			
162. tydzień [mg/dl]	[31]	8,9±04			
Markery obrotu kostnego - P1NP, ng/ml					
Wartość wyjściowa	[30]	35 N=59			
26. tydzień	[18]	88±44 N=56			
58. tydzień	[30]	70			
110. tydzień	[30]	58			
Markery obrotu kostnego - CTX					
Wartość wyjściowa [pg/ml]	[30]	203			
12. tydzień [pg/ml]	[30]	804			
26. tydzień [ng/ml]	[18]	763±412 N=55			
58. tydzień [pg/ml]	[30]	533			
110. tydzień [mg/24 godz.]	[30]	436			
Gęstość mineralna kości - Z-score 1 - Kręgosłup/wartości skorygowane dla kręgów (L1-L4) 2 - Biodro/ szyjka kości udowej 3 - Biodro/ całkowite 4 - Przedramię/ 1/3 dystalnej części kości promieniowej					
Lokalizacja/region	[30]	**1**	**2**	**3**	**4**
Wartość wyjściowa		1,6	1,0	1,0	0,4
26. tydzień		1,0	0,5	0,6	0,3
58. tydzień		0,9	0,4	0,5	0,3
110. tydzień		0,7	0,3	0,4	0,2

*wartości podane w referencji; SD - odchylenie standardowe. P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; CTX - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I.

Wykazano, że poziom wapnia w surowicy i moczu był stabilny i znajdował się w prawidłowym zakresie we wszystkich analizowanych punktach czasowych podczas ekspozycji na palopegteryparatyd [28]. Wzrost stężenia markerów obrotu kostnego wskazuje na przywrócenie prawidłowego metabolizmu kostnego w wyniku wprowadzenia leczenia palopegteryparatydem [18], [30]. Początkowa gęstość mineralna kości była powyżej norm dla wieku i płci u uczestników badania (z powodu niedoborów parathormonu). Zmniejszenie gęstości mineralnej kości obserwowane w wyniku wprowadzonej terapii zastępczej jest wynikiem zwiększenia przebudowy kości i ma odzwierciedlenie we wzroście wartości stężenia markerów obrotu kostnego [30]. Korzystne zmiany obserwowane w gęstości mineralnej kości utrzymywały się w 162. i 214. tygodniu [31], [20], [21], [22].

Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą palopegteryparatyd w porównaniu do placebo, w odniesieniu do raportowanych do 4. tygodnia badania (faza zamaskowana) zdarzeń niepożądanych [56]. W 26. tygodniu badania profil bezpieczeństwa stosowanej terapii zastępczej nadal był korzystny, nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu [18]. Profil bezpieczeństwa terapii był niezmienny w 84. i 110 tygodniu badania [28], [29]. Również w 162. tygodniu badania nie wykazano nowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowanej terapii palopegteryparatydem [31].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa palopegteryparatydu

Wyniki dodatkowej analizy wskazują, że palopegteryparatyd jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym, a najczęstsze zdarzenia niepożądane towarzyszące jego stosowaniu obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia (21,6%), ból głowy (18,7%) i parestezję (13,7%). Najpoważniejszym zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych była hiperkalcemia raportowana podczas najbardziej aktywnej fazy dostosowywania dawki. W przypadku objawowej hiperkalcemii należy czasowo wstrzymać lub odstawić palopegteryparatyd [46], [47], [48].

Najczęściej zgłaszanymi (21,6%) w badaniach klinicznych zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, manifestujące się najczęściej jako miejscowy rumień o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym z medianą czasu trwania 72 godziny. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępują bez leczenia, nie są ciężkie ani nie prowadzą do przerwania leczenia. Podczas stosowania palopegteryparatydu zgłaszano objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, które były zwykle przemijające i ustępowały bez leczenia [46].

Należy podkreślić, że ograniczona ilość danych dotycząca oceny bezpieczeństwa palopegteryparatydu wynika zarówno z faktu, że lek stosowany jest w rzadkim schorzeniu, jak również związana jest z relatywnie niedawnym wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (w 2023 roku).

Wyniki badań o niższej wiarygodności

Wyniki badań jednoramiennych, dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc: PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44] oraz Siggelkow i wsp. 2025 [45] wskazują, że terapia palopegteryparatydem prowadzi do szybkiego i trwałego osiągnięcia prawidłowego poziomu wapnia oraz znacznego ograniczenia lub całkowitego odstawienia terapii konwencjonalnej opartej na preparatach wapnia i aktywnej witaminie D. W badaniu EAP [43]-[44] nawet 80–100% pacjentów osiągnęło niezależność od terapii konwencjonalnej do 12. miesiąca leczenia, natomiast w PaTHway Japan [42] odsetek ten wyniósł 92% już po 26 tygodniach. W badaniu Siggelkow i wsp. 2025 [45] potwierdzono skuteczność terapii palopegteryparatydem także u pacjentów przestawionych z terapii rhPTH(1-84), z istotną stabilizacją gospodarki wapniowej. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji we wszystkich badaniach był korzystny —

zdarzenia/działania niepożądane były częste, lecz głównie łagodne lub umiarkowane, przewidywalne i rzadko prowadziły do przerwania leczenia

Wyniki opracowań wtórnych - przeglądów systematycznych i raportów HTA

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne [50], [51], [52], [53], [54], [55] w których raportowano wyniki dla palopegteryparatydu stosowanego w analizowanym wskazaniu, są spójne z wynikami analizy klinicznej, jednak zawierają dane z krótkoterminowych faz badań, z uwagi na datę ich opublikowania poprzedzającą publikację głównych wyników badań o akronimach PaTHway i PaTH Forward. Podkreślają jednak skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania terapii zastępczej PTH u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc.

Podsumowując, na chwilę obecną palopegteryparatyd stanowi jedyną alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie konwencjonalne jest niewystarczające w kontroli przewlekłej niewydolności przytarczyc. Zarówno w tej grupie chorych, jak również w ogólnej populacji pacjentów stosowane leczenie palopegteryparatydem nie tylko zapewnia długotrwałe wyrównanie parametrów biochemicznych, ale również wpływa korzystnie na punkty końcowe, na które leczenie konwencjonalne nie wywołuje wpływu (poprawa jakości życia, normalizacja metabolizmu kostnego, poprawa funkcji nerek). Obserwowane efekty są wynikiem wpływu palopegteryparatydu na przyczynę choroby (niedobór PTH), w przeciwieństwie do terapii konwencjonalnej, która wyrównuje jedynie podstawowe niedobory wapnia i metabolitów witaminy D w organizmie, nie zapobiegając długoterminowym powikłaniom choroby.

Należy podkreślić, że z uwagi na innowacyjną strukturę leku [PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik TransCon], stosowanie palopegteryparatydu zapewnia ciągłą 24-godzinną ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH, w przeciwieństwie do innych preparatów zawierających rekombinowany parathormon. Refundacja palopegteryparatydu w analizowanym wskazaniu pozwoliłaby niewielkiej liczbie chorych z nieprawidłowo kontrolowaną przewlekłą niedoczynnością przytarczyc na dostęp do jedynej alternatywnej terapii, która odwraca nieprawidłowości jakie występują w analizowanym schorzeniu i potencjalnie pozwala zapobiegać długoterminowym powikłaniom.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath® roztwór do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml) stosowanego jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Yorvipath® (produkt leczniczy Yorvipath® roztwór do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml), w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)" [137].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych" opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [135] a także w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [139].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome)* odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S);

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [135] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment)* dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie ([redacted].). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz

danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed;*
- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach 16 stycznia 2026 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA (o ile takie odnaleziono), przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted].). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach 16 stycznia 2026 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację docelową pacjentów (ang. *population*) - populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, którą stanowią dorośli chorzy z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [137],

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) jako leku początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Yorvipath® [46]; zastosowanie palopegteryparatydu będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej,

(C) komparatory - (ang. *comparison*), czyli interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowi zastosowanie braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D),

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków);
- badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*) populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym, którą stanowią dorośli chorzy z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [137],

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) - początkowo dodanego do konwencjonalnej terapii (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Yorvipath® [46]; zastosowanie palopegteryparatydu będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej,

(C) komparatory - (ang. *comparison*), czyli interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowi zastosowanie braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D),

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
- meta-analizy lub raporty HTA;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

<u>W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:</u>

- dotyczące badań pierwotnych, w których palopegteryparatyd podawano:
  - w leczeniu innych wskazań / chorób niż niewydolność przytarczyc,
  - w przejściowej niewydolności przytarczyc lub w postaci jednokrotnego podania,
- dotyczące badań:
  - w których oceniano inny niż palopegteryparatyd preparat rekombinowanego parathormonu (rhPTH),
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
- dotyczące badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
  - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA),
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports,* w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada;*
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i pozostałych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem

wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie ([redacted].). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [redacted]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [135].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [135], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [142] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak" lub „nie", a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak". W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak" lub „częściowo tak", należy przyjąć odpowiedź „nie".

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);

- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [142].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [142].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą

oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [135], [138]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [138].

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence)*. Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów.

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [135]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.13. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*").

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków ([redacted].) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
  - okres obserwacji;
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
  - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang., *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz

z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit,* RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystyczej ($p<0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrągleń parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [141].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto p<0,05 (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami <0,05).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 365 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego tj. niedoczynności przytarczyc pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [140].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)" [137], stanowią dorośli chorzy z przewlekłą (trwałą) niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca (nieskuteczna).

Niedoczynność (niewydolność) przytarczyc związana jest z brakiem lub niedostatecznym wydzielaniem parathormonu przez przytarczyce, co prowadzi do zaburzeń jonowych - hipokalcemii i hiperfosfatemii oraz zmniejszonej biosyntezy aktywnego metabolitu witaminy D - kalcytriolu [1,25$(OH)_2$D] w nerkach. Główne objawy choroby wynikają z hipokalcemii i należą do nich: parestezje, które objawiają się pieczeniem, kłuciem, mrowieniem, napady tężyczkowe, tężyczka utajona lub równoważniki tężyczki. Do powikłań występujących w przebiegu choroby należy m. in. zahamowanie metabolizmu kostnego, niewydolność nerek, zwapnienie jąder podstawnych mózgu czy zaćma. Główną przyczynę niedoczynności przytarczyc stanowią zabiegi operacyjne w obrębie szyi (tyroidektomia), które są powodem około 75% przypadków niewydolności przytarczyc, inne przyczyny obejmują choroby autoimmunologiczne czy wady wrodzone. Niewydolność przytarczyc klasyfikuje się jako przewlekłą (trwałą) w zależności od źródła, jako utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy [56], [179] lub 12 miesięcy [145], [146].

Leczeniem z wyboru analizowanego schorzenia jest stosowanie preparatów wapnia (w celu wyrównania zbyt niskiego jego stężenia) i hydroksylowanej pochodnej witaminy D (w celu uzupełnienia niedoborów wynikających z braku hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach). Stosowane leczenie pozwala na uzupełnienie powyższych niedoborów u znacznego odsetka pacjentów, jednak u wielu chorych wymaga to stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej, co może przyczyniać się do powstawania zwapnień ektopowych w tkankach miękkich i w dłuższym okresie czasu prowadzić do wystąpienia powikłań w przebiegu choroby, do których najczęściej dochodzi w nerkach (nefrokalcynoza i kamica nerkowa). Leczenie konwencjonalne nie wpływa również na przyczyny choroby, tym samym

nie odwraca nieprawidłowości w metabolizmie kostnym oraz nie poprawia jakości życia chorych, która jest obniżona w populacji pacjentów z niewydolnością przytarczyc [157], [158], [159], [162], [156], [163], [164].

W Unii Europejskiej szacowana częstość niedoczynności przytarczyc wynosi 3,2/10 000 (95% CI: 2,4; 4,1/10 000) [169], a zapadalność na pozabiegową przewlekłą niewydolność przytarczyc raportowana była w przypadku 0,3% do 16,7% [176]. Odsetek pacjentów, u których nie udaje się uzyskać kontroli choroby przy pomocy terapii konwencjonalnej szacowany jest na 15,9%-39% [165], [166].

Niedoczynność przytarczyc występuje z częstością ≤5 na 10 000, co pozwala zakwalifikować ją do grona chorób rzadkich [167], przewlekła choroba utrzymuje się tylko u części z tych pacjentów, a u jeszcze mniejszego odsetka chorych stosowane leczenie konwencjonalne nie jest optymalne.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) - początkowo dodanego do konwencjonalnej terapii (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Yorvipath® [46]; zastosowanie palopegteryparatydu będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej (poprzez jej redukcję lub całkowite zastąpienie).

Palopegteryparatyd jest hormonalnym lekiem zastępczym stosowanym w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik TransCon. Po podaniu podskórnym uwalnia PTH(1-34) - biologicznie aktywny N-końcowy fragment, który ma podobne powinowactwo i aktywuje receptor dla PTH1R w ten sam sposób jak endogenny parathormon. Terapia uzupełnia niedobory PTH u chorych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [46].

<u>Dawkowanie</u>

Zalecana dawka początkowa palopegteryparatydu wynosi 18 µg raz na dobę ze stopniowym dostosowaniem dawki o 3 µg co 7 dni. Lek stosowany jest w zakresie dawek od 6 do 60 µg na dobę. Podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Yorvipath® dawki hydroksylowanych pochodnych witaminy D lub suplementów wapnia powinny zostać dostosowane (zgodnie z ChPL Yorvipath®).

Dostosowanie i podtrzymywanie dawki produktu leczniczego Yorvipath®

Dawkę palopegteryparatydu można stopniowo zwiększać o 3 µg, jeżeli upłynęło co najmniej 7 dni od wcześniejszej zmiany dawki. Dawki nie można zwiększać częściej niż co 7 dni. Dawka

palopegteryparatydu może być stopniowo zmniejszana o 3 µg nie częściej niż co 3 dni w przypadku wystąpienia hiperkalcemii.

Stężenie wapnia w surowicy musi być monitorowane w trakcie dostosowywania dawki. Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć 7 dni po pierwszej dawce i przestrzegać prawidłowego dawkowania suplementu wapnia, hydroksylowanej pochodnej witaminy D i palopegteryparatydu zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Yorvipath®). Każda zmiana dawki palopegteryparatydu, suplementu wapnia lub hydroksylowanej pochodnej witaminy D wymaga oznaczenia stężenia wapnia w surowicy w okresie od 7 do 14 dni. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów klinicznych hipokalcemii lub hiperkalcemii.

Dawka podtrzymująca powinna być dawką, która zapewnia stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym bez potrzeby suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminy D lub dawkami terapeutycznymi wapnia.

U chorych można stosować suplementację wapniem i witaminą D w zakresie zalecanej suplementacji żywieniowej dla populacji ogólnej.

Nie określono czasu trwania terapii, jednak z uwagi na fakt, że podawanie palopegteryparatydu stanowi formę terapii zastępczej parathormonem u pacjentów, u których występuje jego przewlekły niedobór lub brak, terapia powinna być kontynuowana bez ustalenia daty jej zakończenia (lub do czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Yorvipath musi być wstrzyknięty podskórnie w brzuch lub przednią część uda. Miejsca wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać, wybierając jedno z czterech możliwych miejsc: brzuch (lewa lub prawa strona) oraz przednia część uda (lewego lub prawego) [46].

(C) Komparatory (ang. *comparisons*) – technologię opcjonalną we wnioskowanej populacji stanowi zastosowanie braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D).

Rekombinowany PTH(1-84) posiadający zarejestrowane wskazanie do stosowania w przewlekłej niewydolności przytarczyc (produkt leczniczy Natpar®) nie był jak dotąd refundowany w Polsce u chorych z niedoczynnością przytarczyc, ponadto produkcja tego preparatu została zakończona w grudniu 2024 [171], [170]. Drugi z rekombinowanych PTH - teryparatyd - PTH(1-34) jak dotąd zatwierdzony był

jedynie do stosowania w leczeniu osteoporozy [152]. Stosowanie teryparatydu (Forsteo®) nie stanowiło praktyki klinicznej u pacjentów we wskazaniu wnioskowanym dla produktu leczniczego Yorvipath®, a ponadto preparat ten nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych. W związku z tym, na chwilę obecną w Polsce, jedyną opcją terapeutyczną dla chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, którzy nie otrzymują terapii PTH, jest samo leczenie konwencjonalne z wykorzystaniem preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D, stanowiące standard opieki pacjentów w analizowanym wskazaniu [145], [146]-[148], [149], [150], [151]. Ponieważ jednak terapia PTH rozpoczynana jest jako dodana do standardu opieki (terapii konwencjonalnej), najbardziej wskazanym komparatorem dla palopegteryparatydu w analizowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo) dodane do leczenia konwencjonalnego (preparat wapnia wraz z hydroksylowaną pochodną witaminy D).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym, niezależnie od terapii konwencjonalnej,
  - odsetek pacjentów, który nie wymagają suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminy D,
  - odsetek pacjentów, który nie wymagają suplementacji terapeutycznymi dawkami wapnia,
  - odsetek pacjentów, który nie wymaga zwiększania dawki palopegteryparatydu,
  - średnie dawki preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D stosowane u pacjentów wymagających suplementacji terapią konwencjonalną,
  - liczba stosowanych dziennie tabletek suplementów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D, u pacjentów wymagających suplementacji terapią konwencjonalną,
  - stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin,
  - stężenie fosforanów w surowicy,
  - wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego,
  - wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego,
  - odsetek pacjentów, u których rozpoznano kamicę nerkową/ nefrokalcynozę,
  - wydalanie wapnia w moczu,
  - ocena gęstości mineralnej kości,
  - stężenie markerów obrotu kostnego,
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
  - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;

- zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Pomimo iż wiele z powyższych punktów końcowych stanowi drugorzędowe punkty końcowe - między innymi parametry biochemiczne, to są one uważane za mające istotne znaczenie kliniczne w analizowanej jednostce chorobowej [169].

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [redacted] W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([redacted]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością (niedoczynnością) przytarczyc.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, w tym 82% chorych, u których stosowane leczenie konwencjonalne było niewystarczające do kontroli choroby	faza randomizowana - palopegteryparatyd początkowo dodany do terapii konwencjonalnej, w zindywidualizowanej dawce (początkowa dawka 18 µg/dobę) vs placebo dodane do terapii konwencjonalnej, kontynuacja leczenia palopegteryparatydem u wszystkich uczestników w fazie otwartej	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie PaTHway [1]-[17], [56]
Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, nie zdefiniowano czy i u jakiego odsetka pacjentów stosowane leczenie konwencjonalne było niewystarczające do kontroli choroby	faza randomizowana - palopegteryparatyd początkowo dodany do terapii konwencjonalnej, w stałej dawce (15, 18 lub 21 µg/dobę) vs placebo dodane do terapii konwencjonalnej, kontynuacja leczenia palopegteryparatydem u wszystkich uczestników w fazie otwartej	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie PaTH Forward [18]-[41], [56]
Badania o niższej wiarygodności dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujący jednocześnie leczenie konwencjonalne	Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę (początkowo dodany do terapii konwencjonalnej), następnie zwiększanej o 3 µg/dobę w zależności od potrzeby	-	Badanie III fazy o akronimie PaTHway Japan [42]
Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujący jednocześnie leczenie konwencjonalne	Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę (początkowo dodany	-	Badanie Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
		do terapii konwencjonalnej), następnie zwiększanej o 3 µg/dobę w zależności od potrzeby		
Dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą terapii konwencjonalnej, wcześniej leczeni rhPTH1-84		Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę, dostosowywanej w zależności od potrzeby	-	Siggelkow i wsp. 2025 [45]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa palopegteryparatydu				
Pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc	*European Medicines Agency* (EMA)	palopegteryparatyd		ChPL® [46] Dokument EMA [47] Plan zarządzania ryzykiem [48]
	Food and Drug Administration (FDA)			Ulotka FDA [49]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA				
Pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc		palopegteryparatyd i inne preparaty rhPTH		[50], [51], [52], [53], [54], [55], [56]
Badania nieopublikowane				
Pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc		palopegteryparatyd		NCT05387070 [57]
				NCT07299838 (PaTHreal) [58]
				NCT07081997 (PaTHway60) [59]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA (ang. *European Medicines Agency)* - Europejska Agencja ds. Leków; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; rhPTH - rekombinowany parathormon.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy z podwójnym maskowaniem, o akronimie PaTHway [1]-[17] oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia plus hydroksylowana pochodna witaminy D) względem placebo dodanego do leczenia konwencjonalnego, w terapii dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc; do badania o akronimie PaTHway włączono 82% pacjentów, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej była niewystarczająca,
- wieloośrodkowe, randomizowane, badanie II fazy z podwójnym maskowaniem, o akronimie PaTH Forward [18]-[41] oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu (w dawce 15, 18 i 21 µg/dobę) początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia plus hydroksylowana pochodna witaminy D) względem placebo dodanego do leczenia konwencjonalnego, w terapii dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc; w badaniu nie zdefiniowano czy i u jakiego odsetka chorych kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej była niewystarczająca,

których wyniki opisano w poniższych rozdziałach.

Critical appraisal oraz charakterystykę wyjściową pacjentów z ww. badań opisano w rozdziale 14.4, ocenę wiarygodności dla badań RCT w rozdziale 14.9, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 14.12.

Nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności, które dotyczyłyby interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Zdecydowano o nieprzeprowadzaniu meta-analizy danych ze zidentyfikowanych badań RCT z uwagi na:

- różny czas leczenia w fazie maskowanej badania,
- zastosowanie różnych dawek palopegteryparatydu w fazie maskowanej badania II fazy,
- zastosowanie stałej dawki palopegteryparatydu w fazie maskowanej badania II fazy oraz dawki indywidualnie dostosowywanej w badaniu III fazy,
- brak informacji o odsetku pacjentów z nieprawidłową kontrolą choroby w badaniu II fazy (ta grupa pacjentów stanowiła 82% uczestników w badaniu III fazy).

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA

Badanie o akronimie PaTHway [1]-[17] było wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniem III fazy z podwójnym maskowaniem, które zostało przeprowadzone w 21 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie (ośrodki nie obejmowały Polski). Do badania włączano dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, trwającą co najmniej 26 tygodni, u których stosowano stabilną terapię konwencjonalną (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D) i u których przed włączeniem do badania osiągnięto: założony poziom wapnia, witaminy 25(OH)D i magnezu - szczegółowe wartości parametrów laboratoryjnych podane w Tabeli 2.

Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup w stosunku 3:1:

- otrzymującej palopegteryparatyd w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodany do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, dawka leku i terapii konwencjonalnej dostosowywana w trakcie badania zgodnie z zasadami opisanymi w tabeli poniżej, N=63,
- otrzymującej placebo w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodane do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, dawka placebo i terapii konwencjonalnej dostosowywana w trakcie badania zgodnie z zasadami opisanymi w tabeli poniżej, N=21.

Do badania zrandomizowano 84 pacjentów (N=63 do grupy badanej i N=21 do grupy kontrolnej). Dwóch chorych w grupie badanej nie otrzymało przydzielonego leczenia, w związku z czym populacja ITT/bezpieczeństwa obejmowała N=61 chorych w grupie badanej i N=21 w grupie kontrolnej. Podwójnie zamaskowaną fazę badania ukończyło 79 pacjentów: N=60 chorych otrzymujących palopegteryparatyd i N=19 pacjentów przyjmujących placebo. Do przedłużonej, otwartej fazy badania trwającej 156 tygodni, mogli przystąpić wszyscy chorzy, którzy zakończyli fazę podwójnie zamaskowaną N=79 [1]. Spośród tych chorych, 78 pacjentów (N=59 pacjentów z grupy wcześniej leczonej palopegteryparatydem i N=19 z grupy wcześniej otrzymującej placebo) ukończyło 52-tygodniowy okres fazy otwartej badania [3]. W 104. tygodniu w badaniu nadal uczestniczyło 76 z 82 pacjentów [8], a w 156. tygodniu – 73/82 pacjentów (89%) [10], [11], [13], [14].

W fazie zamaskowanej, spośród uczestników zrekrutowanych do badania, 67 z 82 (82%) spełniało kryteria pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do prawidłowej kontroli choroby (N=51 w grupie otrzymującej palopegteryparatyd i N=16 w grupie placebo) [56].

Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie PaTHway [1]-[17].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe (21 ośrodków klinicznych w 7 krajach), podwójnie zamaskowane.
Populacja	Główne kryteria włączenia: - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, trwającą co najmniej 26 tygodni, - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność uporczywej hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, - stabilna dawka terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D) przez co najmniej 5 tygodni przed włączeniem do badania (nie włączając okazjonalnych - ≤2/tydzień, zależnych od potrzeb, dawek powyższych preparatów), - osiągnięcie przed włączeniem do badania: stężenia wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy lub wapnia zjonizowanego w surowicy w prawidłowym zakresie lub nieznacznie poniżej prawidłowego zakresu (wapń skorygowany względem stężenia albuminy: 7,8-10,6 mg/dl [1,95-2,64 mmol/l] lub stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy: 4,40-5,29 mg/dl [1,10-1,32 mmol/l]), stężenie 25(OH) witaminy D: 20-80 ng/ml (49-200 nmol/l) i stężenie magnezu ≥1,3 mg/dl (0,53 mmol/l), - wydalanie wapnia z moczem ≥125 mg/24 godz. i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m² [1]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4).
Grupa badana	**N=63** (dwóch pacjentów nie otrzymało leczenia, **N=61**) Palopegteryparatyd podawany w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dawka palopegteryparatydu stopniowo (o 3 µg) dostosowywana do optymalnej dla pacjenta (w zakresie 6-60 µg/ dobę), w zależności od stężenia wapnia w surowicy, w oparciu o algorytm, który miał na celu uniezależnić pacjentów od terapii konwencjonalnej. W przypadku prawidłowego stężenia wapnia w surowicy, dawka leku była zwiększana z równoczesną stopniową redukcją dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D o 33%-50% dawki początkowej*, a następnie redukcją dawki wapnia o co najmniej 1500 mg/dobę po odstawieniu hydroksylowanej pochodnej witaminy D. Celem dostosowania dawki palopegteryparatydu było uniezależnienie pacjentów od terapii konwencjonalnej. Palopegteryparatyd podawany za pomocą wstrzykiwacza przy użyciu 5-milimetrowych igieł, umożliwiających dostarczenie dawek 6-30 µg/ wstrzyknięcie w objętości ≤100 µl w rejon brzucha lub przedniej części uda, zmieniając miejsca wstrzyknięcia. Wszystkie dawki >30 µg/dobę były podawane w postaci dwóch następujących po sobie iniekcji wstrzykiwanych w różne miejsca przy użyciu dwóch wstrzykiwaczy. Zastrzyki były podawane samodzielnie po przeszkoleniu przez personel badawczy. Uczestnicy mogli przyjmować wapń elementarny w dawce ≤600 mg/dobę jako suplement diety, jeśli było to wymagane do spełnienia zalecanego spożycia wapnia [1]. Po zakończeniu fazy podwójnie zamaskowanej pacjenci mogli kontynuować leczenie w 156-tygodniowej fazie otwartej [3]. **Schemat leczenia zgodny z ChPL Yorvipath® [46]**
Grupa kontrolna	**N=21** Placebo podawane w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dostosowywanie dawki preparatu oraz sposób podawania identyczny jak w grupie badanej. U pacjentów podobnie jak w grupie badanej zmniejszano dawkę hydroksylowanej pochodnej witaminy D o 33% do 50% [1].

Opis metodyki badania	
	Po zakończeniu fazy podwójnie zamaskowanej pacjenci mogli rozpocząć leczenie palopegteryparatydem podczas w 156-tygodniowej fazy otwartej. Palopegteryparatyd podawano w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodanej do terapii konwencjonalnej. Sposób podania, dostosowywanie dawki identyczne jak w grupie badanej w fazie zamaskowanej [3].
Okres leczenia i obserwacji	4-tygodniowy okres przesiewowy. 26 tygodni w fazie podwójnie zamaskowanej. Po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w 156-tygodniowej fazie przedłużonej. Czas ekspozycji na palopegteryparatyd w fazie otwartej był definiowany jako czas od ekspozycji na pierwszą dawkę palopegteryparatydu do czasu analizy.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	W fazie randomizowanej 2 pacjentów w grupie badanej nie otrzymało przydzielonego leczenia. W trakcie fazy randomizowanej przydzielone leczenie przerwało 2 pacjentów z grupy kontrolnej i jeden chory w grupie badanej. Jeden pacjent wycofał się z badania w okresie 52-tygodni, w fazie otwartej [3].
Oceniane punkty końcowe	**Definicja**
Skuteczność	Główny punkt końcowy badania - złożony punkt końcowy: - odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem. Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D definiowana była jako dzienna stała dawka hydroksylowanej pochodnej witaminy D równa zero we wszystkie dni oraz stosowanie jakiejkolwiek hydroksylowanej pochodnej witaminy D według potrzeb przez ≤ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu. Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia definiowano jako średnia dzienna stała dawka wapnia elementarnego ≤ 600 mg oraz stosowanie dawek wapnia według potrzeb przez ≤ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu.
	Pozostałe punkty końcowe: - poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - stosowane dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia elementarnego, - dzienne obciążenie terapią - „obciążenie tabletkami" hydroksylowanej pochodnej witaminy D i preparatów wapnia (w postaci tabletek doustnych, proszku, płynnych roztworów, płynnych zawiesin lub plastrów przezskórnych), - stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem stężenia albuminy, - stężenie fosforanów w surowicy, - wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (ang. *Hypoparathyroidism Patient Experience Scale*; HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*), - gęstość mineralna kości, - markery obrotu kostnego, - ocena czynności nerek (wartość eGFR), - ocena parametrów biochemicznych w surowicy i moczu.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z zastosowanym leczeniem). Ocena parametrów biochemicznych krwi, poziom witaminy 25(OH)D i przeciwciał przeciwko: PTH, TransCon PTH i glikolowi polietylenowemu.
Metody oceny punktów końcowych	
Podejście do testowanej hipotezy typu przewagi (ang. *superiority*). Planowana wielkość próby wnosząca 84 uczestników zapewniała 99% moc do wykrycia różnicy w głównym punkcie końcowym badania. Punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowano w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w grupach zgodnych z przydziałem do leczenia według randomizacji. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa i grupach zgodnych z aktualnie przyjmowanym leczeniem. W obliczeniach statystycznych uwzględniano wyniki tylko od uczestników z wartościami początkowymi i wynikami dla odpowiedniej wizyty innej niż początkowa.	

Opis metodyki badania
Do porównania odsetka uczestników spełniających główny, złożony punkt końcowy wykorzystano test *Cochran-Mantel Haenszel* stratyfikowany według etiologii niedoczynności przytarczyc (pooperacyjna lub inna). Przeprowadzono również wstępnie określoną analizę wrażliwości złożonego punktu końcowego, dopuszczając brak dawek hydroksylowanej pochodnej witaminy D lub preparatu wapnia przez 4 tygodnie przed wizytą w 26. tygodniu. Uczestnicy bez stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albuminy w 26. tygodniu lub z >25% (tj. >7 dni) brakującymi danymi dotyczącymi hydroksylowanej pochodnej witaminy D lub wapnia elementarnego w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem uznano za osoby nieodpowiadające na leczenie. Ciągłe drugorzędowe punkty końcowe analizowano przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z nierówną wariancją, który obejmował zmianę od wartości wyjściowej dla punktu końcowego jako zmienną odpowiedzi, przypisanie do leczenia i etiologię niedoczynności przytarczyc jako czynniki stałe, a wyjściową wartość punktu końcowego jako współzmienną.

*dawka zmniejszana np. poprzez pominięcie drugiej dawki w ciągu dnia w przypadku przyjmowania preparatu 2 razy na dobę, pominięcie ostatniej dawki w ciągu dnia w przypadku przyjmowania 3 razy na dobę lub zmniejszenie dawki alfakalcydolu podawanego raz na dobę w dawce ≥1,0 µg o 50% (≥0,5 µg) na początku zaślepionego okresu leczenia.
25(OH)D - 25-hydroksywitamina D; ANCOVA - ang. *analysis of covariance* (analiza kowariancji); ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; HPES - kwestionariusz oceny skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc; ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PTH - parathormon; SF-36 - kwestionariusz SF-36 wykorzystywany do oceny jakości życia; TransCon PTH - palopegteryparatyd.

Podczas badania, oprócz regularnych wizyty ambulatoryjnych związanych z pomiarami stężenia wapnia w surowicy, w fazie podwójnie zamaskowanej przeprowadzano 10 wizyt klinicznych w okresie 26 tygodni badania [1].

Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna była zrównoważona pomiędzy grupami. Średni wiek pacjentów wynosił 48,6 lat, 78% stanowiły kobiety, a 93% chorych było rasy kaukaskiej. Średni± SD czas trwania choroby wynosił 11,7±10,7 lat. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc występowała u 85,4% chorych. Spośród 12 uczestników z inną etiologią, u 7 zdiagnozowano pierwotną idiopatyczną chorobę, u 2 autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1 (ang. *autoimmune polyendocrine syndrome type 1*; APS-1), u jednego autosomalną dominującą hipokalcemię (aktywująca mutacja receptora wapniowego - ang. *calcium-sensing receptor*; CaSR), u jednego zespół Barakata (niedoczynność przytarczyc, głuchota odbiorcza i choroba nerek) i u jednego zespół DiGeorge'a. Na początku badania średnia±SD całkowita dzienna dawka kalcytriolu wynosiła 0,75±0,34 µg (N=70), alfakalcydolu 2,33±0,78 µg (N=12), natomiast dawka wapnia elementarnego 1839,4±1049,6 mg (N=82) [1].

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1], [3], [4], [7], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych, nie uwzględnionymi w publikacjach pełnotekstowych.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA

Główny punkt końcowy badania

Głównym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem [1].

Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D definiowana była jako dzienna stała dawka hydroksylowanej pochodnej witaminy D równa zero we wszystkie dni oraz stosowanie jakiejkolwiek hydroksylowanej pochodnej witaminy D według potrzeb przez ⩽ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu [1].

Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia definiowana była jako średnia dzienna stała dawka wapnia elementarnego ≤ 600 mg oraz stosowanie dawek wapnia według potrzeb przez ≤ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu [1].

Pacjenci z brakującymi danymi dotyczącymi jednego lub więcej kryteriów zostali uznani jako nieodpowiadający na leczenie [1].

Analizy *post-hoc* przeprowadzone w subpopulacjach z badania PaTHway - ocena w grupie pacjentów, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej była niewystarczająca [56]

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, rekomendującymi stosowanie terapii PTH w wybranych grupach chorych, poniżej przedstawiono analizy *post-hoc* wyników badania PaTHway, przeprowadzone w subpopulacjach odpowiadających grupom, wobec których zalecana jest terapia parathormonem, a więc pacjentów, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu terapii konwencjonalnej:

- stosowanie wysokich dawek terapii konwencjonalnej:

- kalcytriol ⩾1,0 µg,
- alfakalcydol ⩾2,0 µg,
- wapń ⩾2000 mg,

- poważne objawy choroby:
  - konieczność udzielenia pomocy przez pogotowie ratunkowe/szpitalny oddział ratunkowy z powodu niedoczynności przytarczyc w ostatnich 6 miesiącach,
  - wcześniejsze hospitalizacje związane z niedoczynnością przytarczyc w ostatnich 6 miesiącach,
  - niska jakość życia oceniana w kwestionariuszu SF-36 - wynik w domenie funkcjonowania fizycznego < 40,
- schorzenia nerek:
  - niewydolność nerek w historii choroby,
  - kamica nerkowa w historii choroby,
  - eGFR<60 ml/min/1,73 m^2.

Powyższe subpopulacje zostały wyodrębnione z następujących powodów: pacjenci doświadczali klinicznych objawów niedoczynności przytarczyc lub stosowali wysokie dawki terapii konwencjonalnej, co może przyczyniać się do występowania długoterminowych powikłań lub raportowali obniżoną jakość życia. Spośród zrekrutowanych do badania PaTHway pacjentów, 67 z 82 (82%) spełniało kryteria niewystarczającej kontroli choroby terapią konwencjonalną (N=51 w grupie otrzymującej palopegteryparatyd i N=16 w grupie placebo). Większość pacjentów (97%) ukończyła 26-tygodniowy okres fazy podwójnie zamaskowanej, leczenie przerwało 2 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (po jednym z grupy badanej i kontrolnej).

Główny punkt końcowy

Tabela 3. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - główny punkt końcowy, analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51 n/N* % [95% CI]*	Grupa kontrolna, placebo^, N=16 n/N* % [95% CI]*	Peto OR [95% CI]**	Wartość p	NNT [95% CI]**
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu	39/51 76,5 [62,5; 87,2]	0/16 0	22,12 [7,15; 68,5]	**<0,0001*** **<0,05****	**2 [2; 2]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto.

W analizowanej subpopulacji, główny punkt końcowy badania osiągnęło 76,5% pacjentów w grupie badanej, leczonej palopegteryparatydem i żaden w grupie kontrolnej, otrzymującej placebo. Oznacza to, że w populacji pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie jest wystarczająca do kontroli choroby, wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem prowadziło do osiągnięcia głównego punktu końcowego (normokalcemii i niezależności od preparatów stosowanych w leczeniu konwencjonalnym) u istotnie statystycznie większego względem placebo odsetka pacjentów (NNT=2) [56].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny głównego punktu końcowego w 52. tygodniu badania w fazie otwartej, w której wszyscy chorzy leczeni byli palopegteryparatydem, dla subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min/1,73m^2) w momencie rozpoczęcia badania [4].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - główny punkt końcowy, analiza *post-hoc* w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek [4].

Punkt końcowy	Populacja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, n/N* % [95% CI]*	Placebo → palopegteryparatyd^, n/N* % [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu	**wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m^2**	15/19 78,9 [54,4; 93,9]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

W populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania, odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu badania wykazano u 78,9% pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd od 52 tygodni i u 50% chorych otrzymujących palopegteryparatyd od 26 tygodni [4].

<u>Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności</u>

W ramach oceny pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności analizowano poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, czyli odsetek pacjentów, którzy:

- w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin w zakresie prawidłowym tj. 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l),
- w 26. tygodniu osiągnęli niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D,
- w 26. tygodniu osiągnęli niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę),
- nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51 n/N*(%**)	Grupa kontrolna, placebo^, N=16 n/N*(%**)	RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli:					
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy	40/51 (78,4)	8/16 (50)	1,57 [1,04; 2,84]	**<0,05**	**4 [2; 38]**
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	50/51 (98)	3/16 (18,8)	5,23 [2,28; 14,88]	**<0,05**	**2 [2; 2]**
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	47/51 (92,2)	0/16 (0)	Peto OR = 76,35 [22,58; 258,11]	**<0,05**	**2 [2; 2]**
Brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni	47/51 (92,2)	10/16 (62,5)	1,47 [1,10; 2,40]	**<0,05**	**4 [2; 13]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB - korzyść względna.

Wszyscy uczestnicy w analizowanej subpopulacji leczeni palopegteryparatydem, którzy ukończyli zamaskowaną fazę badania (50/51; 98,0%), osiągnęli niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D. Jeden pacjent, który nie ukończył fazy zamaskowanej, osiągnął niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 8. tygodniu, ale zmarł z powodu zatrzymania akcji serca, które zostało uznane za niezwiązane z badanym leczeniem przed osiągnięciem 26. tygodnia. W grupie badanej, niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia osiągnęło w tym okresie leczenia 92,2%, (tyle samo pacjentów nie wymagało zwiększenia dawki stosowanego leku), a prawidłowe stężenie wapnia w surowicy osiągnęło 78,4% chorych. Oznacza to, że w subpopulacji pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, 26-tygodniowe leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnego statystycznie względem placebo zwiększenia odsetka chorych, u których uzyskano: prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (NNT=4), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (NNT=2), niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia (NNT=2) i brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni (NNT=4) [56].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny powyższych punktów końcowych w 52. tygodniu badania, w fazie otwartej, w której wszyscy chorzy leczeni byli palopegteryparatydem, dla

subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min/1,73m^2) w momencie rozpoczęcia badania [4].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc*, w subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek [4].

Punkt końcowy	Populacja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, n/N*(%**)	Placebo → palopegteryparatyd^, n/N* (%**)
Odsetek pacjentów, którzy w 52. tygodniu badania osiągnęli:			
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy#	**wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m^2**	15/19 (79)	2/4 (50)
Niezależność od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D##	**wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m^2**	19/19 (100)	4/4 (100)
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia^^	**wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m^2**	19/19 (100)	4/4 (100)

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #prawidłowe stężenie wapnia skorygowanego o stężenie albumin w surowicy - 8,3-10,6 mg/dl; ##niezależność definiowana jako stała dawka aktywnego metabolitu witaminy D wynosząca 0 w dniu poprzedzającym wizytę w 52. tygodniu; ^^niezależność definiowana jako stała dawka wapnia elementarnego ≤600 mg w dniu poprzedzającym wizytę w 52. tygodniu. eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

Wszyscy pacjenci z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73m^2 uzyskali niezależność od terapii konwencjonalnej w 52. tygodniu. W tym okresie obserwacji, prawidłowe stężenie wapnia w surowicy uzyskało 79% chorych przyjmujących palopegteryparatyd od 52 tygodni i 50% chorych otrzymujących palopegteryparatyd od 26 tygodni [4].

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wpływu terapii palopegteryparatydem na ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), wyróżniając wyniki w podskali wpływu i objawów choroby. Dane przedstawiono jako różnicę wyniku w 26. tygodniu względem wartości początkowej. Wyższy wynik w skali HPES oznacza większe nasilenie objawów lub większy wpływ choroby pacjenta, a niższe wyniki oznaczają poprawę w odczuciach pacjentów związanych z objawami niedoczynności przytarczyc oraz poprawę funkcjonowania i dobrostanu chorych. W poniższej tabeli przedstawiono zmianę w jakości życia w 26 tygodniu, względem wartości wyjściowej, ocenianą z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, w zakresie funkcjonowania fizycznego. W przypadku kwestionariusza SF-36 wzrost wartości oznacza poprawę jakości życia.

Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których dotychczas stosowana terapia konwencjonalna jest niewystarczająca, wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem w okresie 26 tygodni prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu

do stosowania placebo, w domenie życia codziennego i funkcjonowania fizycznego w podskali wpływu choroby kwestionariusza HPES, jak również domenie fizycznej i poznawczej w podskali objawów HPES. Również ocena jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 uległa poprawie w wyniku wprowadzonego leczenia palopegteryparatydem, jednak różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej [56].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - punkty końcowe raportowane przez pacjentów, analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, średnia^^±SE*	Grupa kontrolna, placebo^, średnia^^±SE*	Różnica między średnimi w grupach [95% CI]*	Wartość p*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-impact*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-17,9±3,3 N=49	-5,3±4,9 N=15	-12,6 [-22,2; -3,1]	**0,0117#**
Domena funkcjonowania fizycznego	-18,1±3,5 N=49	-5,4±5,2 N=15	-12,7 [-22,8; -2,6]	**0,0143#**
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-21,8±3,0 N=49	-8,1±4,5 N=15	-13,6 [-22,4; -4,8]	**0,0029#**
Domena poznawcza	-19,7±3,2 N=49	-7,7±4,9 N=15	-12,0 [-21,4; -2,6]	**0,0129#**
Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Podskala funkcjonowania fizycznego	5,5±1,2 N=49	2,8±1,8 N=15	2,8 [-0,8; 6,3]	0,1241#

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); # - analiza ANCOVA bez imputacji danych; CI - przedział ufności; HPES - kwestionariusz oceny w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SE - błąd standardowy; SF-36 - kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia.

Wskaźniki przemian kostnych

Wskaźniki przemian kostnych obejmowały ocenę m. in.:

- markerów obrotu kostnego (*bone turnover markers*; BTMs) - oceniano stężenie w surowicy: N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (P1NP, ang. *procollagen type 1 N-terminal propeptide*; P1NP) oraz C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha kolagenu typu I (ang. *C terminal telopeptide of type I collagen*; CTX) [3].

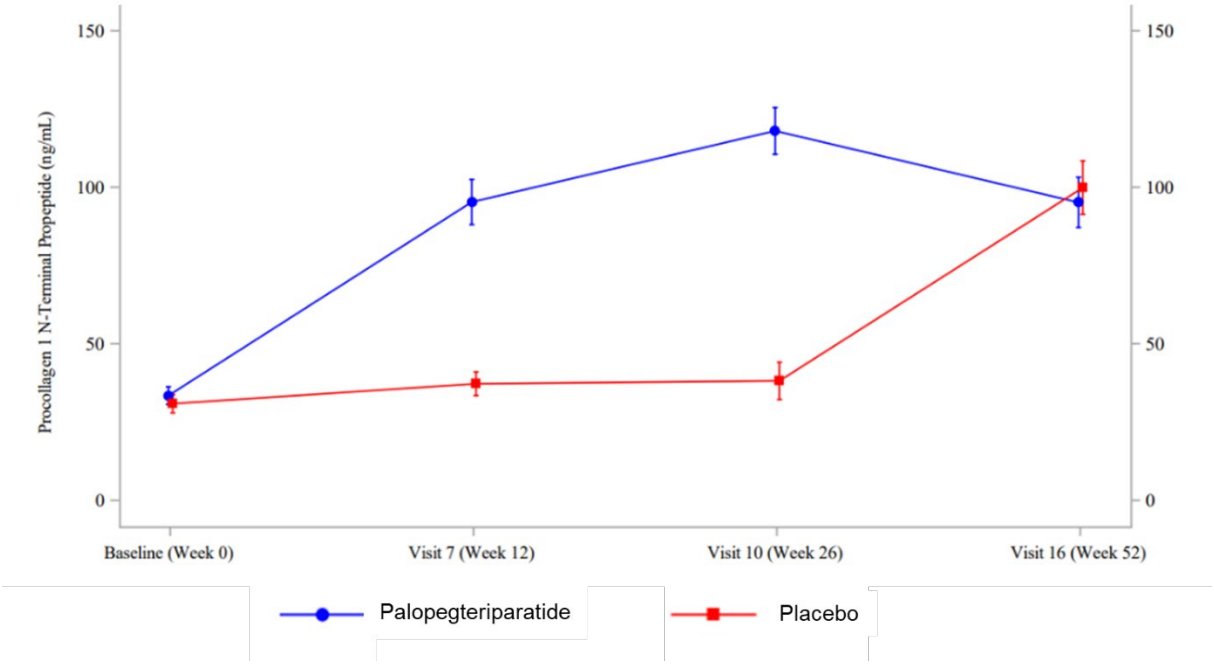
Tabela 8. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - wskaźniki przemian kostnych, analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy		Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51	Grupa kontrolna, placebo^, N=16
P1NP [ng/ml]#	Wartości wyjściowe; mediana (zakres)*	29,4 (8,37-132,2)	28,9 (12,9-56,7)
	zmiana w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej; średnia** [95% CI]*	55,1 [42,7; 67,5]	bd.
CTX [ng/l]#	zmiana w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej; średnia** [95% CI]*	800 [640; 961]	bd.

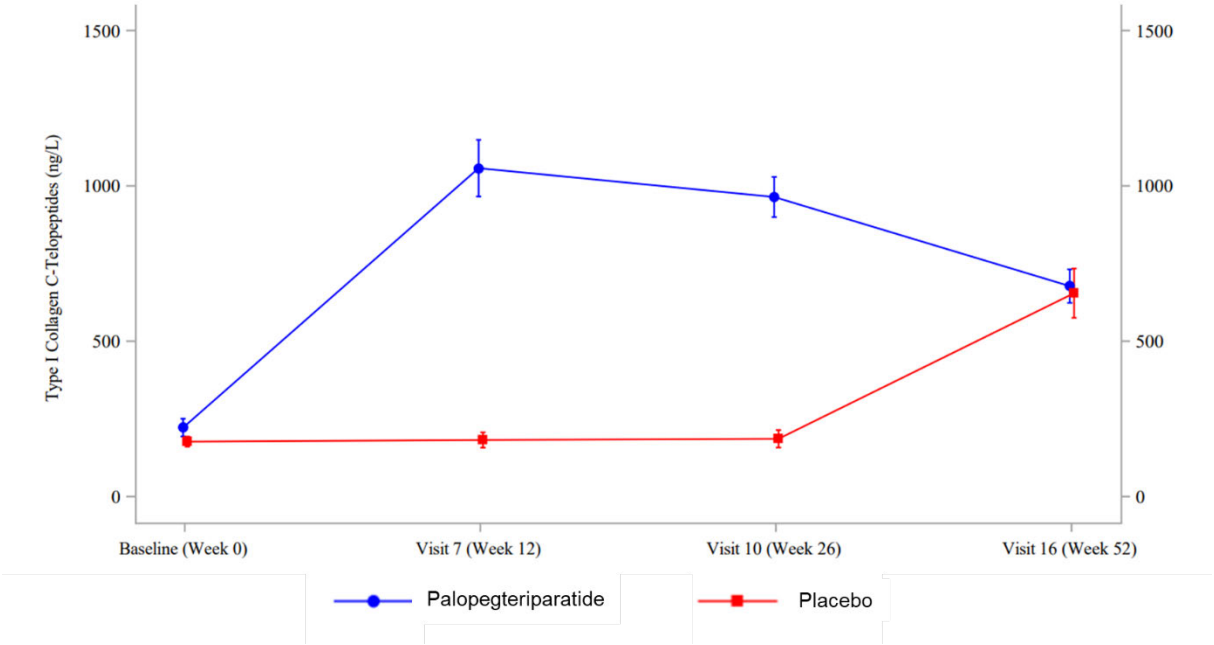
*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); **średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów. bd. - brak danych; CTX - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I; P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I. #Prawidłowe zakresy w surowicy: P1NP - kobiety przed menopauzą 15-59 ng/ml; kobiety po menopauzie 16-74 ng/ml; mężczyźni 14-86 ng/ml; CTX - kobiety przed menopauzą 30-570 ng/l; kobiety po menopauzie 100-1010 ng/l; mężczyźni 18-30 lat - 160-870 ng/l; mężczyźni 31-50 lat - 90-630 ng/l; mężczyźni ≥51 lat - 40-840 ng/l.

Początkowe wartości zarówno N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (P1NP) jak i C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha kolagenu typu I (CTX) były na podobnym poziomie w grupie badanej i kontrolnej. W wyniku terapii palopegteryparatydem nastąpił wzrost stężenia P1NP, będącego markerem kościotworzenia, wzrost ten był znaczący już w 12. tygodniu i osiągnął najwyższą wartość w 26. tygodniu. Leczenie palopegteryparatydem prowadziło również do wzrostu stężenia CTX, który jest markerem resorpcji kostnej, przez pierwsze 12 tygodni terapii, w kolejnych tygodniach wartość tego markera uległa nieznacznemu obniżeniu. Poziom P1NP i CTX w grupie otrzymującej placebo utrzymywał się w okolicach wartości wyjściowej przez 26 tygodni fazy zamaskowanej [56].

W fazie otwartej, po 52 tygodniach leczenia palopegteryparatydem, stężenia P1NP i CTX uległy obniżeniu w porównaniu do tygodnia 26., jednak nadal były znacząco wyższe od wartości wyjściowej. W grupie placebo, która rozpoczęła przyjmowanie palopegteryparatydu w 26. tygodniu badania, do 52 tygodnia obserwowano wzrost wartości stężenia P1NP i CTX porównywalny do zmian obserwowanych przez pierwsze 26. tygodni fazy zamaskowanej w grupie badanej (Rycina 1 i 2) [56].



Rycina 1. Zmiany stężenia P1NP (średnia±SE) w trakcie 52-tygodni badania [56].



Rycina 2. Zmiany stężenia CTX (średnia±SE) w trakcie 52-tygodni badania [56].

Ocena czynności nerek

Do oceny czynności nerek wykorzystano parametr eGFR obliczany zgodnie z równaniem zmodyfikowanej diety w chorobie nerek (ang. *Modified Diet in Renal Disease*; MDRD):

$$eGFR\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = 175 \times (\text{kreatynina w surowicy mg/dL})^{-1{,}154} \times (\text{wiek})^{-0{,}203} \times 0{,}742\ [\text{jeśli kobieta}] \times 1{,}212\ [\text{jeśli rasa czarna}]$$

Ocena eGFR była przeprowadzana na początku badania i w czasie regularnych wizyt podczas fazy zamaskowanej i otwartej. Oceniano również odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥5 ml/min/1,73 m²) w 52. tygodniu. Powyższe punkty końcowe oceniano również w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (< 60 ml/min/1,73 m²) [4].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - zmiana wartości eGFR, analiza *post-hoc* [4], [56].

Punkt końcowy		Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51*	Grupa kontrolna, placebo^,N=16*	Średnia^^ ±SE*	Wartość p*#
Wyjściowa wartość eGFR, średnia [ml/min/1,73 m²]		66,4	70,3	-	-
Wyjściowy odsetek pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m², %		37,3	25	-	-
Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej, średnia [ml/min/1,73 m²]	w 26. tygodniu, populacja ogólna	8,28	bd.	-	-
	w 26. tygodniu, populacja z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	11,4±10,7 [6,2; 16,5] p=0,0002** N=19	0,1±6,0 [-9,5; 9,6] p=0,9877** N=4	12,4±5,9	**0,0479**
	Palopegteryparatyd podawany w grupie kontrolnej od 26. tygodnia				
	w 52. tygodniu, populacja ogólna	9,36	8,71	-	-
	w 52. tygodniu, populacja z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	11,5±11,3 [6,0; 16,9] p=0,0003** N=19	11,7±2,2 [8,1; 15,2] p=0,0018** N=4	-	-
	w 104. tygodniu, populacja z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73m²	13,8±10,0 N=23		-	-
Odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR w 52. tygodniu względem wartości początkowej:					
o ≥5 ml/min/1,73 m², n/N (%)	populacja ogólna	31/51 (61)	4/16 (25)	-	-
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	13/19 (68,4)	4/4 (100)	-	-
o ≥ 10 ml/min/1,73 m²	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	8/19 (42,1)	3/4 (75,0)		

*wartości podane w referencji; ** sparowany test t, testowanie czy zmiana >0; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SE - błąd standardowy.

Wyjściowo, średnia wartość eGFR była liczbowo niższa w grupie pacjentów zrandomizowanych do ramienia otrzymującego palopegteryparatyd (66,4 ml/min/1,73 m^2) względem uczestników w grupie placebo (70,3 ml/min/1,73 m^2), również odsetek chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 był liczbowo większy w grupie badanej (37,3%) względem kontrolnej (25%). W 26. tygodniu terapii palopegteryparatydem nastąpił wzrost wartości eGFR o 8,3 ml/min/1,73 m^2, świadczący o poprawie funkcji nerek i był on nawet wyższy w populacji pacjentów, u których raportowano upośledzenie czynności nerek na początku badania (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2). W subpopulacji pacjentów z początkowymi zaburzeniami funkcji nerek, wprowadzone leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnego statystycznie względem placebo wzrostu wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Należy podkreślić, że w grupie kontrolnej, w subpopulacji uczestników z wyjściowymi zaburzeniami funkcji nerek, zmiana wartości eGFR po 26 tygodniach terapii wynosiła 0,1 ml/min/1,73 m^2, co wskazuje, że stosowana terapia konwencjonalna wraz z placebo nie miała praktycznie żadnego wpływu na oceniany parametr. Terapia palopegteryparatydem prowadziła natomiast do znaczącej poprawy funkcji nerek, co wykazano również w grupie kontrolnej w fazie otwartej (po rozpoczęciu leczenia PTH). W grupie z upośledzoną funkcją nerek na początku badania raportowano wzrost wartości eGFR o 12 i 14 ml/min/1,73m^2, odpowiednio w 52. i 104. tygodniu leczenia. Istotny klinicznie wzrost wartości wskaźnika eGFR raportowano u 61% chorych po 52. tygodniach leczenia palopegteryparatydem i u 25% po 26. tygodniach, natomiast w grupie z zaburzeniami czynności nerek u odpowiednio 68% i 100%. U znacznego odsetka chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m^2 obserwowano nawet wyższy wzrost wartości eGFR (o ≥10 ml/min/1,73m^2), wskazując, że terapia palopegteryparatydem przynosi największą poprawę funkcji nerek w grupie chorych z początkowymi zaburzeniami ich funkcjonowania, a obserwowany efekt utrzymuje się w długim okresie leczenia [4], [56].

Analizy przeprowadzone w populacji ogólnej włączonej do badania PaTHway - faza zamaskowana

Główny punkt końcowy

W badaniu przeprowadzono analizę wrażliwości, w której nie dopuszczano żadnych dawek hydroksylowanej pochodnej witaminy D lub preparatu wapnia przez 4 tygodnie przed wizytą w 26. tygodniu [1].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - główny punkt końcowy [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n/N (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n/N (%)*	RB [95% CI]**	Wartość p	NNT [95% CI]**
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu	48/61 79 [95% CI: 66; 88]	1/21 5 [95% CI: 0,1; 24]	16,52 [3,45; 93,34]	**<0,0001*# <0,05****	**2 [2; 2]**
Predefiniowana analiza wrażliwości					
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu	45/61 (74)	1/21 (5)	15,49 [3,22; 87,59]	**<0,0001* <0,05****	**2 [2; 3]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); # test *Cochran-Mantel Haenszel* stratyfikowany według etiologii niedoczynności przytarczyc (pooperacyjna lub inna). CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; RB - korzyść względna.

W populacji ogólnej włączonej do badania, główny punkt końcowy w 26. tygodniu osiągnęło 76% pacjentów leczonych palopegteryparatydem, względem 5% (1 osoba) w grupie placebo [1]. Wyniki te były bardzo zbliżone do wyników w subpopulacji, w której leczenie konwencjonalne było nieoptymalne (76,5% vs 0%). Przeprowadzona analiza wykazała, że odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria głównego punktu końcowego (normokalcemia i niezależność od terapii konwencjonalnej) był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej palopegteryparatydem w porównaniu do placebo (NNT=2), a uzyskany wynik został potwierdzony w analizie wrażliwości, w której nie było dozwolone przyjmowanie nawet sporadycznych dawek leków konwencjonalnych (NNT=2).

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Tabela 11. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poszczególne składowe głównego punktu końcowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n/N* % [95% CI]*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n/N* % [95% CI]*	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli:					
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (skorygowane o stężenie albumin)	49/61 (80,3)	10/21 (47,6)	1,69 [1,15; 2,87]	**<0,05**	**4 [2; 11]**
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	60/61 (98,4)	5/21 (23,8)	4,13 [2,18; 9,26]	**<0,05**	**2 [2; 2]**
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	57/61 (93,4)	1/21 (4,8)	19,62 [4,11; 110,59]	**<0,05**	**2 [2; 2]**
Brak konieczności zwiększenia dawki	57/61 (93,4)	12/21 (57,1)	1,64 [1,22; 2,57]	**<0,05**	**3 [2; 7]**

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n/N* % [95% CI]*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n/N* % [95% CI]*	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni					

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; RB - korzyść względna.

W wyniku zastosowanego 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem, 93% chorych uzyskało niezależność od konwencjonalnej terapii stosowanej w niewydolności przytarczyc. U 98% chorych nie istniała potrzeba suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminy D, a u 80% chorych udało się utrzymać prawidłowe stężenie wapnia w surowicy [1]. Przeprowadzone analizy wykazały, że u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów leczonych przez 26-tygodni palopegteryparatydem względem placebo uzyskano: prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (NNT=4), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (NNT=2), niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia (NNT=2) i brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni (NNT=3).

Obciążenie terapią

Dawka palopegteryparatydu w 26. tygodniu wynosiła 21,4 µg/dobę (zakres: 9-39 µg/dobę) [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - obciążenie terapią [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 średnia±SD*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 średnia±SD*	WMD [95% CI]**	Wartość p
Dzienne „obciążenie tabletkami" na początku badania	6,7±2,2	6,7±3,0	0 [-1,20; 1,20]	>0,05**
Dzienne „obciążenie tabletkami" w 26. tygodniu	0,5±1,7	5,4±3,2	-4,9 [-5,98; -3,82]	**<0,05** <0,0001***

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). CI - przedział ufności; WMD - średnia ważona różnic.

Dzienne „obciążenie tabletkami" na początku badania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Po upływie 26 tygodni leczenia, różnica w tym parametrze była istotna statystycznie na korzyść

grupy otrzymującej palopegteryparatyd, w której nastąpiła znamienna redukcja liczby przyjmowanych tabletek na dobę.

Średnia redukcja dziennego „obciążenia tabletkami" pacjentów w tygodniu 26. względem wartości początkowej obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS - ang. *least squares*) była istotnie statystycznie większa (p<0,0001) w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w porównaniu z placebo.

Wprowadzenie palopegteryparatydu do leczenia prowadziło do istotnego statystycznie względem placebo zmniejszenia średniej dawki wapnia elementarnego już w 4. tygodniu (p=0,0003) i utrzymywało się do 26. tygodnia (p=0,0003). Po 4 tygodniach leczenia palopegteryparatydem, średnia (SD) dawka wapnia elementarnego uległa zmniejszeniu z początkowych 1748,0±903,9 mg/dobę do 548,8±832,7 mg/dobę i ulegała dalszej redukcji do 26. tygodnia - 274,2±1371,8 mg/dobę [1].

W okresie 4 tygodni od wprowadzenia palopegteryparatydu większość pacjentów odstawiła suplementację hydroksylowaną pochodną witaminy D. Różnica w dawce hydroksylowanej pochodnej witaminy D pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie (p<0,0001) we wszystkich badanych punktach czasowych [1].

<u>Ocena czynności nerek - analiza *post-hoc*</u>

Ocena eGFR była przeprowadzana na początku badania i w czasie regularnych wizyt podczas fazy maskowanej i otwartej. Oceniano również odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥5 ml/min/1,73 m^2) oraz zmianą ≥10 ml/min/1,73 m^2 w 26. i 52. tygodniu. Powyższe punkty końcowe oceniano w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (< 60 i ≥60 ml/min/1,73 m^2) [4]. Wyjściowo, średnia wartość eGFR była liczbowo niższa w grupie pacjentów zrandomizowanych do ramienia otrzymującego palopegteryparatyd (67,3 ml/min/1,73 m^2) względem uczestników w grupie placebo (72,7 ml/min/1,73 m^2), również odsetek chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 był liczbowo większy w grupie badanej (31,1%) względem kontrolnej (19,1%) [4].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana wartości eGFR [4].

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, średnia±SD* [95% CI]*	Grupa badana, placebo^, średnia±SD* [95% CI]*	Średnia^^ ±SE*	Wartość p*#
Zmiana wartości eGFR w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej [ml/min/1,73 m²]	ogólna	7,9±10,4 [5,2; 10,6] p<0,0001** N=59	-1,9±8,6 [-6,1; 2,2] p=0,3468** N=19	8,8±2,5	**0,0007**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	11,4±10,7 [6,2; 16,5] p=0,0002** N=19	0,1±6,0 [-9,5; 9,6] p=0,9877** N=4	12,4±5,9	**0,0479**
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	6,3±10,0 [3,1; 9,5] p=0,0002** N=41	-2,4±9,3 [-7,6; 2,7] p=0,3280** N=15	7,7±2,7	**0,0060**

*wartości podane w referencji; ** sparowany test t, testowanie czy zmiana >0; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); #obliczono na podstawie modelu ANCOVA ze zmianą eGFR od wartości wyjściowej jako zmienną zależną, leczeniem, wyjściową grupą ze względu na eGFR i płcią jako efektami stałymi oraz wyjściowym wartościami eGFR i wiekiem jako kowariantami; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe; SE - błąd standardowy.

Zarówno w całej populacji jak również w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej wartości eGFR, terapia palopegteryparatydem prowadziła do szybkiego wzrostu wartości eGFR, widocznego już po 4 tygodniach leczenia. Po 26 tygodniach leczenia, obserwowano istotny statystycznie wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego względem wartości wyjściowej w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w porównaniu do chorych w ramieniu kontrolnym, wzrost ten był największy w grupie pacjentów z początkowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a więc w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek na początku badania.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - odsetek pacjentów ze zmianą wartości eGFR [4].

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n**/N (%*)	Grupa badana, placebo^, n**/N (%*)	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej o:						
≥ 5 ml/min/1,73 m²	ogólna	35/61 (57,4)	5/21 (23,8)	2,41 [1,21; 5,53]	**<0,05**	**3 [2; 12]**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	14/19 (73,7)	1/4 (25)	2,95 [0,97; 16,37]	>0,05	-
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	21/42 (50)	4/17 (23,5)	2,13 [0,97; 5,45]	>0,05	-
≥ 10 ml/min/1,73 m²	ogólna	26/61 (42,6)	2/21 (9,5)	4,48 [1,40; 16,47]	**<0,05**	**4 [3; 10]**
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	9/19 (47,4)	0/4 (0)	Peto OR=6,70	>0,05	-

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n**/N (%*)	Grupa badana, placebo^, n**/N (%*)	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
				[0,77; 58,15]		
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	17/42 (40,5)	2/17 (11,8)	2,68 [1,65; 4,36]	**<0,05**	**4 [3; 41]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały, że u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów leczonych przez 26 tygodni palopegteryparatydem uzyskano wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego względem wartości wyjściowej o 5 ml/min/1,73 m² (NNT=3) i 10 ml/min/1,73 m² (NNT=4) w populacji ogólnej oraz o 10 ml/min/1,73 m² (NNT=4) w populacji z wyjściowym eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Parametry biochemiczne

Tabela 15. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena parametrów biochemicznych w surowicy [1], [3].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 średnia±SD [1]* mediana (zakres międzykwartylowy) [3]*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 średnia±SD [1]* mediana (zakres międzykwartylowy) [3]*	WMD [95% CI]**	Wartość p**
Wartość początkowa				
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)	8,8±0,7 8,8 (8,4; 9,2)	8,6±0,6 8,5 (8,3; 9,1)	0,2 [-0,14; 0,54]	>0,05
Stężenie fosforanów (mg/dl)	4,2±0,6 4,2 (3,9; 4,6)	3,9±0,8 3,7 (3,2; 4,6)	0,3 [-0,03; 0,63]	>0,05
Iloczyn wapniowo&-fosforanowy (mg²/dl²)	37,1±5,7 37,5 (33,5; 40,0)	33,7±6,7 33,1 (27,1; 40,5)	3,4 [0,44; 6,36]	**<0,05**
Stężenie magnezu (mg/dl)	2,1±0,2 2,1 (2,0; 2,2)	2,0±0,2 2,0 (1,9; 2,1)	0,1 [0,001; 0,20]	**<0,05**
Stężenie 1,25(OH)$_2$D (pg/ml)^^	38,5±11,0 39,3 (30,7; 44,6)	40,0±15,4 38,0 (28,5; 44,6)	-1,5 [-7,57; 4,57]	>0,05
Stężenie 25(OH)D (ng/ml)	43,2±11,9 42,5 (35,3; 50,5)	41,1±11,5 38,8 (32,5; 45,7)	2,1 [-3,75; 7,95]	>0,05
eGFR (ml/min/1,73 m²)	67,5±13,8 66,6 (57,8; 76,5)	72,7±14,6 71,7 (65,3; 76,9)	-5,2 [-12,14; 1,74]	>0,05
Wartość w 26. tygodniu, N=60 w grupie badanej i N=19 w grupie kontrolnej				
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)	8,9±0,7 9,0 (8,6; 9,3)	8,2±0,5 8,4 (7,9; 8,6)	0,7 [0,36; 1,04]	**<0,05**
Stężenie fosforanów (mg/dl)	3,8±0,6 4,2 (3,9; 4,6)	3,9±0,9 3,7 (3,2; 4,7)	-0,1 [-0,45; 0,25]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 średnia±SD [1]* mediana (zakres międzykwartylowy) [3]*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 średnia±SD [1]* mediana (zakres międzykwartylowy) [3]*	WMD [95% CI]**	Wartość p**
Iloczyn wapniowo&-fosforanowy (mg²/dl²)	33,9±4,8 34,0 (30,4; 36,8)	31,7±6,4 32,6 (27,3; 35,7)	2,2 [-0,49; 4,89]	>0,05
Stężenie magnezu (mg/dl)	2,2±0,1 2,1 (1,1; 2,2)	2,0±0,2 2,1 (1,8; 2,1)	0,2 [0,13; 0,27]	**<0,05**
Stężenie 1,25(OH)$_2$D (pg/ml)^^	39,6±19,3 38,2 (25,7; 51,5)	34,8±16,5 33,7 (27,0; 41,9)	4,8 [-4,84; 14,44]	>0,05
Stężenie 25(OH)D (ng/ml)	36,4±12,0 34,5 (28,0; 41,3)	42,2±17,4 38,1 (32,9; 46,9)	-5,8 [-12,74; 1,14]	>0,05
eGFR (ml/min/1,73 m²)	75,6±14,5 75,7 (66,3; 84,8)	70,8±13,4 74,7 (61,8; 81,0)	4,8 [-2,55; 12,15]	>0,05

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). & - stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin; ^^N=59 dla grupy badanej w 26 tygodniu; CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe; WMD - średnia ważona różnic.

Średnie stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin w grupie otrzymującej palopegteryparatyd było prawidłowe na początku badania i w 26. tygodniu (8,8 mg/dl vs 8,9 mg/dl), podczas gdy w grupie kontrolnej uległo obniżeniu z początkowych 8,6 mg/dl vs 8,2 mg/dl w 26. tygodniu i było związane z zaplanowanym w protokole zmniejszeniem dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D. W 26. tygodniu terapii raportowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie stężenia wapnia i magnezu w surowicy (wyższe stężenia notowano w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w porównaniu do placebo). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w średniej wartości w 26. tygodniu wykazano dla: stężenia fosforanów, iloczynu wapniowo-fosforanowego, stężenia 1,25(OH)$_2$D, stężenia 1,25(OH)D i eGFR.

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wpływu terapii palopegteryparatydem na ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES). Niższe wyniki w skali HPES oznaczają poprawę w odczuciach pacjentów związanych z objawami niedoczynności przytarczyc oraz poprawę funkcjonowania i dobrostanu chorych.

Przeprowadzone analizy wskazują na istotną statystycznie poprawę zarówno w podskali wpływu choroby jak również podskali objawów choroby skali HPES (wynik sumaryczny, jak również wynik w kluczowych domenach, takich jak domena fizyczna, poznawcza, domena życia codziennego i dobrostanu fizycznego), w wyniku 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem w porównaniu z placebo.

W badaniu oceniano również jakość życia chorych, z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, gdzie niższe wyniki są związane z większym obciążeniem chorobą, a wyższy wynik oznacza poprawę. W wyniku 26-tygodniowej terapii palopegteryparatydem jakość życia uległa istotnej statystycznie poprawie

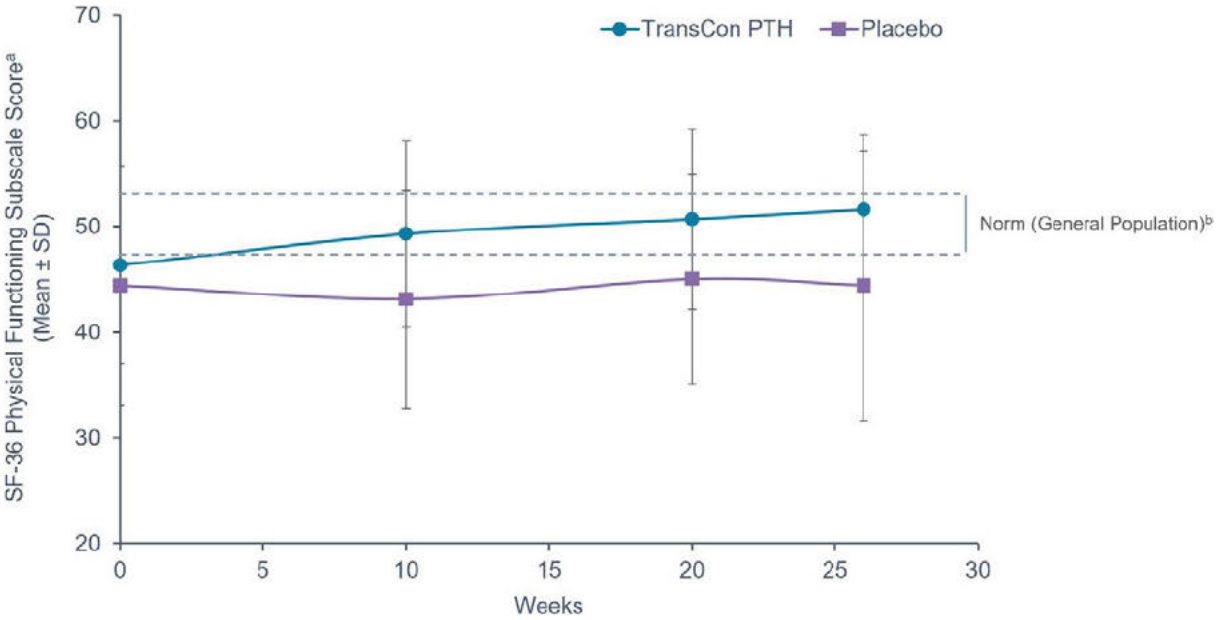
względem wartości początkowej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (wynik dla podskali funkcjonowania fizycznego: p = 0,0347) [1].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 średnia±SD*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 średnia±SD*	WMD [95% CI]**	Wartość p
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-impact*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-16,4±19,6 N=59	-2,9±21,8 N=19	-13,5 [-23,91 -3,09]	**0,0061*# <0,05****
Domena funkcjonowania fizycznego	-17,7±20,4 N=59	-5,3±21,5 N=19	-12,4 [-23,08; -1,72]	**0,0046*# <0,05****
Domena dobrostanu fizycznego	-14,2±19,4 N=54	-0,9±21,0 N=17	-13,3 [-24,08; -2,52]	**<0,05****
Domena życia społecznego i relacji	-13,5±20,8 N=59	-3,4±21,6 N=19	-10,1 [-20,95; 0,75]	>0,05**
Sumaryczny wynik w podskali wpływu choroby	-15,7±18,0 N=59	-3,9±19,0 N=19	-11,8 [-21,23; -2,37]	**<0,05****
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-19,3±17,9 N=59	-8,4±23,7 N=19	-10,9 [-20,95; -0,85]	**0,0038*# <0,05****
Domena poznawcza	-21,0±24,7 N=59	-7,4±14,2 N=19	-13,6 [-25,31; -1,89]	**0,0055*# <0,05****
Sumaryczny wynik w podskali objawów choroby	-20,2±19,5 N=59	-7,9±18,0 N=19	-12,3 [-22,30; -2,30]	**<0,05****

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). # - analiza ANCOVA, test różnicy w zmianie w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu pomiędzy grupą badaną i kontrolną, z etiologią niedoczynności przytarczyc jako efektem stałym i wyjściowymi wynikami

domeny HPES jako kowariantami. CI - przedział ufności; HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SD - odchylenie standardowe; WMD - średnia ważona różnic.



Rycina 3. Wpływ leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do placebo na wynik oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36. Kreskowane linie wskazują górną (53) i dolną (47) granicę T-*score* dla średniego poziomu funkcjonowania w populacji ogólnej USA, wyniki poniżej 47 punktów oznaczają upośledzenie jakości życia [1].

Po zakończeniu randomizowanej, zamaskowanej fazy badań, w grupie uczestników badania o akronimie PaTHway przeprowadzono wywiad telefoniczny, mający na celu ocenę objawów choroby w skali HPES, a znaczące zmiany w raportowanych objawach choroby oceniano z wykorzystaniem ogólnego wskaźnika nasilenia objawów u pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity*; PGIS) i globalnego wrażenia zmiany u pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*; PGIC). W ankiecie uczestniczyło 19 pacjentów, 15 z grupy badanej i 4 z grupy kontrolnej, 68,4% chorych ze Stanów Zjednoczonych i 31,6% z Kanady [7]. Ponieważ ankieta telefoniczna została przeprowadzona po zakończeniu fazy zamaskowanej, a pacjenci raportowali objawy występujące w zakresie czasu do 2 ostatnich tygodni, nie przeprowadzano oceny istotności statystycznej pomiędzy grupami.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D) w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, stosowanego jako terapia zastępcza w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie objawów fizycznych i kognitywnych w skali HPES [7].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n (%)* N=15			Grupa kontrolna, placebo^, n (%)* N=4			Ogółem, n (%)* N=19		
	przed badaniem	po badaniu	poprawa#	przed badaniem	po badaniu	poprawa#	przed badaniem	po badaniu	poprawa#
Objawy fizyczne									

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n (%)* N=15			Grupa kontrolna, placebo^, n (%)* N=4			Ogółem, n (%)* N=19		
	przed badaniem	po badaniu	poprawa#	przed badaniem	po badaniu	poprawa#	przed badaniem	po badaniu	poprawa#
Drgania mięśni	15 (100,0)	4 (26,7)	15 (100,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	18 (94,7)	5 (26,3)	16 (88,9)
Brak energii	14 (93,3)	3 (20,0)	13 (92,9)	4 (100,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	18 (94,7)	4 (21,1)	14 (77,8)
Uczucie zmęczenia	13 (86,7)	5 (33,3)	12 (92,3)	4 (100,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	17 (89,5)	6 (31,6)	13 (76,5)
Słabość mięśni	14 (93,3)	1 (6,7)	13 (92,9)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	17 (89,5)	2 (10,5)	14 (82,4)
Mrowienie bez drętwienia	13 (86,7)	4 (26,7)	11 (84,6)	4 (100,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	17 (89,5)	7 (36,8)	12 (70,6)
Problemy ze snem	13 (86,7)	2 (13,3)	12 (92,3)	4 (100,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	17 (89,5)	3 (15,8)	13 (76,5)
Spazmy mięśniowe	13 (86,7)	6 (40,0)	12 (92,3)	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	16 (84,2)	8 (42,1)	13 (81,3)
Mrowienie z drętwieniem	13 (86,7)	6 (40,0)	12 (92,3)	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	16 (84,2)	8 (42,1)	13 (81,3)
Skurcze mięśni	12 (80,0)	1 (6,7)	12 (100)	2 (50,0)	0	1 (50,0)	14 (73,7)	1 (5,3)	13 (92,9)
Ból	11 (73,3)	3 (20,0)	10 (90,9)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	14 (73,7)	4 (21,1)	11 (78,6)
Problemy z sercem	9 (60,0)	4 (26,7)	6 (66,7)	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	12 (63,2)	6 (31,6)	7 (58,3)
Wrażliwość na ciepło	7 (46,7)	1 (6,7)	6 (85,7)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	9 (47,4)	2 (10,5)	7 (77,8)
Napięcie/ sztywność mięśni	1 (6,7)	2 (13,3)	1 (100,0)	1 (25,0)	0	0	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (50,0)
Objawy żołądkowo-jelitowe	1 (6,7)	0	0	0	0	-	1 (5,3)	0	0
Drgawki	1 (6,7)	0	1 (100,0)	0	0	-	1 (5,3)	0	1 (50,0)
Fizyczne odczucie drgań	1 (6,7)	0	1 (100,0)	0	0	-	1 (5,3)	0	1 (50,0)
Niewyraźna mowa	1 (6,7)	0	1 (100,0)	0	0	-	1 (5,3)	0	1 (50,0)
Wrażliwość na zimno	1 (6,7)	0	0	0	0	-	1 (5,3)	0	0
Objawy kognitywne									
Trudności w znalezieniu słowa	15 (100,0)	6 (40,0)	13 (86,7)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	17 (89,5)	7 (36,8)	14 (82,4)
Trudności w koncentracji	15 (100,0)	6 (40,0)	14 (93,3)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	17 (89,5)	7 (36,8)	15 (88,2)
Problemy z zapamiętywaniem	14 (93,3)	7 (46,7)	13 (92,9)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	16 (84,2)	8 (42,1)	14 (87,5)
Problemy z jasnym myśleniem	14 (93,3)	3 (20,0)	12 (85,7)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	16 (84,2)	4 (21,1)	13 (81,3)
Trudności ze zrozumieniem informacji	12 (80,0)	3 (20,0)	10 (83,3)	1 (25,0)	0	1 (100,0)	13 (68,4)	3 (15,8)	11 (84,6)
Splątanie	2 (13,3)	0	2 (100,0)	0	0	-	2 (10,5)	0	2 (100,0)

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). #procent poprawy po leczeniu na podstawie n uczestników zgłaszających oznaki/objawy przed badaniem.

Podsumowując, zdecydowana większość objawów fizycznych ocenianych w kwestionariuszu HPES uległa poprawie u ponad 90% chorych leczonych palopegteryparatydem, w porównaniu do 33% chorych otrzymujących placebo. Najniższy odsetek pacjentów w grupie badanej raportował poprawę problemów z sercem - 65% pacjentów. Po wprowadzeniu terapii zastępczej PTH, znacznej poprawie uległy również objawy kognitywne (wszystkie oceniane objawy u co najmniej 83% chorych). Znaczącą, 3-punktową poprawę w domenie objawów fizycznych oraz poznawczych ocenianych w skali HPES, raportowano u odpowiednio 46,7% oraz 40% chorych leczonych palopegteryparatydem oraz żadnego pacjenta z grupy placebo. Ponad połowa uczestników otrzymujących palopegteryparatyd (53,3%, N=8) raportowało, że wszystkie ich fizyczne objawy uległy poprawie w czasie trwania badania [7].

W opinii ankietowanych, do fizycznych objawów, które uległy największej poprawie w wyniku zastosowanego leczenia palopegteryparatydem należały: sumaryczna ocena objawów fizycznych (N=8), uczucie zmęczenia (N=3), brak energii (N=3), słabość mięśni (N=3), mrowienie z drętwieniem (N=3), mrowienie bez drętwienia (N=3), drgania mięśni (N=2), skurcze mięśni (N=2), spazmy mięśniowe (N=2) i problemy ze snem (N=2). W ocenie poznawczej, największej poprawie uległy: ogółem wszystkie objawy kognitywne (N=8), problemy z koncentracją (N=4), problemy z jasnym myśleniem (N=2), problemy z rozumieniem informacji (N=1) i problemy z zapamiętywaniem (N=1) [7].

W ankiecie oceniano również ogólny wskaźnik nasilenia objawów u pacjenta (PGIS). Ocena ogólnego wskaźnika objawów ogólnych obejmowała częstotliwość ogólnych objawów niedoczynności przytarczyc przy użyciu 6-punktowej skali w zakresie od „zawsze" do „nigdy". Poprawę w zakresie 3 lub więcej punktów w odniesieniu do znaczącej zmiany w częstości objawów fizycznych oraz poznawczych choroby raportowało odpowiednio 8 (53,5%) i 7 (46,7%) chorych z grupy leczonej palopegteryparatydem i żaden chory z grupy placebo [7].
Globalne wrażenie zmiany u pacjenta (PGIC) oceniane w badaniu obejmowało pomiar zmiany objawów ogólnych. Zmiana oceny ogólnych objawów zgłaszana przez uczestników w zakresie tego, jak często doświadczali ogólnych objawów z powodu niedoczynności przytarczyc w porównaniu z początkiem badania mierzona była przy użyciu 5-punktowej skali od „znacznie częściej" do „znacznie rzadziej". Znacznie mniejsza częstość objawów ogólnych oraz objawów kognitywnych i tym samym znacząca zmiana względem początku badania była raportowana odpowiednio u 73,3% oraz 60% pacjentów leczonych palopegteryparatydem i 25% oraz żadnego z chorych otrzymujących placebo [7].

Uczestniczy zostali również zapytani o wygodę stosowania preparatu zawierającego palopegteryparatyd. Z grupy 15 ankietowanych łatwość w podaniu leku raportowało 86,7% badanych, 73,3% stosowało lek w pojedynczym wstrzyknięciu, 33,3% raportowało mniejszą ilość stosowanych leków, 20% szybkość w

podaniu leku. Łatwość w zabraniu preparatu ze sobą, możliwość samodzielnej iniekcji i brak konieczności przechowywania leku w lodówce po otwarciu doceniło odpowiednio po 13,3% pacjentów każde. Po 1. pacjencie (6,7%) dobrze oceniało działanie wstrzykiwacza, było zadowolone z opakowania leku, doceniało łatwość w pamiętaniu o dawkowaniu i elastyczny czas podania preparatu [7].

Do głównych niedogodności związanych ze stosowanym leczeniem należały: niechęć do stosowania igieł/wykonywania zastrzyków (40%), problemy ze stosowaniem wstrzykiwacza (20%), konieczność przechowywania preparatu w lodówce przed otwarciem (13,3%), konieczność zabierania ze sobą wstrzykiwacza np. podczas podróży (6,7%), konieczność utylizacji igieł (6,7%) [7].

W opinii pacjentów (N=15) największy wpływ wprowadzonej terapii palopegteryparatydem odnotowano w zakresie:

- poprawy objawów ogółem (N=5),
- poprawy funkcjonowania fizycznego (N=4),
- poprawy jakości życia (N=3),
- braku niedogodności związanych z przyjmowaniem leków/tabletek (N=3),
- poprawy objawów fizycznych (N=3),
- poprawy objawów psychicznych (N=2).

Odpowiednio 1 z 15 ankietowanych jako największą zaletę stosowanego leczenia uznał: większą stabilność poziomu wapnia/ objawów związanych z zaburzeniami stężenia wapnia w surowicy, poprawę relacji społecznych, poprawę objawów poznawczych, mniejsze zmęczenie, redukcję bólu, zmniejszenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatów wapnia, poprawę możliwości planowania wydarzeń w życiu, redukcję lub zmniejszenie stosowania dotychczasowej terapii, zwiększenie poczucia normalności, łatwiejsze myślenie i poprawę jakości snu. Wśród osób, które otrzymywały palopegteryparatyd (N=15), 12 uczestników (80,0%) było bardzo zadowolonych, a 3 uczestników (20,0%) było w pewnym stopniu zadowolonych z zastosowanego leczenia. W sumie 16 uczestników (84,2%) preferowało stosowane leczenie palopegteryparatydem, 2 uczestników (10,5%) preferowało wcześniej stosowaną terapię niedoczynności przytarczyc, a 1 uczestnik (5,3%) nie miał preferencji w zakresie stosowanego leczenia [7].

Analizy przeprowadzone w populacji ogólnej włączonej do badania PaTHway - faza otwarta

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli fazę podwójnie zamaskowaną (N=79) mogli przejść do fazy otwartej, trwającej 156 tygodni. W czasie fazy otwartej wszyscy uczestnicy otrzymywali palopegteryparatyd. U pacjentów z grupy kontrolnej wcześniej przyjmujących placebo, palopegteryparatyd wprowadzany był zgodnie ze schematem stosowanym w grupie badanej na początku fazy zamaskowanej. Czas ekspozycji

na palopegteryparatyd w fazie otwartej był definiowany jako czas od ekspozycji na pierwszą dawkę leku do czasu analizy. Spośród 79 uczestników, którzy ukończyli fazę randomizowaną, 78 pacjentów (N=59 pacjentów z grupy wcześniej leczonej palopegteryparatydem i N=19 z grupy wcześniej otrzymującej placebo) ukończyło 52-tygodniowy okres fazy otwartej badania [3]. W 104. tygodniu w badaniu nadal uczestniczyło 76 z 82 pacjentów [8], a w 156. tygodniu – 73/82 (89%) pacjentów [10], [11], [13].

W 52. tygodniu, średnia (SD) dawka palopegteryparatydu wynosiła 24,6±7,6 µg/dobę (mediana - 24,0 µg/dobę; zakres 9-54 µg/dobę). Stosowanie się do zaleceń lekarskich (definiowane jako całkowita liczba aktualnych dawek palopegteryparatydu podzielona przez całkowitą liczbę planowanych dawek i wyrażone w %) wynosiło średnio (SD) - 97,1±3,4% [3].

Ponieważ w fazie otwartej wszyscy pacjenci leczeni byli palopegteryparatydem, w poniższych analizach nie przeprowadzano obliczeń różnicy pomiędzy grupami, nawet jeżeli wyniki raportowano oddzielnie dla pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy badanej i kontrolnej.

Główny punkt końcowy badania

Główny punkt końcowy badania oceniano w populacji ogólnej [3], [4], jak również w subpopulacjach wyodrębnionych z uwagi na wyjściową wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) - analiza *post-hoc* [4].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - główny punkt końcowy, populacja ogólna oraz analiza *post-hoc* w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na funkcję nerek [3], [4].

Punkt końcowy	Populacja/ referencja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, n/N* % [95% CI]*	Placebo → palopegteryparatyd^, n/N* % [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu	ogólna [4]	48/59 81,4 [69,1; 90,3]	15/19 78,9 [54,4; 93,9]
	ogólna [3]#	**placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=78**	
		63/78 81 [70; 89]	
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	15/19 78,9 [54,4; 93,9]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	33/40 82,5 [67,2; 92,7]	13/15 86,7 [59,5; 98,3]

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #wartości obliczono na podstawie uczestników ITT, u których raportowano dane dotyczące wszystkich kryteriów złożonego punktu końcowego; CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

W 52. tygodniu trwania badania odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 81% pacjentów leczonych palopegteryparatydem [3], [4].

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Tabela 19. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - populacja ogólna oraz analiza *post-hoc* w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na funkcję nerek [3], [4], [8].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Populacja/ referencja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, n/N* (%**)	Placebo → palopegteryparatyd^, n/N* (%**)
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli:				
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy#	52 tygodnie	ogólna [4]	50/59 (84,8)	17/19 (89,5)
		ogólna [3]	placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=78	
			67/78 (86)	
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	15/19 (79)	2/4 (50)
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	35/40 (87,5)	15/15 (100)
	104 tygodnie	ogólna [8], [12]	62**/76 (82)	
Niezależność od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D##	52 tygodnie	ogólna [4]	59/59 (100)	19/19 (100)
		ogólna [3]	placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=78	
			78/78 (100)	
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	19/19 (100)	4/4 (100)
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	40/40 (100)	15/15 (100)
	104 tygodnie	ogólna [8]	76**/76 (100)	
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia^^	52 tygodnie	ogólna [4]	57/59 (96,6)	17/19 (89,5)
		ogólna [3]	placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=78	
			74/78 (95)	
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	19/19 (100)	4/4 (100)
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	38/40 (95)	13/15 (86,7)
	104 tygodnie	ogólna [8]	74**/76 (97)	
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia^^ i aktywnego metabolitu witaminy D	104 tygodnie	Ogólna [12]	97%	
	156 tygodni	ogólna [10], [11], [13], [14]	96%	

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #prawidłowe stężenie wapnia skorygowanego o stężenie albumin w surowicy - 8,3-10,6 mg/dl; ##niezależność definiowana jako stała dawka aktywnego metabolitu witaminy D wynosząca 0 w dniu poprzedzającym wizytę w 52. tygodniu; ^^niezależność definiowana jako stała dawka wapnia elementarnego ≤600 mg w dniu poprzedzającym wizytę w 52. tygodniu. eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

W okresie 52 i 104 tygodni leczenia palopegteryparatydem odpowiednio 95% i 97% chorych uzyskało niezależność od konwencjonalnej terapii stosowanej w niewydolności przytarczyc, a żaden z pacjentów nie przyjmował aktywnego metabolitu witaminy D. W 52. tygodniu fazy otwartej, 78% uczestników nie przyjmowało wapnia elementarnego, 16,7% przyjmowało dawki ≤ 600 mg/dobę, a 5% przyjmowało dawkę > 600 mg/dobę. W 156. tygodniu 96% pacjentów było uniezależnionych od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia. Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się u 86% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w 52 tygodniu terapii i 82% chorych w 104 tygodniu leczenia [4], [8], [10], [11], [13], [14].

Parametry biochemiczne

Tabela 20. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena parametrów biochemicznych w surowicy po 52 tygodniach [3].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd, 26. tydzień N=60 średnia±SD* mediana (zakres międzykwartylowy)*	Grupa kontrolna, placebo^, 26. tydzień N=19 średnia±SD* mediana (zakres międzykwartylowy)*	Placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd, 52. tydzień N=78 średnia±SD* mediana (zakres międzykwartylowy)*
Po 52 tygodniach [3]			
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)	8,9±0,7 9,0 (8,6; 9,3)	8,2±0,5 8,4 (7,9; 8,6)	8,9±0,6 8,9 (8,6; 9,3)
Stężenie fosforanów (mg/dl)	3,8±0,6 4,2 (3,9; 4,6)	3,9±0,9 3,7 (3,2; 4,7)	3,7±0,7 3,7 (3,3; 4,0)
Iloczyn wapniowo&-fosforanowy (mg^2/dl^2)	33,9±4,8 34,0 (30,4; 36,8)	31,7±6,4 32,6 (27,3; 35,7)	32,8±5,9 33,7 (28,2; 35,7)
Stężenie magnezu (mg/dl)	2,2±0,1 2,1 (1,1; 2,2)	2,0±0,2 2,1 (1,8; 2,1)	2,1±0,2 2,1 (2,0; 2,2)
Stężenie $1,25(OH)_2D$ (pg/ml)^^	39,6±19,3 38,2 (25,7; 51,5)	34,8±16,5 33,7 (27,0; 41,9)	41,5±16,2 41,2 (29,6; 47,9)
Stężenie 25(OH)D (ng/ml)^^	36,4±12,0 34,5 (28,0; 41,3)	42,2±17,4 38,1 (32,9; 46,9)	39,0±13,6 37,2 (29,6; 42,9)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)#	75,3±14,4 75,7 (66,3; 84,8)	70,8±12,4 74,7 (61,8; 81,0)	77,4±15,4 77,2 (67,8; 88,2)

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); & - stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin; ^^N=59 dla grupy badanej w 26 tygodniu; #eGFR oszacowany względem powierzchni ciała. eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe.

Średnie stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin utrzymywało się w prawidłowym zakresie (8,3-10,6 mg/dl) we wszystkich punktach czasowych fazy otwartej badania. Średnie wartości

stężenia fosforanów, magnezu, 25(OH)D, 1,25$(OH)_2$D i iloczynu wapniowo-fosforanowego utrzymywały się w prawidłowym zakresie przez cały czas trwania fazy otwartej badania. Zastosowane leczenie prowadziło do szybkiej i utrzymującej się redukcji dawki wapnia elementarnego, średnia (SD) dawka wapnia elementarnego w 52. tygodniu wynosiła 148±418 mg/dobę [3]. W 104 tygodniu badania średnie stężenie fosforanów w surowicy wynosiło 1,1±0,2 mmol/l, a iloczyn wapniowo-fosforanowy 2,5±0,4 $mmol^2/l^2$, parametry te znajdowały się w prawidłowym zakresie [8].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena parametrów biochemicznych w surowicy i moczu po 156 tygodniach [10], [11], [13], [14].

Punkt końcowy	Placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd, 156. tydzień
Po 156 tygodniach	
Pacjenci z prawidłowym stężeniem wapnia skorygowanego o stężenie albumin*, %	88%
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin, średnia, SD (mg/dl)	8,9 ±0,6
Stężenie fosforanów, średnia, SD (mg/dl)	3,4 ±0,6
Iloczyn wapniowo-fosforanowy, średnia, SD (mg^2/dl^2)	30,6 ±5,4
Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu, średnia, SD (mg/dobę)	162,1 ±117,8

*prawidłowy poziom wapnia zdefiniowany jako 8,3-10,6 mg/dL.

W 156. tygodniu terapii średnie stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin, stężenie fosforanów a także iloczyn wapniowo-fosforanowy pozostawały w granicach normy [10].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - obciążenie terapią [3].

Punkt końcowy	Placebo lub palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=78 średnia±SD*
Grupa przyjmująca palopegteryparatyd w fazie zamaskowanej	
Dzienne „obciążenie tabletkami" w 26. tygodniu	0,45±1,7
Dzienne „obciążenie tabletkami" w 52. tygodniu	0,26±0,7
Grupa przyjmująca placebo w fazie randomizowanej	
Dzienne „obciążenie tabletkami" w 26. tygodniu	5,4±3,2
Dzienne „obciążenie tabletkami" w 52. tygodniu	0,5±0,8

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); SD - odchylenie standardowe.

U pacjentów, u których terapia palopegteryparatydem w fazie zamaskowanej doprowadziła do zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek, obserwowano dalszą, nieznaczną redukcję ich liczby w 52.

tygodniu terapii. W grupie rozpoczynającej terapię palopegteryparatydem w 26. tygodniu badania, średnia liczba przyjmowanych tabletek spadła z 5,4 do 0,5 w 52. tygodniu fazy otwartej [4].

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

Tabela 23. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana w ocenie w skali HPES [3].

Punkt końcowy	Grupa otrzymująca palopegteryparatyd od początku badania, N=59 średnia±SD*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-Impact*) - zmiana w 52. tygodniu względem wartości początkowej	
Domena życia codziennego	-15,2±18,2
Domena funkcjonowania fizycznego	-16,0±18,4
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 52. tygodniu względem wartości początkowej	
Domena fizyczna	-17,4±17,3
Domena poznawcza	-19,1±24,0

*wartości podane w referencji; HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

U pacjentów leczonych palopegteryparatydem w fazie zamaskowanej, poprawa w skali HPES obserwowana po pierwszych 26 tygodniach terapii utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia. Natomiast w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie palopegteryparatydem w fazie otwartej, wyniki w skali HPES poprawiły się w krótkim czasie po wprowadzeniu terapii palopegteryparatydem, w sposób podobny do poprawy obserwowanej w grupie badanej w fazie zamaskowanej. Podobne zmiany obserwowano w przypadku oceny w skali SF-36, a poprawa obserwowana u pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd w fazie maskowanej utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia [3].

Wskaźniki przemian kostnych

Wskaźniki przemian kostnych obejmowały ocenę:

- gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*; BMD) w 4 obszarach: kręgosłup lędźwiowy (L1-L4), kość biodrowa, szyjka kości udowej, 1/3 dystalnej części kości promieniowej; ocenianej za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii; wyniki wyrażone w g/cm^2 były przekształcane na wyniki T-scores i Z-scores,
- markerów obrotu kostnego (*bone turnover markers*; BTMs) - oceniano stężenie w surowicy: N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (P1NP, ang. *procollagen type 1 N-terminal propeptide*; P1NP) oraz C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha kolagenu typu I (ang. *C terminal telopeptide of type I collagen*; CTX) [3].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena gęstości mineralnej kości [3].

Lokalizacja/region	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=61; średnia*		
	wartość początkowa*#	tydzień 26.*^^	tydzień 52.*^^
Kręgosłup/wartości skorygowane dla kręgów (L1-L4)			
Liczebność, N	N=59	N=58	N=57
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	1,20	1,11	1,10
T-score	0,92	0,07	0,02
Z-score	1,51	0,68	0,66
Biodro/ szyjka kości udowej			
Liczebność, N	N=60	N=59	N=58
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	0,94	0,88	0,86
T-score	0,00	-0,47	-0,58
Z-score	0,80	0,34	0,25
Biodro/ całkowite			
Liczebność, N	N=60	N=59	N=58
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	1,04	0,98	0,96
T-score	0,43	-0,08	-0,19
Z-score	0,95	0,45	0,36
Przedramię/ 1/3 dystalnej części kości promieniowej			
Liczebność, N	N=60	N=60	N=59
Gęstość mineralna kości [g/cm²]	0,77	0,76	0,76
T-score	-0,33	-0,34	-0,40
Z-score**	0,33	0,35	0,33

*wartości podane w referencji; **N=59 na początku badania i w 26. tygodniu oraz N=58 w 52. tygodniu; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^w obliczeniach statystycznych uwzględniano wyniki tylko od uczestników z wartościami początkowymi i wynikami dla odpowiedniej wizyty innej niż początkowa; #statystyki podsumowujące obliczane na podstawie wszystkich uczestników z danymi na początku badania.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena gęstości mineralnej kości [3].

Lokalizacja/region	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ Gęstość mineralna kości*	
	% zmiany względem wartości początkowej	% zmiany względem wartości z 26. tygodnia
	tydzień 26.	tydzień 52.
Kręgosłup lędźwiowy/wartości skorygowane dla kręgów (L1-L4)		
% zmiany	-8,1	-0,6
Biodro/ szyjka kości udowej		
% zmiany	-7,0	-1,5
Biodro/ całkowite		
% zmiany	-6,5	-1,5
Przedramię/ 1/3 dystalnej części kości promieniowej		
% zmiany	-0,06	-0,5

*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

U uczestników leczonych palopegteryparatydem zarówno w okresie zamaskowanym, jak i otwartym, zaobserwowano ogólnie mniejsze przyrostowe zmiany w gęstości mineralnej kości i wartościach markerów obrotu kostnego (tabela poniżej) między 26. a 52. tygodniem niż między wartością wyjściową a 26. tygodniem leczenia [3].

Średnie wartości Z-score dla gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej i całym biodrze były podwyższone na początku badania, a następnie spadły w kierunku wartości prawidłowych odpowiadających wiekowi i płci, utrzymując się powyżej zera do 104. tygodnia, co odzwierciedlało zrównoważoną resorpcję i formowanie kości [12].

Tabela 26. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - markery obrotu kostnego [3].

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd ^ N=61		
	wartość początkowa mediana (zakres międzykwartylowy)*	tydzień 12. lub 26. mediana (zakres międzykwartylowy)*	tydzień 52 mediana (zakres międzykwartylowy)*
P1NP [ng/ml]#	29,4 [23,7; 39,0]	tydzień 26. 116,5 [81,4; 155,3]	84,4 [58,6; 110]
CTX [ng/l]#	180,0 [140,0; 260,0]	tydzień 12. 1040,0 [560; 1420]	640,0 [440; 830]

*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #Prawidłowe zakresy w surowicy: P1NP - kobiety przed menopauzą 15-59 ng/ml; kobiety po menopauzie 16-74 ng/ml; mężczyźni 14-86 ng/ml; CTX - kobiety przed menopauzą 30-570 ng/l; kobiety po menopauzie 100-1010 ng/l; mężczyźni 18-30 lat - 160-870 ng/l; mężczyźni 31-50 lat - 90-630 ng/l; mężczyźni ≥51 lat - 40-840 ng/l; P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; CTX - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I.

U pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd od początku fazy zamaskowanej, wartość P1NP - biomarkera tworzenia kości wzrosła z wartości wyjściowej do wartości maksymalnej w 26. tygodniu i wykazywała tendencję spadkową w 52. tygodniu. Natomiast wartość biomarkera resorpcji kości CTX osiągnęła wartość szczytową w 12. tygodniu i również wykazywała tendencję spadkową w 52. tygodniu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie randomizowanej, po rozpoczęciu leczenia palopegteryparatydem obserwowano podobny trend zmian w zakresie markerów obrotu kostnego, jak w fazie zamaskowanej w populacji chorych od początku otrzymujących palopegteryparatyd [3].

Ocena czynności nerek

Do oceny czynności nerek wykorzystano parametr eGFR. Ocena eGFR była przeprowadzana w czasie regularnych wizyt podczas fazy maskowanej i otwartej. Oceniano również odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥5 ml/min/1,73 m^2) oraz zmianą ≥10 ml/min/1,73 m^2 w 52. tygodniu. Powyższe punkty końcowe oceniano w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (< 60 i ≥60 ml/min/1,73 m^2). Analizy przeprowadzono *post-hoc* [4].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana wartości eGFR [4], [8], [56].

Punkt końcowy	Okres obserwacji/ referencja	Populacja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, średnia±SD* [95% CI]*	Placebo → palopegteryparatyd^, średnia±SD* [95% CI]*
Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej [ml/min/1,73 m²]	52 tygodnie [4]	ogólna [4]	9,3±11,7 [6,2; 12,3] p<0,0001 N=59	7,6±8,7 [3,4; 11,8] p=0,0014 N=19
		ogólna [8]	8,9±11,0 p<0,0001 N=78	
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	11,5±11,3 [6,0; 16,9] p=0,0003 N=19	11,7±2,2 [8,1; 15,2] p=0,0018 N=4
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	8,6±11,9 [4,4; 12,1] P<0,0001 N=40	6,5±9,5 [1,2; 11,7] p=0,0199 N=15
	104 tygodnie [8]	ogólna	9,0±10,3 p<0,0001 N=76	
	104 tygodnie [56]	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	13,8±10,0 p<0,0001 N=23	
	156 tygodni [10], [11]	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	14,0 ± 8,9	
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]	104 tygodnie [8], [12]	ogólna	77,8±14,8 N=76 Wzrost względem wartości wyjściowych o 9,0 ±10,3, p<0,0001	
Wartość eGFR, [ml/min/1,73 m²]	156 tygodni [10], [11], [13], [14]	ogólna	78,0 ±14,5 Wzrost względem wartości wyjściowych o 8,8 ±11,9, p<0,0001	

*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); CI - przedział ufności; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe.

Leczenie palopegteryparatydem prowadziło do szybkiego i utrzymującego się istotnego statystycznie wzrostu średniej wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego w populacji ogólnej (do 156 tygodnia terapii) i we wszystkich analizowanych grupach, jednak największą poprawę obserwowano u chorych z zaburzeniami funkcji nerek na początku badania. Obserwowany już po 4 pierwszych tygodniach terapii wzrost wartości eGFR utrzymywał się w 52. i 104. tygodniu leczenia palopegteryparatydem, zarówno w populacji ogólnej jak również w podgrupach wyodrębnionych pod względem wyjściowej wartości eGFR. Największe wzrosty wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego raportowano w populacji z początkowymi zaburzeniami funkcji nerek (< 60 ml/min/1,73 m²) [4], [8], [10].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana wartości eGFR [4], [8].

Punkt końcowy	Okres obserwacji/ referencja	Populacja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, n**/N (%*)	Placebo → palopegteryparatyd^, n**/N (%*)
Odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR w 52., 104. lub 156. tygodniu względem wartości wyjściowej:				
o ≥ 5 ml/min/1,73 m²	52 tygodnie [4]	ogólna	39/61 (63,9)	11/21 (52,4)
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	13/19 (68,4)	4/4 (100)
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	26/42 (61,9)	7/17 (41,2)
	104 tygodnie [8]	ogólna	46**/76 (61)	
	156 tygodni [10], [11], [13], [14]	ogólna	59%	
o ≥ 10 ml/min/1,73 m²	52 tygodnie [4]	ogólna	26/61 (42,6)	6/21 (28,6)
		wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	8/19 (42,1)	3/4 (75,0)
		wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	18/42 (42,9)	3/17 (17,6)
	104 tygodnie [8]	ogólna	33**/76 (44)	
	156 tygodni [10], [11], [13], [14]	ogólna	43%	

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe.

Klinicznie istotny wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego obserwowano u 64% pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd przez okres 52 tygodni i 61% chorych w 104. tygodniu badania. Wzrost wartości eGFR o ≥ 10 ml/min/1,73 m² raportowano odpowiednio u 43% i 44% pacjentów leczonych palopegteryparatydem przez 52 tygodnie i w 104. tygodniu badania [4], [8].

Tabela 29. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - parametry biochemiczne w surowicy i moczu [4].

Punkt końcowy	Populacja	Średnia/ zmiana względem wartości wyjściowej	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, średnia±SD*	Placebo → palopegteryparatyd^, średnia±SD*
Stężenie w surowicy - 52. tydzień				
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin [mg/dl]	ogólna	średnia	8,9±0,6 N=61	9,1±0,6 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	0,1±0,9 N=61	0,4±0,9 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	8,9±0,8 N=19	8,7±0,8 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,08±1,2 N=19	0,2±0,7 N=4

Punkt końcowy	Populacja	Średnia/ zmiana względem wartości wyjściowej	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, średnia±SD*	Placebo → palopegteryparatyd^, średnia±SD*
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	8,9±0,5 N=42	9,2±0,5 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	0,2±0,8 N=42	0,5±0,9 N=17
Stężenie fosforanów [mg/dl]	ogólna	średnia	3,8±0,6 N=61	3,4±0,7 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,5±0,7 N=61	-0,5±0,6 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	3,7±0,7 N=19	3,8±1,2 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,3±0,6 N=19	-0,5±0,4 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	3,8±0,6 N=42	3,3±0,5 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,5±0,7 N=42	-0,6±0,6 N=17
Iloczyn wapniowo#-fosforanowy [mg²/dl²]	ogólna	średnia	33,4±5,8 N=61	30,9±6,1 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	-3,5±6,7 N=61	-3,3±4,9 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	33,0±7,2 N=19	32,6±8,5 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-3,3±7,4 N=19	-3,7±2,7 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	33,5±5,1 N=42	30,4±5,6 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	-3,6±6,3 N=42	-3,2±5,4 N=17
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	ogólna	średnia	0,9±0,2 N=61	0,8±0,1 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,1±0,1 N=61	-0,1±0,1 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	1,0±0,3 N=19	1,0±0,1 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,2±0,1 N=19	-0,2±0,1 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	0,8±0,1 N=42	0,8±0,1 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,1±0,1 N=42	-0,1±0,1 N=17
Poziom w moczu - 52. tydzień				
Poziom wapnia [mg/24 godziny]	ogólna	średnia	185,1±120,8 N=61	223,1±89,3 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	-200,9±202,6 N=61	-102,8±172,7 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	176,3±121,4 N=19	184,5±34,4 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-182,8±184,4 N=19	-273,3±102,8 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	189,6±121,9 N=42	233,4±97,3 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	-210,2±213,1 N=42	-57,3±159,9 N=17

Punkt końcowy	Populacja	Średnia/ zmiana względem wartości wyjściowej	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, średnia±SD*	Placebo → palopegteryparatyd^, średnia±SD*
Poziom fosforanów [mg/24 godziny]	ogólna	średnia	0,8±0,3 N=61	0,8±0,3 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	0,1±0,3 N=61	0,2±0,2 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	0,74±0,2 N=19	0,95±0,2 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	0,08±0,4 N=19	0,09±0,1 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	0,84±0,3 N=42	0,81±0,3 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	0,17±0,3 N=42	0,22±0,27 N=17
Poziom kreatyniny [mg/24 godziny]	ogólna	średnia	1266,6±380,3 N=61	1311,1±285,4 N=21
		zmiana względem wartości wyjściowej	-0,9±341,3 N=61	92,6±382,5 N=21
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m²	średnia	1235,8±414,7 N=19	1320,0±268,5 N=4
		zmiana względem wartości wyjściowej	-11,2±355,3 N=19	-23,5±369,9 N=4
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m²	średnia	1281,9±367,1 N=42	1308,5±299,7 N=17
		zmiana względem wartości wyjściowej	4,3±339,2 N=42	125,8±392,9 N=17

*wartości podane w referencji; #stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe.

Średnie stężenie wapnia w surowicy w 52. tygodniu badania utrzymywało się w prawidłowym zakresie. Parametry laboratoryjne w surowicy i w moczu były zbliżone w populacji ogólnej i subpopulacjach wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR, jak również w grupach początkowo przydzielonych do grupy badanej i kontrolnej, a w fazie otwartej przyjmujących palopegteryparatyd. Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu, który obniżył się w grupie badanej z początkowych 392 mg do 220 mg, uległ dalszemu spadkowi do 185 mg w 52. tygodniu i do 158,8 mg w 104 tygodniu. W grupie rozpoczynającej leczenie palopegteryparatydem, wyjściowa wartość tego parametru wynosiła 292 mg/24 godziny i w wyniku zastosowanej terapii obniżyła się do wartości 223 mg, osiągając wartości prawidłowe (≤250 mg/24 godziny) [4], [12].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC, U KTÓRYCH KONTROLA CHOROBY ZA POMOCĄ TERAPII KONWENCJONALNEJ JEST NIEWYSTARCZAJĄCA

Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa i grupach zgodnych z aktualnie przyjmowanym leczeniem [1]. Ocenę nasilenia TEAE przeprowadzono z wykorzystaniem skali nasilenia zdarzeń niepożądanych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO), a w analizie uwzględniano tylko zdarzenie o największym nasileniu występujące u każdego pacjenta. Ocena nasilenia obejmowała: stopień 1. - łagodne nasilenie, stopień 2. - umiarkowane nasilenie, stopień 3. – poważne nasilenie, stopień 4. - nasilenie zagrażające życiu. Zdarzenia niepożądane zostały zakodowane według klasyfikacji układu narządów i preferowanego terminu przy użyciu słownika medycznego dla działań regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) w wersji 24.0 lub nowszej [1], [3].

Analizy *post-hoc* przeprowadzone w subpopulacjach z badania PaTHway - ocena w grupie pacjentów, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej była niewystarczająca - faza zamaskowana [56]

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną, wyniki dla 26. tygodnia badania - analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy		Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51 n (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=16 n (%)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**
Wszystkie TEAE					
Jakiekolwiek TEAE		42 (82,4)	16 (100,0)	0,83 [0,71; 1,09]	>0,05
Ciężkie TEAE		4 (7,8)	2 (12,5)	0,63 [0,15; 2,82]	>0,05
Stopień nasilenia	**1.**	22 (43,1)	9 (56,3)	0,77 [0,47; 1,39]	>0,05
	2.	19 (37,3)	7 (43,8)	0,85 [0,47; 1,74]	>0,05
	3.	0	0	-	-
	4.	1 (2,0)	0	Peto OR=3,72 [0,04; 368,99]	>0,05
TEAE związane z leczeniem		22 (43,1)	6 (9,0)	1,15 [0,62; 2,47]	>0,05
Ciężkie TEAE związane z leczeniem		0	0	-	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia^^		1 (2,0)	1 (6,3)	0,31 [0,03; 2,95]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=51 n (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=16 n (%)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**
TEAE prowadzące do zgonu^^	1 (2,0)	0	Peto OR=3,72 [0,04; 368,99]	>0,05

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^ - jeden pacjent doświadczył zatrzymania krążenia zakończonego zgonem (4. stopień nasilenia). CI - przedział ufności; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RR - ryzyko względne; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W subpopulacji chorych, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do jakiegokolwiek analizowanego punktu końcowego z zakresu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane: jakiekolwiek, ciężkie, o dowolnym stopniu nasilenia, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu). Większość notowanych zdarzeń niepożądanych występowało w stopniu nasilenia 1-2. [56].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc* [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n/N** (%*)	Grupa kontrolna, placebo^, n/N** (%*)	RB [95% CI]**	Wartość p	NNT [95% CI]**
Wyniki dla 26. tygodnia badania, odsetek pacjentów z wydalaniem wapnia w dobowej zbiórce moczu w:					
Prawidłowym zakresie (≤250 mg/24 godz.)	32/51 (62,7)	3/16 (18,8)	3,35 [1,40; 9,68]	**0,0024* <0,05****	**3 [2; 7]**
Prawidłowym zakresie (≤250 mg/24 godz.) lub ≥50% redukcją względem wartości wyjściowej	36/51 (70,6)	3/16 (18,8)	3,76 [1,60; 10,84]	**0,0003* <0,05****	**2 [2; 5]**
Pacjenci z wyjściową wartością wydalania wapnia w dobowej zbiórce moczu > 250 mg/24 godz. - wyniki dla 26. tygodnia badania, odsetek pacjentów z wydalaniem wapnia w dobowej zbiórce moczu w:					
Prawidłowym zakresie (≤250 mg/24 godz.)	23/38 (60,5)	2/11 (18,2)	3,33 [1,20; 12,01]	**0,0205* <0,05****	**3 [2; 12]**
Prawidłowym zakresie (≤250 mg/24 godz.) lub ≥50% redukcją względem wartości wyjściowej	27/38 (71,1)	2/11 (18,2)	3,91 [1,44; 14,00]	**0,0025* <0,05****	**2 [2; 6]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #zakres prawidłowy - ≤250 mg/24 godziny. CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; RB - korzyść względna.

W grupie chorych z niewystarczającą kontrolą choroby terapią konwencjonalną, wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem przez okres 26 tygodni prowadziło do istotnego statystycznie względem placebo zwiększenia odsetka pacjentów, u których wydalanie wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu utrzymywało się w prawidłowym zakresie (NNT=3) oraz utrzymywało się w prawidłowym zakresie lub uległo redukcji o ≥50% względem wartości wyjściowej (NNT=2). Również wśród chorych, u których początkowo wartość wydalania wapnia w dobowej zbiórce moczu przekraczała wartość prawidłową i wynosiła >250

mg/24 godziny, raportowano istotną statystycznie przewagę palopegteryparatydu nad placebo, w zakresie powyższych punktów końcowych (NNT=3) i (NNT=2) [56].

Analizy przeprowadzone w populacji ogólnej włączonej do badania PaTHway - faza zamaskowana

W poniższej tabeli podano wyniki analizy profilu bezpieczeństwa przeprowadzone w populacji bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono również zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), które wystąpiły przed podaniem pierwszej dawki leku w fazie otwartej badania.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 26. tygodnia badania - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [1].

Punkt końcowy		Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n (%#)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n (%#)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]**
Wszystkie TEAE						
Jakiekolwiek TEAE		50 (82)	21 (100)	0,82 [0,72; 1,02]	>0,05	-
Ciężkie TEAE		5 (8)	3 (14)	0,57 [0,17; 2,08]	>0,05	-
Stopień nasilenia	**1.**	27 (44)	11 (52)	0,85 [0,54; 1,46]	>0,05	-
	2.	21 (34)	9 (43)	0,80 [0,46; 1,53]	>0,05	-
	3.	1 (2)	1 (5)	0,34 [0,04; 3,25]	>0,05	-
	4.	1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
TEAE związane z leczeniem		30 (49)	8 (38)	1,29 [0,76; 2,47]	>0,05	-
Ciężkie TEAE związane z leczeniem		1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341, 96]	>0,05	-
TEAE związane z hyperkalcemią lub hipokalcemią prowadzące do pilnej wizyty lekarskiej/interwencji pogotowia lub hospitalizacji		4 (7)	2 (10)	0,69 [0,16; 3,11]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia^^		1 (2)	2 (10)	0,17 [0,02; 1,28]	>0,05	-
TEAE prowadzące do zgonu^^		1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
TEAE raportowane u ≥5% pacjentów						
Reakcja w miejscu podania		19 (31)	0	Peto OR=5,63 [1,75; 18,11]	**<0,05**	**NNH=3 [2; 6]**
Ból głowy		13 (21)	2 (10)	2,24 [0,66; 8,58]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n (%#)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n (%#)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]**
Hipokalcemia	6 (10)	9 (43)	0,23 [0,10; 0,56]	**<0,05**	**NNT=4 [2; 9]**
Zmęczenie	9 (15)	5 (24)	0,62 [0,25; 1,64]	>0,05	-
Parestezje	11 (18)	3 (14)	1,26 [0,44; 4,01]	>0,05	-
Skurcze mięśni	7 (12)	3 (14)	0,80 [0,26; 2,72]	>0,05	-
Nudności	7 (12)	2 (10)	1,20 [0,32; 4,94]	>0,05	-
Ból stawów	6 (10)	2 (10)	1,03 [0,27; 4,33]	>0,05	-
Biegunka	6 (10)	1 (5)	2,07 [0,36; 12,84]	>0,05	-
Hiperkalcemia	6 (10)	0	Peto OR=4,19 [0,63; 27,81]	>0,05	-
Zaparcia	4 (7)	1 (5)	1,38 [0,23; 9,01]	>0,05	-
Bezsenność	4 (7)	1 (5)	1,38 [0,23; 9,01]	>0,05	-

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); # - wartości % obliczone na podstawie liczebności chorych w populacji bezpieczeństwa. ^^ - jeden pacjent doświadczył zatrzymania krążenia zakończonego zgonem (4. stopień nasilenia). CI - przedział ufności; NNH- liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RR - ryzyko względne; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 82% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w porównaniu ze 100% uczestników stosujących placebo (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami; p>0,05). Większość odnotowanych TEAE w obu grupach cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W grupie badanej wystąpił jeden przypadek zgonu będący wynikiem zatrzymania krążenia.

Wykazano, że stosowanie palopegteryparatydu w okresie 26 tygodni prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania (NNH=3) i istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipokalcemii (NNT=4), w porównaniu do placebo. Pozostałe punkty końcowe z zakresu analizy bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie częstością występowania pomiędzy grupami.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie palopegteryparatydu należały reakcje w miejscu podania (31,1%), hiperkalcemia (9,8%) i ból głowy (9,8%), żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania leczenia [1]. W większości przypadków najgorsze reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmowały zaczerwienienie od 0 do <2 cm (12/22; 54,5%) lub zaczerwienienie od 2 do <5 cm (10/22; 45,5%); brak swędzenia (18/22; 81,8%); brak obrzęku (15/22; 68,2%) lub tylko wyczuwalną twardość (6/22; 27,3%) i brak bólu (22/22; 100%). U żadnego uczestnika leczonego palopegteryparatydem nie wystąpiło zaczerwienienie o średnicy >5 cm, umiarkowane lub silne

swędzenie ani obrzęk o średnicy >4 cm. Mediana czasu trwania reakcji w miejscu podania wynosiła 72 godziny (zakres: 0,02-72 godziny). Żadna reakcja w miejscu podania nie została zgłoszona jako ciężkiezdarzenie niepożądane [56].

Przeciwciała skierowane przeciwko TransCon PTH i glikolowi polietylenowemu wykryto odpowiednio u 8% i 17% pacjentów na początku badania i w odpowiednio 5% i 8% były związane z leczeniem, obecność przeciwciał nie miała widocznego wpływu na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko PTH [1].

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu [1], [4].

Punkt końcowy	Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu - wartość początkowa [mg/24 godz.]# średnia±SD*	Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu - wartość w 26. tygodniu [mg/24 godz.]# średnia±SD*	Wartość p*	Wartość p^^[56]*
Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61*	392±175	220±123	**0,0001**	**0,0085**
Grupa kontrolna, placebo^, N=21*	329	292±125	0,24	

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #zakres prawidłowy - ≤250 mg/24 godziny; ^^różnica pomiędzy grupami w zmianie w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej, analiza ANCOVA z etiologią niedoczynności przytarczyc jako efektem stałym i wyjściową wartością wydalania wapnia w moczu jako kowariantem; SD - odchylenie standardowe.

Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu uległ istotnemu statystycznie obniżeniu w wyniku 26-tygodniowej terapii palopegteryparatydem, efekt ten nie był istotny statystycznie w grupie otrzymującej placebo. Wykazano znamienną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść palopegteryparatydu (p=0,0085), w średniej zmianie wartości wydalania wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu w 26. tygodniu, względem wartości wyjściowej.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - pacjenci z prawidłowymi wartościami wapnia w moczu [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n (%)*	Grupa kontrolna, placebo^, N=21 n (%)*	RB [95% CI]**	Wartość p	NNT [95% CI]**
Pacjenci, u których wydalanie wapnia w moczu znajdowało się w zakresie prawidłowym#	37 (60,7)	6 (28,6)	2,12 [1,16; 4,49]	**0,0213** <0,05***	**4 [2; 14]**

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #zakres prawidłowy - ≤250 mg/24 godziny. CI - przedział ufności; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których stężenie wapnia w moczu znajdowało się w zakresie prawidłowym (NNT=4), w wyniku 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do placebo.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - przekroczenia stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin^^.

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=61 n** (%*)	Grupa kontrolna, placebo^, N=21* n** (%*)	RR/RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Początek badania					
Prawidłowy zakres#	49 (81)	15 (71)	RB=1,12 [0,88; 1,63]	>0,05	-
Hipokalcemia	11 (18)	6 (29)	RR=0,63 [0,28; 1,51]	>0,05	-
Hiperkalcemia	1 (1#) [obliczenia własne: 1,6%]	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
Dzień 2-90					
Prawidłowy zakres#	54 (88)	12 (58)	RB=1,55 [1,14; 2,44]	**<0,05**	**4 [2; 10]**
Hipokalcemia	2 (4)	9 (41)	RR=0,08 [0,02; 0,29]	**<0,05**	**3 [2; 5]**
Hiperkalcemia	5 (8)	1 (1##) [obliczenia własne: 4,8%]	RR=1,72 [0,29; 10,92]	>0,05	-
Dzień 91-koniec fazy zamaskowanej					
Prawidłowy zakres#	56 (92)	14 (68)	RB=1,38 [1,08; 2,03]	**<0,05**	**4 [3; 16]**
Hipokalcemia	5 (8)	7 (32)	RR=0,25 [0,09; 0,67]	**<0,05**	**4 [3; 16]**
Hiperkalcemia	0	0	-	-	-

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^ - odsetek pacjentów z ≥1 wartością stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin w zakresie prawidłowym lub poniżej/powyżej normy w zależności od okresu badania; # - zakres prawidłowy: 8,3-10,6 mg/dl. CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RB-korzyść względna; RR - ryzyko względne. #wartości podane w referencji, jednakże najprawdopodobniej (z uwagi na zaokrąglenia) nie odpowiadają one rzeczywistemu odsetkowi pacjentów ze zdarzeniem; ## wartości podane w referencji, jednakże najprawdopodobniej (z uwagi na zaokrąglenia) nie odpowiadają one rzeczywistemu odsetkowi pacjentów ze zdarzeniem - przy założeniu, że liczba pacjentów z hiperkalcemią w grupie kontrolnej jest równa 0, wynik porównania pomiędzy grupą badaną a kontrolną nadal pozostaje nieistotny statystycznie: Peto OR=4,11 [0,52; 32,26], p<0,05.

Uzyskane wyniki wskazują, że w wyniku zastosowania leczenia palopegteryparatydem w porównaniu z placebo istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało prawidłowy poziom wapnia w surowicy krwi dniach 2-90 (NNT=4) i w ostatnim dniu fazy zamaskowanej (NNT=4), jednocześnie istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczyło w tych punktach czasowych hipokalcemii (NNT=3) i (NNT=4). Oznacza to, że pacjenci leczeni palopegteryparatydem rzadziej doświadczali hipokalcemii niż chorzy otrzymujący placebo, w fazie zamaskowanej badania.

Analizy przeprowadzone w populacji ogólnej włączonej do badania PaTHway - faza otwarta

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - 52. tydzień badania [3], [4].

Punkt końcowy		Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd ^, N=61 n (%)*	Placebo → palopegteryparatyd ^, N=19** n (%)*	Placebo lub palopegteryparatyd→ palopegteryparatyd ^ (wszyscy pacjenci) N=80 n (%)*
Wszystkie TEAE				
Jakiekolwiek TEAE		56 (91,8)	16 (84,2)	72 (90,0)
Ciężkie TEAE	populacja ogólna	5 (8,2)	3 (15,8)	8 (10,0)
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	bd.	bd.	4/23 (17)
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	bd.	bd.	4/57 (7)
Stopień nasilenia	1.	26 (42,6)	11 (57,9)	37 (46,3)
	2.	26 (42,6)	1 (5,3)	27 (33,8)
	3.	3 (4,9)	4 (21,1)	7 (8,8)
	4.^^	1 (1,6)	0	1 (1,3)
TEAE związane z leczeniem		33 (54,1)	9 (47,4)	42 (52,5)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem		1 (1,6)	1 (5,3)	2 (2,5)
TEAE związane z hyperkalcemią lub hipokalcemią prowadzące do pilnej wizyty lekarskiej/interwencji pogotowania lub hospitalizacji	populacja ogólna	4 (6,6)	2 (10,5)	6 (7,5)
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m² [4]	bd.	bd.	4/26 (17)
	wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73m² [4]	bd.	bd.	2/57 (4)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia^^		1 (1,6)	0	1 (1,3)
TEAE prowadzące do zgonu^^		1 (1,6)	0	1 (1,3)
TEAE raportowane u ≥5% pacjentów				
Reakcja w miejscu podania		bd.		21 (26)
Hiperkalcemia		bd.		11 (14)
Nudności		bd.		7 (9)
Ból głowy		bd.		6 (8)
Hipokalcemia		bd.		4 (5)

*wartości podane w referencji; **uwzględniono tylko TEAE występujące od podania pierwszej dawki palopegteryparatydu; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^ - jeden pacjent doświadczył zatrzymania krążenia zakończonego zgonem (4. stopień nasilenia) w randomizowanej fazie badania. bd. - brak danych; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SD - odchylenie standardowe; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Profil bezpieczeństwa terapii w 52. tygodniu był zbliżony do raportowanego w 26. tygodniu w grupie badanej. Hiperkalcemia raportowana była wyłącznie w pierwszych 90. dniach od rozpoczęcia leczenia, w trakcie fazy dostosowywania dawki leku. Oba ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były spowodowane hiperkalcemią i wystąpiły w wyniku niezamierzonych odchyleń od algorytmu dostosowywania dawki. Oba zdarzenia ustąpiły po zastosowaniu terapii wspomagającej, a następnie wznowiono badane leczenie [3]. Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w populacji pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i ≥ 60 ml/min/1,73 m² [4]. Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie 104 tygodni badania miała charakter łagodny do umiarkowanego, nie wystąpiły żadne nowe zdarzenia niepożądane. W trakcie leczenia palopegteryparatydem nie raportowano przypadków kamicy nerkowej [8].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - 52. tydzień badania [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^, N=59 średnia±SD* mediana*	Placebo → palopegteryparatyd^, N=19 średnia±SD* mediana*
Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu - wartość w 26. tygodniu [mg/24 godz.]#	220±123 [1], [4] 199 N=56	292,5±125,5 292 N=17
Poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu - wartość w 52. tygodniu [mg/24 godz.]#	185,1±120,8 178 N=56	223,1±89,3 208 N=19

*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #zakres prawidłowy - ≤250 mg/24 godziny; SD - odchylenie standardowe.

W grupie leczonej od początku palopegteryparatydem, poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu wynoszący 220 mg/24 godziny w 26. tygodniu, uległ dalszemu spadkowi do 185 mg/24 godziny w 52. tygodniu. W grupie rozpoczynającej leczenie palopegteryparatydem, wyjściowa wartość tego parametru wynosiła 292 mg/24 godziny i w wyniku zastosowanej terapii obniżyła się do wartości 223 mg/24 godziny, osiągając wartości prawidłowe (≤250 mg/24 godziny).

Poziom wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu unormalizowany podczas pierwszych 26 tygodni leczenia palopegteryparatydem utrzymywał się w fazie otwartej w zakresie poniżej 6,2 mmol/dobę i wynosił w 104. tygodniu 4,0±2,3 mmol/dobę [8].

Nie wykryto przeciwciał przeciwko PTH. Przeciwciała anty-PEG i anty-TransCon PTH wykryto odpowiednio u 17% i 9% uczestników na początku badania. W odpowiedzi na stosowane leczenie, przeciwciała anty-PEG i anty-TransCon PTH raportowano u odpowiednio 8% i 6% uczestników w okresie 52 tygodni. Żadne z przeciwciał nie było neutralizujące, a obecność przeciwciał nie miała widocznego wpływu na skuteczność lub wyniki dotyczące bezpieczeństwa [3].

W 156. tygodniu terapii nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii [10], [13].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Badanie o akronimie PaTH Forward [18]-[41] było wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniem II fazy z podwójnym zamaskowaniem, które zostało przeprowadzone w 15 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie. Do badania włączano dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, trwającą co najmniej 26 tygodni, u których stosowano stabilną terapię konwencjonalną (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D) i u których przed włączeniem do badania osiągnięto: założony poziom wapnia, witaminy 25(OH)D i magnezu - szczegółowe wartości parametrów laboratoryjnych podano w Tabeli 37.

Pacjenci byli losowo przydzielani do czterech grup w stosunku 1:1:1:1:

- otrzymującej palopegteryparatyd w stałej dawce 15 µg/ dobę, dodany do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, N=14,
- otrzymującej palopegteryparatyd w stałej dawce 18 µg/ dobę, dodany do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, N=15,
- otrzymującej palopegteryparatyd w stałej dawce 21 µg/ dobę, dodany do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, N=15,
- otrzymującej placebo dodane do stosowanej terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, N=15 (przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych).

Do badania zrandomizowano 59 pacjentów [18]. W badaniu nie zdefiniowano, czy stosowana wcześniej terapia konwencjonalna była niewystarczająca do kontroli choroby.

Tabela 38. Opis metodyki badania o akronimie PaTH Forward [18]-[41].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie randomizowane II fazy, wieloośrodkowe (15 ośrodków klinicznych w 6 krajach), podwójnie zamaskowane.
Populacja	Główne kryteria włączenia:

Opis metodyki badania	
	- pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, - wskaźnik masy ciała w zakresie17-40 kg/m², - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m². Przed randomizacją, suplementacja hydroksylowaną pochodną witaminy D i wapniem była optymalizowana w celu osiągnięcia poziomu: 25(OH)D w zakresie 30-70 ng/ml, prawidłowego poziomu magnezu w surowicy oraz stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albumin lub wapnia zjonizowanego w dolnej połowie zakresu prawidłowego. Zakres prawidłowy dla wapnia skorygowanego albuminą wynosił od 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), dla wapnia zjonizowanego wynosił 1,16-1,32 mmol/l. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4).
Grupy badane	**N=44** Palopegteryparatyd podawany w stałej dawce: 15 µg/ dobę (N=14), 18 µg/ dobę (N=15), 21 µg/ dobę (N=15), dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dawki palopegteryparatydu były stałe w czasie fazy zamaskowanej. W przypadku prawidłowego stężenia wapnia w surowicy, następowała stopniowa redukcja dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D o 33%-50% dawki początkowej*, aż do całkowitego jej odstawienia. Dawka preparatu wapnia była następnie zmniejszana i ostatecznie odstawiana, zgodnie z predefiniowanym protokołem. W przypadku wyników laboratoryjnych wskazujących na hipokalcemię lub objawów klinicznych hipokalcemii, dozwolone było zastosowanie dawek ratunkowych terapii konwencjonalnej. Palopegteryparatyd podawany podskórnie, za pomocą wstrzykiwacza. W fazie otwartej pacjenci byli przydzielani do grup, zależnie od konieczności ciągłej suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminą D. Chorzy u których nie istniała konieczność suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminą D, kontynuowali stosowanie takiej samej dawki palopegteryparatydu jak w fazie zamaskowanej. Chorzy wymagający takiej suplementacji rozpoczynali leczenie palopegteryparatydem w dawce 15 µg/dobę z dostosowywaniem dawki wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminą D na zasadach, jakie obowiązywały w fazie zamaskowanej. Dawka palopegteryparatydu była u tych chorych następująco dostosowywana: zwiększenie dawki o 3 µg/dobę (w przypadku utrzymującej się hipokalcemii lub stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy normy), brak zmiany dawki lub zmniejszenie dawki (w przypadku utrzymującej się hiperkalcemii i braku przyjmowania leczenia konwencjonalnego). Dawki palopegteryparatydu w fazie otwartej mieściły się w zakresie 6-60 µg/ dobę, dozwolone były dawki ratunkowe terapii konwencjonalnej. **Schemat leczenia w wysokim stopniu zgodny z ChPL Yorvipath® w grupie otrzymującej palopegteryparatyd w stałej dawce 18 µg/dobę w fazie RCT [46]**
Grupa kontrolna	**N=15** Placebo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). W grupie kontrolnej przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych). Sposób podania, dostosowywanie dawki identyczne jak w grupie badanej w fazie zamaskowanej. Po zakończeniu fazy podwójnie zamaskowanej pacjenci rozpoczynali fazę otwartą, w której przyjmowali palopegteryparatyd w dawce indywidualnie dostosowywanej (opisanej powyżej).
Okres leczenia i obserwacji	4-tygodniowy okres podwójnie zamaskowany, po jego zakończeniu pacjenci uczestniczyli w 214-tygodniowej fazie otwartej.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Fazę podwójnie zamaskowaną ukończyli wszyscy uczestnicy zrandomizowani do badania. W fazie otwartej, 26., 58. i 84. tydzień badania ukończyło 58 pacjentów (jeden wycofał zgodę z przyczyn osobistych), w tygodniu 110. i 162. w badaniu uczestniczyło N=57 chorych.
Oceniane punkty końcowe	**Definicja**
Skuteczność	Główny punkt końcowy badania - złożony punkt końcowy: - odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w prawidłowym zakresie,

Opis metodyki badania	
	frakcyjne wydalanie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 1000 mg/dobę.
	Pozostałe punkty końcowe: - spełnienie wszystkich kryteriów głównego punktu końcowego, ale zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 500 mg/dobę, - poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - bezwzględne dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, - stężenie wapnia w surowicy, - stężenie fosforanów w surowicy, - frakcyjne wydalanie wapnia, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, - markery obrotu kostnego.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane, ocena parametrów biochemicznych krwi i moczu, stosowanie dodatkowych leków, morfologia krwi, poziom witaminy 25(OH)D, przeciwciała przeciwko: PTH i glikolowi polietylenowemu.
Metody oceny punktów końcowych	
Wielkość próby została zaplanowana na 40 uczestników (10 w każdym z 4 ramion), przy założeniu wskaźnika odpowiedzi na poziomie 80% w grupach badanych i 1% w grupie kontrolnej; dla mocy 94,7% przy α równym 0,05. Po 4 tygodniach przeprowadzono porównanie między każdą grupą badaną i grupą kontrolną dla głównego i pozostałych punktów końcowych przy użyciu dokładnego testu Fishera w grupie ITT, z istotnością zdefiniowaną jako p<0,05. Analiza wrażliwości, redefiniująca 2 z 4 składników złożonego punktu końcowego, została przeprowadzona na danych z 26. tygodnia. Przyjmowanie wapnia w dawce ≤ 500 mg/dobę uznano za niezależność od dawki terapeutycznej. Biorąc pod uwagę, że w przypadku oceny poziomu wapnia w moczu korzyści terapeutyczne można zaobserwować nawet w przypadku nieosiągnięcia prawidłowego, 24-godzinnego stężenia wapnia w moczu było ono dalej definiowane jako zmniejszenie o 50% lub większa redukcja w stosunku do wartości wyjściowej. W analizie z wykorzystaniem kwestionariusza HPES i SF-36 w 4. tygodniu zastosowano model kowariancji, z wartością wyjściową jako zmienną kowariancyjną i leczeniem jako czynnikiem stałym.	

*dawka zmniejszana np. poprzez pominięcie drugiej dawki w ciągu dnia w przypadku przyjmowania preparatu 2 razy na dobę, pominięcie ostatniej dawki w ciągu dnia w przypadku przyjmowania 3 razy na dobę. 25(OH)D - 25-hydroksywitamina D; HPES - kwestionariusz oceny skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc; ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PTH - parathormon; SF-36 - kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia.

Grupy w badaniu były zrównoważone pod względem płci, rasy, wieku i wyjściowych cech niedoczynności przytarczyc [18].

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [18] i [19], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych, nie uwzględnionymi w publikacji pełnotekstowej. W abstraktach konferencyjnych [35]-[37] przytoczono wyniki badania I fazy przeprowadzonego w populacji zdrowych ochotników oraz przedstawiono ogólną metodykę badania II fazy [18]-[41].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Główny punkt końcowy badania

Populacja ogólna (N=59) została zmodyfikowana (zmodyfikowana populacja 1, N=57) z uwagi na fakt, że 2 uczestników w grupie placebo przyjmowało mniejszy niż wymagany minimalny próg kalcytriolu na początku badania. Populacja została ponownie zmodyfikowana (zmodyfikowana populacja 2, N=55) z powodu niewystarczającego przyjmowania wapnia u 1. pacjenta w grupie badanej leczonej palopegteryparatydem w dawce 15 µg/dobę i 1. pacjenta w grupie badanej leczonej palopegteryparatydem w dawce 21 µg/dobę. W związku z powyższym, główny punkt końcowy badania oceniano w zmodyfikowanej populacji 1, a ocenę przeprowadzoną w zmodyfikowanej populacji 2 wykorzystano do przeprowadzenia analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla wszystkich wyodrębnionych populacji [18].

Po zakończeniu 4 tygodni fazy zamaskowanej, wszyscy pacjenci otrzymywali palopegteryparatyd w indywidualnie dostosowanej dawce w fazie otwartej. Wyniki raportowano dla 26. tygodnia badania, ten okres ukończyło 58 z 59 uczestników. Analiza bezpieczeństwa dla tego okresu została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych, którzy ukończyli 26 tygodni badania, włączając 4 pacjentów, u których zidentyfikowano zbyt małe dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia na początku badania, co jednak nie wpłynęło znacząco na raportowane wyniki. W 26. tygodniu badania oznaczenie wapnia w moczu definiowano raczej jako poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu niż frakcyjne wydalanie z porannej próbki moczu. W 26. tygodni u 10 pacjentów brakowało danych z zakresu jednego lub więcej parametrów złożonego punktu końcowego, w związku z czym był on oceniany w populacji liczącej N=49. Przyczyny braku danych obejmowały: wycofanie z badania (N=1), pobranie próbki moczu poza dozwolonym oknem czasowym (N=7), utrata próbki moczu (N=2) [18]. W 58 i 84 tygodniu badania uczestniczyło nadal N=58 pacjentów [28], w tygodniach 110. i 162. w badaniu brało udział N=57 chorych [29], [31], [20] a w 214 tygodniu N=56 (95%) pacjentów [22], [23], [25].

Frakcyjne wydalanie wapnia było obliczane następująco:

wapń w moczu (mg) x kreatynina w surowicy/średnie stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl) x kreatynina w moczu

Tabela 39. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - główny punkt końcowy [18], [56].

Punkt końcowy/ populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n/N* % [95% CI]* wartość p*#				Grupa kontrolna, placebo^, n/N* % [95% CI]*	RB [95% CI]**##	Wartość p**	NNT [95% CI]**
	15 µg/d	18 µg/d	21 µg/d	wszystkie dawki				
Odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu								
Populacja ogólna, N=59	7/14 50 [23; 77] p=0,26	6/15 40 [16; 68] p=0,70	9/15 60 [32; 84] p=0,14	22/44 50 [35; 65] p=0,14	4/15 27 [8; 55]	1,88 [0,88; 4,77]	>0,05	-
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	7/14 50 [23; 77] p=0,10	6/15 40 [16; 68] p=0,22	9/15 60 [32; 84] **p=0,02**	22/44 50 [35; 65] **p=0,03**	2/13 15 [2; 45]	3,25 [1,11; 11,85]	**<0,05**	**3 [2; 25]**
Zmodyfikowana populacja 2, N=55	6/13 46 [12;75] p=0,20	6/15 40 [16; 68] p=0,22	9/14 64 [35; 87] **p=0,02**	21/42 50 [34; 66] p=0,05	2/13 15 [2; 45]	3,25 [1,11; 11,87]	**<0,05**	**3 [2; 26]**
Odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu - wszyscy pacjenci leczeni palopegteryparatydem^ w dostosowanej indywidualnie dawce od 4. tygodnia badania								
Populacja ogólna, N=49&	35/49 71 [57; 83]					-		
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w 4. tygodniu: stężenie wapnia w prawidłowym zakresie, normalizację lub redukcję wydalania wapnia w moczu, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 500 mg/dobę								
Populacja ogólna, N=59 [56]	bd.			20/44 46	3/15 20	2,27 [0,92; 6,70]	>0,05* >0,05	-

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); #wartości dla porównania różnicy pomiędzy grupą badaną względem grupy kontrolnej przy użyciu dokładnego testu Fishera, podane w referencji; ##wartości RR obliczono tylko dla porównania spulowanych grup otrzymujących palopegteryparatyd bez względu na dawkę względem placebo; &% obliczony na podstawie 49 pacjentów z danymi dla wszystkich kryteriów głównego punktu końcowego w 26. tygodniu; CI - przedział ufności; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu terapii palopegteryparatydem (spulowane wszystkie dawki leku) w porównaniu z placebo, w populacji, w której oceniano główny punkt końcowy (zmodyfikowana populacja 1), jak również w populacji wykorzystanej do przeprowadzenia analizy wrażliwości. Autorzy badania wykazali również istotną statystycznie przewagę w zakresie głównego punktu końcowego dla grupy leczonej palopegteryparatydem w dawce 21 µg/dobę względem placebo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach terapii wynosił 50% w grupie otrzymującej palopegteryparatyd (spulowane wszystkie dawki leku), natomiast w 26. tygodniu badania, w którym wszyscy pacjenci leczeni byli palopegteryparatydem w indywidualnie dostosowanej dawce przez okres co najmniej 22 tygodni, odsetek ten wynosił już 71% [18].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poszczególne składowe głównego punktu końcowego [18], [28], [29], [22], [23], [25], [56].

Punkt końcowy/ populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n/N (%)*				Grupa kontrolna, placebo^, n/N (%)*	RB /Peto OR [95% CI]**##	Wartość p**	NNT [95% CI]**
	15 µg/d	18 µg/d	21 µg/d	wszystkie dawki				
Odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli prawidłowe stężenie wapnia w surowicy$								
Populacja ogólna, N=59	12/14 (86)	12/15 (80)	14/15 (93)	38/44 (86)	14/15 (93)	0,93 [0,77; 1,25]	>0,05	-
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	12/14 (86)	12/15 (80)	14/15 (93)	38/44 (86)	12/13 (92)	0,94 [0,78; 1,31]	>0,05	-
Zmodyfikowana populacja 2, N=55	11/13 (85)	12/15 (80)	13/14 (93)	36/42 (86)	12/13 (92)	0,93 [0,76; 1,30]	>0,05	-
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli prawidłowe stężenie wapnia w surowicy								
Populacja ogólna, N=49&	45/49 (92)					-		
Populacja ogólna, N=56	98%					-		
Odsetek pacjentów z dawką hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 4. tygodniu = 0 µg/dobę								
Populacja ogólna, N=59	14/14 (100)	14/15 (93)	15/15 (100)	43/44 (98)	6/15 (40)	2,44 [1,52; 4,94]	**<0,05**	**2 [2; 4]**
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	14/14 (100)	14/15 (93)	15/15 (100)	43/44 (98)	4/13 (31)	3,18 [1,69; 7,71]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Zmodyfikowana populacja 2, N=55	13/13 (100)	14/15 (93)	14/14 (100)	41/42 (98)	4/13 (31)	3,17 [1,69; 7,71]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Odsetek pacjentów z dawką hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 26. tygodniu = 0 µg/dobę								
Populacja ogólna, N=49&	49/49 (100)					-		
Odsetek pacjentów z dawką wapnia ≤ 1000 mg/dobę w 4. tygodniu								
Populacja ogólna, N=59	13/14 (93)	13/15 (87)	15/15 (100)	41/44 (93)	8/15 (53)	1,75 [1,22; 3,11]	**<0,05**	**3 [2; 7]**
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	13/14 (93)	13/15 (87)	15/15 (100)	41/44 (93)	6/13 (46)	2,02 [1,30; 4,03]	**<0,05**	**3 [2; 5]**
Zmodyfikowana populacja 2, N=55	12/13 (92)	13/15 (87)	14/14 (100)	39/42 (93)	6/13 (46)	2,01 [1,29; 4,02]	**<0,05**	**3 [2; 6]**
Odsetek pacjentów z dawką wapnia ≤ 1000 mg/dobę w 26. tygodniu								
Populacja ogólna, N=49&	46/49 (94)					-		
Odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli frakcyjne wydalanie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%								
Populacja ogólna, N=59	10/14 (71)	8/15 (53)	9/15 (60)	27/44 (61)	7/15 (54)	1,31 [0,80; 2,56]	>0,05	-
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	10/14 (71)	8/15 (53)	9/15 (60)	27/44 (61)	5/13 (38)	1,60 [0,88; 3,56]	>0,05	-

Punkt końcowy/ populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n/N (%)*				Grupa kontrolna, placebo^, n/N (%)*	RB /Peto OR [95% CI]**##	Wartość p**	NNT [95% CI]**
	15 µg/d	18 µg/d	21 µg/d	wszystkie dawki				
Zmodyfikowana populacja 2, N=55	9/13 (69)	8/15 (53)	9/14 (64)	26/42 (62)	5/13 (38)	1,61 [0,88; 3,60]	>0,05	-
Odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli poziom wapnia w moczu w prawidłowym zakresie [≤250 mg/24 godz. (≤6,25 mmol/24 godz.) dla kobiet i ≤300 mg/24 godz. (≤7,5 mmol/24 godz.) u mężczyzn]								
Populacja ogólna, N=49&	46/49 (94)					-		
Odsetek pacjentów ze zredukowaną dawką wapnia ≤ 500 mg/dobę i zaprzestanie stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 4. tygodniu								
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	bd.			36/44 (82)	2/13 (15)	5,32 [1,91; 19,02]	**<0,0001* <0,05****	**2 [2; 3]**
Odsetek pacjentów, u których możliwe było odstawienie terapii konwencjonalnej (dawka hydroksylowanej pochodnej witaminy D = 0 µg i dawki wapnia ≤ 500 mg/dobę w 4. tygodniu)								
Zmodyfikowana populacja 1, N=57	bd.			22/44 (50)	0/13 (0)	Peto OR=7,95 [2,25; 28,01]	**<0,05**	**3 [2; 5]**
Odsetek pacjentów z dawką wapnia ≤ 500 mg/dobę i zaprzestanie stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 26. tygodniu								
Populacja ogólna, N=58	53/58 (91)					-		
Odsetek pacjentów, u których możliwe było całkowite odstawienie terapii konwencjonalnej (dawka hydroksylowanej pochodnej witaminy D = 0 µg i dawka wapnia ≤ 500 mg/dobę w 26. tygodniu								
Populacja ogólna, N=58	44/58 (76)					-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 84. tygodniu [28]								
Populacja ogólna, N=58	54/58 (93)					-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 110. tygodniu [29]								
Populacja ogólna, N=57	53/57 (93)					-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i preparatów wapnia w 110. tygodniu [56]								
Populacja ogólna, N=57	44/57 (77)					-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 162. tygodniu [31], [20], [21]								
Populacja ogólna, N=57	52/57 (91)					-		
Odsetek pacjentów, uniezależnionych od terapii konwencjonalnej (brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤ 600 mg/dobę) w 214. tygodniu [22], [23], [25]								
Populacja ogólna, N=56	52/56 (93)					-		

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ##wartości RR obliczono tylko dla porównania spulowanych grup otrzymujących palopegteryparatyd bez względu na dawkę względem placebo; $ - prawidłowy zakres stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albumin: 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l); prawidłowy zakres stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy: 1,16-1,32 mmol/l. &% obliczony na podstawie 49 pacjentów z danymi dla wszystkich kryteriów głównego punktu końcowego w 26. tygodniu; bd. - brak danych; CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; RB - korzyść względna.

Przeprowadzone analizy wykazały, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskał niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (98%; NNT=2) oraz stosował wapń w dawce ≤1000 mg/dobę (93%; NNT=3) po 4 tygodniach leczenia palopegteryparatydem (spulowane wszystkie dawki leku) w porównaniu z placebo. W 26. tygodniu badania powyższe kryteria spełniało już odpowiednio 100% i 94% uczestników leczonych palopegteryparatydem w indywidualnie dostosowanej dawce przez okres co najmniej 22 tygodni. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem palopegteryparatydu i placebo przez okres 4 tygodni w odniesieniu do odsetka pacjentów, który osiągnął prawidłowe stężenia wapnia w surowicy i frakcyjne wydalanie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%, jednak obydwa powyższe punkty końcowe raportowano u ponad 90% uczestników w 26. tygodniu badania [18].

Istotnie statystycznie więcej pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd w porównaniu z placebo osiągnęło również niezależność od stosowania terapii konwencjonalnej w 4. tygodniu (NNT=3), a odsetek pacjentów, u których odstawiono leczenie konwencjonalne osiągnął 76% w 26. tygodniu badania [18]. W 84. i 110. tygodniu badania brak konieczności stosowania terapii konwencjonalnej raportowano u 93% uczestników [28], [29], w 162. tygodniu u 91% pacjentów [31], [20], [21] a w 214 tygodniu - 93% uczestników [22], [23], [25].

W 4. tygodniu leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę palopegteryparatydu nad placebo w średnim zmniejszeniu dawki wapnia względem wartości wyjściowej: -1119 mg [95% CI:-1715; -523]; p=0,0004. W 84. tygodniu leczenia, średnia dawka wapnia zmniejszyła się u wszystkich chorych otrzymujących palopegteryparatyd (N=59) do wartości 412 mg/dobę, średnia zmiana względem wartości wyjściowej wyniosła -1682 mg. Podczas fazy otwartej, średnia dawka hydroksylowanej pochodnej witaminy D wynosiła 0 µg/dobę od tygodnia 6. do 84. [56].

Średnie stężenia 25(OH)D w surowicy uległo niewielkiemu zmniejszeniu w 26. tygodniu względem wartości wyjściowej (z 45 ng/ml do 39 ng/ml), co było prawdopodobnie związane zarówno z odpowiedzią na terapię zastępczą jak również ze zmianą dawki przyjmowanego cholekalcyferolu w preparatach złożonych wapnia [18].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - przekroczenia prawidłowej wartości wapnia (skorygowanego o stężenie albumin) w surowicy [18].

Punkt końcowy/ okres badania	Palopegteryparatyd→ palopegteryparatyd, n/N (%)*	Placebo→ palopegteryparatyd, n/N (%)*
Przekroczenia stężenia wapnia w surowicy < 8,3 mg/dl do 26. tygodnia		
Wartość wyjściowa	10/44 (23)	1/15 (7)
Tydzień 4.	3/44 (7)	1/15 (7)

Punkt końcowy/ okres badania	Palopegteryparatyd→ palopegteryparatyd, n/N (%)*	Placebo→ palopegteryparatyd, n/N (%)*
Tydzień 26.	4/43 (9)	1/13 (8)
Przekroczenia stężenia wapnia w surowicy > 10,6 mg/dl do 26. tygodnia		
Wartość wyjściowa	1/44 (2)	0/15 (0)
Tydzień 4.	3/44 (7)	0/15 (0)
Tydzień 26.	0/43 (0)	0/13 (0)

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Zmniejszenie stężenia wapnia poniżej 8,3 mg/dl raportowano u 23% pacjentów w grupie badanej w momencie rozpoczęcia leczenia, odsetek ten spadł do 9% w 26. tygodniu. W grupie kontrolnej do 4. tygodnia nie raportowano przypadków przekroczeń stężenia wapnia powyżej wartości 10,6 mg/dl, miały one natomiast miejsce w grupie pacjentów przyjmujących palopegteryparatyd w stałej dawce i nie były raportowane w fazie otwartej, w której lek przyjmowany był w indywidualnie dostosowanej dawce [18].

Tabela 42. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - stężenie wapnia w surowicy [28], [29], [31].

Punkt końcowy/ okres badania	Referencja	Wszyscy pacjenci, średnia±SD* N=58
Stężenie wapnia w surowicy		
Wartość wyjściowa [mg/dl]	[28]	8,8
26. tydzień [mg/dl]	[28], [29]	8,9±05
58. tydzień [mg/dl]	[28], [24]	8,5
84. tydzień [mg/dl]	[28]	8,5
110. tydzień [mg/dl]	[29]	8,6±06
162. tydzień [mg/dl]	[31], [20]	8,9±04

*wartości podane w referencji; SD - odchylenie standardowe.

Stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się u większości pacjentów w zakresie prawidłowym do 26. tygodnia leczenia (podobnie jak stężenie fosforanów i iloczyn wapniowo-fosforanowy) [18], [28]. W 58. i 84. tygodniu leczenia stężenie wapnia w surowicy obniżyło się nieznacznie do wartości 8,5 mg/dl, a w 110. tygodniu wynosiło 8,6 mg/dl cały czas utrzymując się w zakresie wartości prawidłowych [28], [29]. W 162. tygodniu leczenia palopegteryparatydem stężenie wapnia w surowicy wynosiło 8,9 mg/dl [31].

Tabela 43. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - iloczyn wapniowo-fosforanowy [56].

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa*	Tydzień 4.*		Tydzień 84.*
	wszyscy pacjenci	palopegteryparatyd^	placebo^	wszyscy pacjenci
Iloczyn wapniowo-fosforanowy [mg²/dl²]	36	30	35	30
Zakres [mg²/dl²]	±0,3	19-44	26-42	18-44

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego była bardzo porównywalna (36 ±0,3 mg²/dl²) na początku badania u osób przypisanych do obu grup leczenia. Po zakończeniu 4-tygodniowego okresu zamaskowanego, iloczyn wapniowo-fosforanowy uległ większej redukcji w grupie otrzymującej palopegteryparatyd i pozostał na takim poziomie w dłuższym okresie obserwacji (84. tydzień) [56].

Tabela 44. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wydalanie wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu [18], [28].

	Palopegteryparatyd→ palopegteryparatyd^, Średnia*, N=44 [18], [24]	Wszyscy pacjenci, średnia* N=58 [28]
Poziom wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu		
Wartość wyjściowa [mg/24 godz.]	415	428
26. tydzień [mg/24 godz.]	178	173
58. tydzień [mg/24 godz.]	151,7	144
84. tydzień [mg/24 godz.]	bd.	131
110. tydzień [mg/24 godz.]	bd.	167 [29]

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). bd - brak danych.

Wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem prowadziło do znaczącego obniżenia wydalania wapnia z moczem w okresie 26 tygodni badania [18], które uległo dalszemu niewielkiemu zmniejszeniu w 58. i 84. tygodniu badania [28] i osiągnęło wartość 167 mg/24 godziny w 110 tygodniu terapii [29]. Wykazano, że poziom wapnia w surowicy i moczu był stabilny i znajdował się w prawidłowym zakresie we wszystkich analizowanych punktach czasowych podczas ekspozycji na palopegteryparatyd [28]. Odsetek pacjentów z prawidłową wartością stężenia wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu po 26 tygodniach wynosił 84% [18]. Średnie stężenie wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu uległo normalizacji po zastosowaniu palopegteryparatydu i utrzymywało się na poziomie ≤ 6,2 mmol/dzień w 214 tygodniu terapii [22], [23], [25].

Markery obrotu kostnego

Tabela 45. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - markery obrotu kostnego [18], [30].

Punkt końcowy/ okres badania	Referencja	Wszyscy pacjenci, średnia±SD*
P1NP, ng/ml		
Wartość wyjściowa	[30]	35 N=59
26. tydzień	[18]	88±44 N=56
58. tydzień	[30]	70
110. tydzień	[30]	58
CTX		
Wartość wyjściowa [pg/ml]	[30]	203
12. tydzień [pg/ml]	[30]	804
26. tydzień [ng/ml]	[18]	763±412 N=55
58. tydzień [pg/ml]	[30]	533
110. tydzień [mg/24 godz.]	[30]	436

*wartości podane w referencji; SD - odchylenie standardowe. P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; CTX - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I.

W trakcie 26-tygodniowego leczenia palopegteryparatydem obserwowano wzrost wartości markerów obrotu kostnego do wartości nieco powyżej zakresu normalnego, wskazując na przywrócenie prawidłowych przemian kostnych u pacjentów, po wprowadzeniu terapii zastępczej PTH. W 26. tygodniu stężenie markera kościotworzenia - P1NP wzrosło do wartości 88±44 ng/ml (N=56), a stężenie markera resorpcji kostnej CTX wzrosło do 763±412 ng/l (N=55), osiągając prawidłowe wartości u większości pacjentów [18]. W 110. tygodniu terapii stężenia obydwu markerów uległy obniżeniu, ale były około 2-krotnie wyższe niż wartości wyjściowe [30].

Gęstość mineralna kości

Tabela 46. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena gęstości mineralnej kości [30].

Lokalizacja/region	Wszyscy pacjenci, średnia*			
	wartość początkowa	tydzień 26.	tydzień 58.	tydzień 110.
Kręgosłup - wartości skorygowane dla kręgów (L1-L4)				
Z-score	1,6	1,0	0,9	0,7
Biodro/ szyjka kości udowej				
Z-score	1,0	0,5	0,4	0,3
Biodro/ całkowite				
Z-score	1,0	0,6	0,5	0,4
Przedramię/ 1/3 dystalnej części kości promieniowej				
Z-score	0,4	0,3	0,3	0,2

*wartości podane w referencji; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Początkowa gęstość mineralna kości była powyżej norm dla wieku i płci u uczestników na początku badania (z powodu niedoborów parathormonu). Zmniejszenie gęstości mineralnej kości obserwowane w wyniku wprowadzonej terapii zastępczej jest wynikiem zwiększenia przebudowy kości i ma odzwierciedlenie we wzroście wartości stężenia markerów obrotu kostnego [30]. Korzystne zmiany obserwowane w gęstości mineralnej kości utrzymywały się w 162. i 214. tygodniu i były spójne niezależnie od wieku, płci, statusu menopauzalnego i czasu trwania niedoczynności przytarczyc [31], [20], [21], [22].

Dawkowanie palopegteryparatydu w fazie otwartej

Po 4. tygodniu badania, dawkę palopegteryparatydu ustalano na podstawie stężenia wapnia w surowicy. Do 26. tygodnia pacjenci stosowali cały zakres dawek leku, z medianą i średnią dawki wynoszącą 18 µg/dobę [18]. Średnia dawka palopegteryparatydu w 84. tygodniu badania wynosiła 22,8 µg/dobę [28]. Wykazano, że zastosowane dawkowanie zapewnia stałą, fizjologiczną ekspozycję na PTH w ciągu 24 godzin [28].

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wpływu terapii palopegteryparatydem na ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES) i oceny jakości życia z uwzględnieniem kwestionariusza SF-36. Niższe wyniki w skali HPES oznaczają poprawę w odczuciach pacjentów związanych z objawami niedoczynności przytarczyc oraz poprawę funkcjonowania i dobrostanu chorych. Minimalna klinicznie istotna różnica w wynikach kwestionariusza HPES wynosi:

- domena życia codziennego podskali wpływu choroby - (-15,6),
- domena funkcjonowania fizycznego podskali wpływu choroby - (-15,0),
- domena fizyczna podskali objawów choroby - (-8,7),
- domena poznawcza podskali objawów choroby - (-10,0) [56].

Minimalna klinicznie istotna różnica w wynikach kwestionariusza SF-36 wynosi (3,0).

Wszyscy uczestnicy wypełnili kwestionariusze HPES-Symptom i HPES-Impact na początku badania (100%, n = 59), a stopień przestrzegania zaleceń pozostał wysoki: 75% uczestników wypełniło kwestionariusz HPES w 12. tygodniu (n = 44), 81% w 26. tygodniu (n = 48), 95% w 58. tygodniu (n = 56) i 97% w 110. tygodniu (n = 57). Wszyscy respondenci wypełnili kwestionariusz SF-36v2 na początku badania (100%, n = 59). Kwestionariusz SF-36v2 wypełniło 81% uczestników w 26. tygodniu (n = 48), 95% w 58. tygodniu (n = 56) i 97% w 110. tygodniu (n = 57) terapii [19].

Faza randomizowana

Tabela 47. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES w fazie randomizowanej [18], [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd (wszystkie dawki)^, N=44 średnia^^±SE*	Grupa kontrolna, placebo^, N=15 średnia^^±SE*	Różnica średnich ^^±SE*	Wartość p*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-impact*) - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-16,8±2,7	0,8±4,6	-17,7±5,3	**0,002**
Domena funkcjonowania fizycznego	-15,8±2,9	0,3±5,1	-16,1±5,8	**0,008**
Domena dobrostanu psychologicznego	-12,5±2,6	0,1±4,5	-12,6±5,1	**0,016**
Domena życia społecznego i relacji	-11,7±2,8	4,9±4,9	-16,6±5,6	**0,005**
Sumaryczny wynik w podskali wpływu choroby	-14,2±2,5	1,5±4,3	-15,7±5,0	**0,003**
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-17,5±2,3	0,4±4,0	-18,1±4,6	**0,0003**
Domena poznawcza	-17,6±2,8	3,2±4,9 N=15	-20,8±5,6	**0,0005**
Sumaryczny wynik w podskali objawów choroby	-17,7±2,3	2,3±4,0	-20,0±4,6	**<0,0001**

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SE - błąd standardowy.

Leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnej statystycznie (p<0,01) poprawy względem początku badania średniego wyniku całkowitego i wyników uzyskanych w poszczególnych domenach kwestionariusza HPES (zarówno podskala objawów jak i wpływu choroby), w porównaniu do grupy placebo, w której zmiany wyników były minimalne. Obserwowana poprawa doświadczeń pacjentów z niewydolnością przytarczyc oceniana z zastosowaniem kwestionariusza HPES utrzymywała się w 26. tygodniu badania [19], [18], [56]. Ta natychmiastowa poprawa była widoczna już w pierwszym punkcie czasowym, w którym przeprowadzano oceny skuteczności.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie jakości życia w skali SF-36 w fazie randomizowanej [56].

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd (wszystkie dawki)^ vs placebo^ różnica średnich^^ 95% CI*	Wartość p*
Ocena jakości życia dokonywana przy użyciu kwestionariusza SF-36 - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej		
Funkcjonowanie fizyczne	4,0 [0,4; 7,6]	**0,03**
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodów problemów ze zdrowiem fizycznym	7,2 [2,0; 12,3]	**0,007**

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd (wszystkie dawki)^ vs placebo^ różnica średnich^^ 95% CI*	Wartość p*
Ból	7,1 [2,1; 12,1]	**0,006**
Funkcjonowanie społeczne	9,4 [4,0; 14,8]	**0,001**
Zdrowie psychiczne	4,3 [0,07; 8,4]	**0,047**
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodów problemów emocjonalnych	10,6 [4,4; 16,7]	**0,001**
Witalność	7,1 [2,4; 11,8]	**0,004**
Sumaryczny wskaźnik zdrowia fizycznego	4,0 [0,1; 7,8]	**0,044**
Sumaryczny wskaźnik zdrowia psychicznego	8,3 [3,4; 13,3]	**0,001**

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square*) CI - przedział ufności; SF-36 - kwestionariusz oceny wykorzystywany do oceny jakości życia.

W 4. tygodniu badania obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowej u pacjentów leczonych palopegteryparatydem w porównaniu do placebo, w zakresie oceny jakości życia przeprowadzanej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, zarówno w podskali fizycznej (p=0,013) jak i psychicznej (p<0,001). Już w 4. tygodniu leczenia obserwowano osiągnięcie wartości oceny jakości życia w zakresie funkcjonowania, porównywalnych z przeciętną wartością dla populacji Stanów Zjednoczonych, a efekt był trwały i utrzymywał się w okresie 26 tygodni leczenia [18].

W 4. tygodniu leczenia palopegteryparatydem obserwowano istotną statystycznie (p<0,05) poprawę w 7 z 8 podskal kwestionariusza SF-36 w porównaniu z placebo. Domena zdrowia ogólnego również uległa poprawie, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej. W 26. tygodniu badania, kiedy wszyscy chorzy leczeni byli palopegteryparatydem, wartości oceny jakości życia raportowane z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 były powyżej wartości początkowych (wyniki początkowe poniżej 47, uzyskane w wyniku leczenia powyżej 50). Nie wykazano widocznej korelacji pomiędzy wartościami stężenia wapnia w surowicy w 4. tygodniu i wynikami oceny jakości życia w skali SF-36 [18].

Faza przedłużona

Rozpoczęcie leczenia palopegteryparatydem w otwartej fazie przedłużonej w 4. tygodniu u uczestników przydzielonych losowo do grupy placebo na początku badania doprowadziło do szybkiej poprawy (spadku) wyników w skali HPES, podobnie jak w grupie początkowo przydzielonej losowo do grupy leczonej palopegteryparatydem [19].

Tabela 49. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES w fazie przedłużonej [19].

Punkt końcowy	Wyjściowo, średnia (SE)	Palopegteryparatyd^ (wszystkie dawki), średnia (SE)	Różnica (SE) względem wartości wyjściowej*	Wartość p* dla zmiany względem wartości wyjściowych
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. *HPES-impact*)				
Sumaryczny wynik w podskali wpływu choroby	28,4 (2,9)	W 12 tygodniu: bd	15,3 (2,9)	**<0,0001**
		W 26 tygodniu: bd	22,4 (3,1)	**<0,0001**
		W 58 tygodniu: bd	20,7 (2,8)	**<0,0001**
		W 110 tygodniu: bd	19,0 (2,8)	**<0,0001**
Ocena w podskali objawów choroby (ang. *HPES-symptom*) - zmiana w 4. tygodniu względem wartości początkowej				
Sumaryczny wynik w podskali objawów choroby	38,2 (2,9)	W 26 tygodniu: 13,5 (1,6)	24,0 (3,2)	**<0,0001**
		W 58 tygodniu: bd	20,5 (2,8)	**<0,0001**
		W 110 tygodniu: bd	19,7 (2,8)	**<0,0001**

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; bd – brak danych.

Ogólnie rzecz biorąc w wyniku zastosowania palopegteryparatydu, średnia całkowitego wyniku w skali HPES-Symptom (dotyczącego objawów choroby) uległa istotnej statystycznie poprawie od wartości początkowej do 12. tygodnia fazy przedłużonej, a poprawa ta utrzymywała się w tygodniach 26., 58. i 110. Poprawa wyników w zakresie objawów fizycznych i poznawczych w fazie przedłużonej była podobna. Całkowity wynik w skali HPES-Impact oraz wyniki w poszczególnych domenach również uległy znacznej poprawie od wartości początkowej do 12. tygodnia, a istotna poprawa w zakresie poprawy wpływu choroby względem wartości początkowej utrzymywała się do 110. tygodnia terapii. Podobne wzorce poprawy wpływu na funkcjonowanie i dobre samopoczucie zaobserwowano we wszystkich domenach HPES [19].

Tabela 50. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie jakości życia w skali SF-36 w fazie przedłużonej [19].

Punkt końcowy	Wyjściowo, średnia (SE)	Palopegteryparatyd^ (wszystkie dawki), średnia (SE)	Różnica (SE) względem wartości wyjściowej*	Wartość p* dla zmiany względem wartości wyjściowych
Ocena w podskali wpływu choroby na aspekty fizyczne (ang. Physical Component Summary; PCS)				
PCS	44,2 (1,4)	Po 26 tygodniach: bd	6,0 (1,1)	**<0,0001**
		Po 58 tygodniach: bd	6,9 (1,0)	**<0,0001**
		Po 110 tygodniach: bd	6,7 (1,2)	**<0,0001**
Ocena w podskali wpływu choroby na aspekty psychiczne (ang. Mental Component Summary; MCS)				
MCS	43,9 (1,4)	Po 26 tygodniach: 52,1	8,2 (1,4)	**<0,0001**

Punkt końcowy	Wyjściowo, średnia (SE)	Palopegteryparatyd^ (wszystkie dawki), średnia (SE)	Różnica (SE) względem wartości wyjściowej*	Wartość p* dla zmiany względem wartości wyjściowych
		Po 110 tygodniach: bd	5,8 (1,4)	**0,0002**

*wartości podane w referencji; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); SF-36 - kwestionariusz oceny wykorzystywany do oceny jakości życia.

Podobnie jak w przypadku wyników HPES, w wyniku zastosowania palopegteryparatydu średnie wyniki składowych w skali SF-36v2 szybko poprawiły się z wartości poniżej normy na początku badania do zakresu normatywnego, a poprawa ta utrzymywała się w fazie przedłużonej. Średnie wyniki wpływu choroby na aspekty fizyczne (PCS) i psychiczne (MCS) na początku badania były poniżej wartości prawidłowych dla populacji amerykańskiej, które wahały się od 47 do 53 (26). Zarówno średnie wyniki w skalach PCS, jak i MCS wzrosły istotnie od początku badania do 26. tygodnia, osiągając wartości mieszczące się w prawidłowym zakresie średniej dla populacji amerykańskiej, a poprawa ta utrzymywała się do 58. i 110. tygodnia terapii. Trendy dla wszystkich wyników w podskalach kwestionariusza SF-36v2 były podobne do wyniku ogólnego [19].

Wyniki analiz post-hoc z zastosowaniem modeli mieszanych dla pomiarów powtarzanych (ang. *Mixed Models for Repeated Measures*; MMRM) wskazały, że poprawa kluczowych wskaźników wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) od wartości wyjściowej była generalnie podobna wśród wszystkich ocenianych danych demograficznych i klinicznych. Najsilniejszym korelatem zmiany wskaźników PRO w trakcie fazy przedłużonej był wynik w skali wyjściowej. Gorsze wyniki w skali wyjściowej PRO (tj. wyższe wyniki w skali HPES lub niższe wyniki w skali SF-36v2) były silnie związane z większą poprawą wyników w porównaniu z lepszymi wynikami w skali wyjściowej PRO we wszystkich 4 domenach HPES i podskali funkcjonowania fizycznego SF-36v2 (wszystkie $p < 0,0001$). Korelacje między wynikami wyjściowymi a zmianami od początku badania do 58. tygodnia oraz korelacje między wynikami wyjściowymi a zmianami do 110. tygodnia były podobne [19].

Wykazano że uzyskanie większej poprawy w skali HPES i SF-36, było silniej związane z młodszym wiekiem, stanem pomenopauzalnym, płcią męską, etiologią chirurgiczną niedoczynności przytarczyc, dłuższym czasem trwania niedoczynności przytarczyc oraz wyższą dawką wapnia stosowaną na początku badania. Uczestnicy, którzy otrzymywali terapię PTH w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania, odnotowali nieco mniejszą poprawę w domenach HPES-Symptom (objawy) –fizycznej i poznawczej; domenach HPES-Impact (wpływu) dotyczących funkcjonowania fizycznego – niż osoby, które nie otrzymywały terapii PTH w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania. Związek między poprawą wskaźników raportowanych przez pacjentów (PRO) a homeostazą wapnia zbadano za pomocą analizy korelacji między zmianą wyników w domenie PRO a zmianą stężenia wapnia w surowicy po rozpoczęciu badania. Poprawa objawów, samopoczucia i jakości życia związanej ze zdrowiem nie korelowała silnie ze zmianą stężenia wapnia w surowicy [19].

Funkcja nerek

W wyniku terapii palopegteryparatydem w 214. tygodniu średnia (SD) wartość eGFR wynosiła 86,0 (21,7) ml/min/1,73 m², co oznacza średni (SD) wzrost o 7,6 (13,7) ml/min/1,73 m² od wartości wyjściowej i poprawę funkcji nerek [22], [23], [25].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU POCZĄTKOWO DODANEGO DO TERAPII KONWENCJONALNEJ W PORÓWNANIU Z PLACEBO DODANYM DO TERAPII KONWENCJONALNEJ, STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 4. tygodnia badania [56].

Punkt końcowy/ populacja	Grupa badana, palopegteryparatyd^, n (%)*				Grupa kontrolna, placebo^, n (%)* N=15	RR/Peto OR [95% CI]**##	Wartość p**	NNT [95% CI]**
	15 µg/d N=14	18 µg/d N=15	21 µg/d N=15	wszystkie dawki N=44				
TEAE oceniane na podstawie ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*								
Co najmniej jedno TEAE	6 (42,9)	5 (33,3)	7 (46,7)	18 (40,9)	6 (40,0)	1,02 [0,54; 2,21]	>0,05	-
Ból głowy	3 (21,4)	1 (6,7)	1 (6,7)	5 (11,4)	1 (6,7)	1,70 [0,30; 10,75]	>0,05	-
Nudności	2 (14,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	4 (9,1)	1 (6,7)	1,36 [0,23; 8,86]	>0,05	-
Hiperkalcemia	0	1 (6,7)	2 (13,3)	3 (6,8)	0	Peto OR=4,01 [0,28; 56,46]	>0,05	-
Zawroty głowy	0	2 (13,3)	0	2 (4,5)	0	Peto OR=3,91 [0,16; 97,03]	>0,05	-
Zmęczenie	0	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (4,5)	0			
Nadciśnienie	1 (7,1)	1 (6,7)	0	2 (4,5)	0			
Reakcja w miejscu podania	1 (7,1)	0	1 (6,7)	2 (4,5)	0			
Pragnienie	0	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (4,5)	0			
Zakażenia dróg moczowych	1 (7,1)	0	1 (6,7)	2 (4,5)	0			

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; Peto OR - iloraz szans obliczany metodą Peto; RR - ryzyko względne; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą palopegteryparatyd w porównaniu do placebo, w odniesieniu do raportowanych do 4. tygodnia badania zdarzeń niepożądanych [56].

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 26. tygodnia badania [18].

Punkt końcowy	Grupa badana, palopegteryparatyd^, N=59 n (%)*
Zdarzenia niepożądane	37/59 (62,7)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	15/59 (25,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji	2/59 (3,4*)
Zdarzenia związane z hipokalcemią lub hiperkalcemią wymagające nagłej pomocy lekarskiej	0
Ból głowy	10**/59 (16,9)
Nudności	5**/59 (8,5)
Zmęczenie	4**/59 (6,8)
Nadciśnienie	4**/59 (6,8)
Ból stawów	3**/59 (5,1)
Hipokalcemia	3**/59 (5,1)
Skurcze mięśni	3**/59 (5,1)
Infekcje dróg moczowych	3**/59 (5,1)
Reakcje w miejscu podania	3/59 (5,1)

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

U dwóch pacjentów wystąpiło 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, wymagających hospitalizacji, jednak żadne z nich nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem. U jednej osoby z kamicą nerkową w wywiadzie przesiewowe badanie gęstości kości ujawniło bezobjawowe zwapnienia w prawym podbrzuszu, co skutkowało hospitalizacją w celu przezskórnej nefrolitotomii. Podczas nefrolitotomii usunięto prawostronne kamienie nerkowe, zidentyfikowano jednak guzy w kielichach poddane biopsji. Wynik biopsji ujawnił raka urotelialnego, co związane było z kolejną hospitalizacją w celu przeprowadzenia prawostronnej nefrektomii. Pacjent wyzdrowiał i nadal uczestniczył w trwającym badaniu. Inny uczestnik był hospitalizowany w celu wykonania etmoidektomii i operacji zatok w związku z przewlekłym zapaleniem zatok pomimo leczenia glikokortykoidami. Osoba ta miała później złamania kompresyjne kręgów i był hospitalizowana 2 razy w celu wykonania wertebroplastyki. Pacjent wyzdrowiał i nadal uczestniczył w trwającym badaniu [18].

Reakcje w miejscu podania obejmowały zlokalizowany obrzęk lub miejscowy rumień lub krwawienie/ ból. Nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych wobec PTH w 26. tygodniu. Istniejące wcześniej przeciwciała przeciwko glikolowi polietylenowanemu zidentyfikowano u 20% uczestników (12/59), u 2 z tych chorych miano przeciwciał wzrosło w trakcie leczenia między 2 a 4 tygodniem i było najwyższe w okresie 6-8 tygodnia, a następnie powróciło do wartości wyjściowych [18].

Profil bezpieczeństwa terapii był niezmienny w 84. i 110 tygodniu badania, nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia/badania [28], jak również zdarzeń niepożądanych związanych z hipokalcemią lub hiperkalcemią, które wymagałyby pilnej pomocy lekarskiej lub hospitalizacji [29]. Również w 162. i 214. tygodniu badania nie wykazano nowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowanej terapii palopegteryparatydem [31], [22], [23], [25].

6. WYNIKI I WNIOSKI Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA PALOPEGTERYPARATYDU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania jednoramienne, dotyczące zastosowania palopegteryparatydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc: PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44] oraz Siggelkow i wsp. 2025 [45]. Kluczowe informacje o metodach przeprowadzenia tych badań zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast pełny opis wyników i wniosków znajduje się w aneksie, w rozdziale 14.5.

Tabela 53. Kluczowe informacje o metodach przeprowadzenia badań o niższej wiarygodności dla palopegteryparatydu.

Referencja	Populacja	Dawkowanie palopegteryparatydu	Okres leczenia/obserwacji
Badanie III fazy o akronimie PaTHway Japan [42]	Dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujących jednocześnie leczenie konwencjonalne (efektywność kliniczna)	Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę (początkowo dodany do terapii konwencjonalnej), następnie zwiększanej o 3 µg/dobę w zależności od potrzeby	Badanie obejmowało 26-tygodniowy okres oceny skuteczności oraz okres przedłużony do 182. tygodnia.
Badanie Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]	Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujących jednocześnie leczenie konwencjonalne (efektywność praktyczna)	Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę (początkowo dodany do terapii konwencjonalnej), następnie zwiększanej o 3 µg/dobę w zależności od potrzeby	Całkowity czas ekspozycji na PTH, średnia (SD; zakres): 5,8 (4,1; 0,9–16,1), w tym 10,6% pacjentów stosujących palopegteryparatyd przez >360 dni.
Siggelkow i wsp. 2025 [45]	Dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą terapii konwencjonalnej, wcześniej leczeni rhPTH1-84 (efektywność praktyczna)	Palopegteryparatyd początkowo w dawce 18 µg/dobę, dostosowywanej w zależności od potrzeby	4 tygodnie po zmianie leczenia z rhPTH(1-84) na palopegteryparatyd.

PTH – parathormon.

Tabela 54. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa palopegteryparatydu z badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Skuteczność palopegteryparatydu	Bezpieczeństwo palopegteryparatydu
Badanie III fazy o akronimie PaTHway Japan [42]	- 26. tygodniu terapii 92% pacjentów osiągnęło główny punkt końcowy — prawidłowy poziom wapnia przy jednoczesnym odstawieniu aktywnej witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia; - wszyscy pacjenci odstawili aktywną witaminę D do 10. tygodnia, a efekt utrzymywał się do 52 tygodni; - leczenie palopegteryparatydem prowadziło do stabilnych, prawidłowych stężeń wapnia, fosforanów i iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz poprawy eGFR u znacznej części pacjentów; - parametry obrotu kostnego (P1NP, CTx) wykazywały normalizację w trakcie terapii, a gęstość mineralna kości pozostawała stabilna lub poprawiała się.	- 76,9% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego TEAE, jednak wszystkie miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a żadne nie doprowadziło do przerwania terapii; - najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały: zapalenie nosogardła, niedociśnienie ortostatyczne, wysypkę, rumień w miejscu wstrzyknięcia oraz COVID-19; - zdarzenia związane z leczeniem (hiperkalcemia, hiperkalciuria, rumień w miejscu wstrzyknięcia) były łagodne i ustępowały po modyfikacji leczenia; - nie odnotowano przeciwciał neutralizujących PTH, a immunogenność nie wpływała na bezpieczeństwo terapii.
Badanie Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]	- leczenie palopegteryparatydem umożliwiło znaczną redukcję lub odstawienie terapii konwencjonalnej, a 80,4% pacjentów osiągnęło niezależność od wapnia/kalcytriolu w 3. miesiącu, rosnąc do 100% w 12. miesiącu u osób z bezpośrednią zmianą terapii z PTH na palopegteryparatyd; - w subpopulacji z niebezpośrednią zmianą terapii 75% pacjentów osiągnęło niezależność od terapii konwencjonalnej w 3. miesiącu, a 66,7% w 12. miesiącu, co potwierdza trwałość efektu; - stężenie wapnia w surowicy pozostawało w zakresie normy przez cały okres 12 miesięcy, zarówno u pacjentów z bezpośrednią, jak i niebezpośrednią zmianą terapii z PTH na palopegteryparatyd.	- zdarzenia niepożądane wystąpiły u 45,5% pacjentów, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1–2), co potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu; - ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie (5,7%) i zazwyczaj niezwiązane z leczeniem; - hipokalcemia i hiperkalcemia były zgłaszane, szczególnie w pierwszych 90 dniach, ale większość przypadków miała łagodny przebieg; - jedynie 2,4% pacjentów przerwało terapię z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
Siggelkow i wsp. 2025 [45]	- u wszystkich pacjentów możliwe było rozpoczęcie terapii palopegteryparatydem od dawki 18 µg/dobę oraz indywidualne dostosowywanie dawki, co doprowadziło do stabilizacji poziomu wapnia u większości chorych w ciągu 4 tygodni; - u 43% pacjentów możliwe było zmniejszenie zakresu stosowania równoczesnej terapii (witamina D, wapń); - stwierdzono istotną korelację między wcześniejszą dawką rhPTH1-84 a wymaganą dawką palopegteryparatydu (r=0,4; p=0,01), co ułatwia przewidywanie dawkowania.	- zdarzenia niepożądane zgłosiło 34 z 40 pacjentów, najczęściej: ból głowy (38%), skurcze mięśni (29%), parestezje (24%) i zawroty głowy (21%) — typowe dla zmian stężenia wapnia; - hipokalcemia wystąpiła u 25%, a hiperkalcemia u 32% pacjentów, głównie u osób z wysokimi lub niskimi dawkami wcześniejszego rhPTH1-84, co wymagało modyfikacji dawki; - żaden pacjent nie przerwał trwale leczenia palopegteryparatydem w ciągu 4 tygodni; tylko jedna osoba wymagała krótkiej przerwy; - większość zdarzeń/działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana.

Podsumowując, palopegteryparatyd konsekwentnie wykazywał wysoką skuteczność we wszystkich trzech badaniach, prowadząc do szybkiego i trwałego osiągnięcia normokalcemii oraz znacznego ograniczenia lub całkowitego odstawienia terapii konwencjonalnej opartej na preparatach wapnia i aktywnej witaminie D. W badaniu EAP [43]-[44] nawet 80–100% pacjentów osiągnęło niezależność od terapii konwencjonalnej do 12. miesiąca leczenia, natomiast w PaTHway Japan [42] odsetek ten wyniósł 92% już po 26 tygodniach. W badaniu Siggelkow i wsp. 2025 [45] potwierdzono skuteczność terapii palopegteryparatydem także u pacjentów przestawionych z terapii rhPTH-1-84, z istotną

stabilizacją gospodarki wapniowej i przewidywalną zależnością między wcześniejszą dawką rhPTH a wymaganą dawką palopegteryparatydu. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji we wszystkich badaniach był korzystny — zdarzenia/działania niepożądane były częste, lecz głównie łagodne lub umiarkowane, przewidywalne i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu (Yorvipath®) w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), w postaci: ChPL Yorvipath® [46], dokumentu EMA [47], planu zarządzania ryzykiem [48],
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), w postaci ulotki FDA [49].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa palopegteryparatydu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 14.7.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z użyciem palopegteryparatydu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (21,6%), ból głowy (18,7%) i parestezja (nietypowe odczucia takie jak kłucie i mrowienie; 13,7%). Najpoważniejszym zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych była hiperkalcemia (1,4%). Hiperkalcemia raportowana była wyłącznie w 3 pierwszych miesiącach po rozpoczęciu leczenia palopegteryparatydem, w trakcie dostosowywania dawki leku [46], [47].

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych zdarzeniami niepożądanymi (mediana czasu wystąpienia wynosiła 2,5 dnia; częstość występowania 21,6%). Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień miejscowy o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym z medianą czasu trwania 72 godziny. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały bez leczenia, żadna nie była ciężka ani nie prowadziła do przerwania leczenia. Podczas stosowania palopegteryparatydu zgłaszano objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, które były zwykle przemijające i ustępowały bez leczenia [46].

W planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd) nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych mających konsekwencje kliniczne, nawet poważne, ale występujących z małą częstością i uważanych za dopuszczalne w stosunku do ciężkości leczonego wskazania. Ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas stosowania palopegteryparatydu była hiperkalcemia, raportowana podczas najbardziej aktywnej fazy dostosowywania dawki. Podkreślono, że ciężka hiperkalcemia może zagrażać życiu, a doświadczający jej pacjenci są często bezobjawowi, w związku z tym należy okresowo oceniać stężenie wapnia w surowicy [48], [49]. W przypadku objawowej hiperkalcemii należy czasowo wstrzymać lub odstawić palopegteryparatyd. W raporcie podkreślono, że nie zidentyfikowano obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu związanych ze stanem kości [48]. Jednak z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka, nie zaleca się stosowania palopegteryparatydu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu [49], a informacje na temat długoterminowego wpływu palopegteryparatydu na stan kości będą gromadzone i poddawane przeglądowi rutynowo w ramach prowadzonych obecnie przedłużonych faz badań [48].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono łącznie 6 publikacji, będących przeglądami systematycznymi z meta-analizą lub bez, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania rekombinowanego PTH w terapii przewlekłej niewydolności przytarczyc:

- 5 przeglądów systematycznych z meta-analizą [50], [51], [53] lub bez meta-analizy [52], [54],
- 1 przegląd systematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu autosomalnej dominującej hipokalcemii, w którym uwzględniono leczenie rhPTH [55].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.10. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 14.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne z roku 2016 [53], [54] oparte zostały o stosunkowo niewielką liczbę badań, przeprowadzonych w bardzo mało liczebnych grupach i ze stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Dotyczyły one pierwszych stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc postaci rhPTH czyli PTH(1-34) i PTH(1-84) - z uwagi na datę publikacji przeglądów (2016 rok) nie uwzględniały interwencji wnioskowanej - palopegteryparatydu. Te wczesne wyniki dotyczące terapii parathormonem u chorych z niewydolnością przytarczyc wykazały przede wszystkim skuteczność rhPTH w wyrównaniu biochemicznym pacjentów i redukcji wydalania wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii [53], [54].

Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w roku 2022 oparty o wyniki 25 badań wskazał na dodatkowe korzyści z zastosowania terapii PTH w analizowanej populacji (zarówno dorosłej jak i pediatrycznej): spadek stężenia fosforanów w surowicy, redukcja dawki lub całkowite odstawienie terapii konwencjonalnej, poprawa w zakresie markerów obrotu kostnego i gęstości mineralnej kości oraz jakości życia [51]. Z uwagi na datę publikacji, również w tym opracowaniu nie uwzględniono wyników dotyczących stosowania palopegteryparatydu, podkreślając jedynie, że trwają badania nad nowymi formułami PTH zapewniającymi 24-godzinne, stabilne stężenie parathormonu w organizmie [35]. Utrzymaniu stabilnego stężenia PTH poświęcony został inny zidentyfikowany przegląd systematyczny, który oceniał stosowanie rhPTH w ciągłym podaniu podskórnym w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc. Poszukiwano badań, w którym rhPTH podawany był chorym z wykorzystaniem pomp insulinowych, w celu utrzymania fizjologicznego poziomu PTH przez całą dobę. Badania RCT i opisy przypadków wykazały, że rhPTH podawany w ciągłej infuzji podskórnej prowadził do szybkiej poprawy parametrów klinicznych i biochemicznych u pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie zapewniała

odpowiedniej kontroli choroby [52].

Wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą, jedynego w którym uwzględnione zostały dane z badania PaTH Forward [13] i wstępne wyniki z randomizowanego badania PaTHway [1] wykazały znamienny wpływ leczenia rhPTH na poprawę jakości życia w zakresie domeny fizycznej i redukcję dawki terapii konwencjonalnej o co najmniej 50%. W odniesieniu do samej terapii palopegteryparatydem, podkreślono, że jego wprowadzenie prowadziło do uzyskania niezależności od terapii konwencjonalnej u ponad 90% uczestników i wyrównania biochemicznego, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii [50]. W opracowaniu [55], w sposób bardzo skrótowy powołano się na wyniki badania PaTHway [1], w którym jeden pacjent cierpiał na autosomalną dominującą hipokalcemię, stanowiącą populację analizowaną w tym przeglądzie.

Podsumowując, większość zidentyfikowanych badań wtórnych raportowała wyniki badań dotyczących innych niż palopegteryparatyd postaci rekombinowanego PTH, z uwagi na ich opublikowanie przed/w roku 2022, w którym pojawiły się pierwsze wyniki badania II fazy dla palopegteryparatydu (w roku 2023 dla badania III fazy). W związku z powyższym wnioski ze zidentyfikowanych badań należy traktować jako wczesne i niekompletne wyniki badań, niemniej wskazują ona na skuteczność terapii PTH w uzyskaniu wyrównania biochemicznego, redukcji wydalania wapnia z moczem, obniżenia dawki lub całkowitego odstawienia terapii konwencjonalnej oraz poprawy jakości życia pacjentów, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii.

9. DYSKUSJA

Niedoczynność przytarczyc wiąże się z obniżoną czynnością wewnątrzwydzielniczą przytarczyc, wskutek której występują braki lub niedobory wydzielania parathormonu odpowiedzialnego za gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie. Niedobory parathormonu skutkują hipokalcemią, wynikającą ze zmniejszonej mobilizacji wapnia z kości, zmniejszonej biosyntezy 1,25$(OH)_2$D w nerkach [niedobory parathormonu prowadzą do zmniejszenia aktywności 1α-hydroksylazy w nerkach, która przekształca hydroksylowaną pochodną witaminy D - 25(OH)D do aktywnego metabolitu witaminy D - kalcytriolu - 1,25$(OH)_2$D], zmniejszonego wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego z powodu niedoborów 1,25$(OH)_2$D i zmniejszonego wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach nerkowych. Zmniejszenie klirensu nerkowego fosforanów prowadzi natomiast do hiperfosfatemii. Konsekwencjami hipokalcemii jest nadpobudliwość nerwowo-mięśniowa, natomiast hiperfosfatemia prowadzi do odkładnia nierozpuszczalnych kompleksów fosforanu wapnia w tkankach miękkich takich jak mózg, naczynia krwionośne czy nerki [145], [146], [153], [154].

Główną (około 75%) przyczyną niedoczynności przytarczyc jest zabieg w okolicy szyi (zwykle operacja tarczycy). Znacznie rzadziej niedoczynność przytarczyc jest wynikiem procesu autoimmunologicznego czy wad wrodzonych. Rozpoznanie niewydolności przytarczyc opiera się na wynikach potwierdzających: hipokalcemię (stężenie wapnia całkowitego w surowicy skorygowane względem stężenia albuminy <2,25 mmol/l [9 mg/dl] lub stężenie wapnia zjonizowanego <0,95 mmol/l [3,8 mg/dl]) oraz niskie lub nieoznaczalne stężenie parathormonu [145], [146]. W zależności od czasu utrzymywania się hipokalcemii niedoczynność przytarczyc definiowana jest jako przemijająca (przejściowa) - która ustępuje w ciągu <6 miesięcy od zabiegu lub przewlekła (trwała) - jeżeli utrzymuje się ponad 6 lub 12 miesięcy [146].

Główne objawy choroby wynikają z hipokalcemii i należą do nich: parestezje, które objawiają się pieczeniem, kłuciem, mrowieniem, napadami tężyczkowymi, tężyczką utajoną lub równoważnikami tężyczki. Przewlekłej chorobie towarzyszą powikłania, obejmujące zwapnienia m.in. w obrębie nerek, które z czasem prowadzą do upośledzenia ich funkcji i zwiększonego ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek. Obserwowane są również zaburzenia metabolizmu kostnego, zmniejszona jest przebudowa kości, co wynika z niedoborów parathormonu, a wartości gęstości mineralnej kości są wyższe u pacjentów z niewydolnością przytarczyc niż u osób zdrowych odpowiadających płcią, wiekiem i wartością wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*; BMI). Dodatkowo u chorych częściej niż w populacji ogólnej występują zaburzenia neurologiczne, zaćma, infekcje i powikłania sercowo-naczyniowe [145], [146]. Przewlekła niewydolność przytarczyc wiąże się również z obniżoną jakością życia chorych, w dużej mierze wynikającej z tzw. mgły mózgowej raportowanej przez chorych. Wyniki badań wskazują

również na obniżenie jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego czy ogólnego poczucia zdrowia [145], [155], [156].

Metody leczenia stosowane w terapii niewydolności przytarczyc są bardzo ograniczone. Leczenie konwencjonalne zalecane jako pierwsza linia terapii wobec wszystkich pacjentów obejmuje podawanie preparatów wapnia w celu zapobiegania hipokalcemii i hydroksylowanych pochodnych witaminy D (kalcytriolu, alfakalcydolu) mających na celu zapewnienie w organizmie właściwego poziomu aktywnego metabolitu witaminy D. Terapia konwencjonalna pozwala na uzyskanie wyrównania biochemicznego u znacznego odsetka pacjentów, jednak u wielu chorych wymaga to stosowania wysokich dawek preparatu wapnia/ hydroksylowanej pochodnej witaminy D, których konsekwencją mogą być kalcyfikacje ektopowe, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa [157], [158], [159]. Dodatkowo, konwencjonalna terapia nie prowadzi do poprawy jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc [162], [156], [163] i nie odwraca nieprawidłowości w przebudowie kości charakterystycznej dla tej choroby [164]. Tym samym, konwencjonalna terapia nie stanowi terapii zastępczej dla przyczyny choroby, jaką jest brak lub niedobór parathormonu wynikający z niedoczynności przytarczyc. Nieliczne badania, przeprowadzone w kilku krajach europejskich, pozwalają oszacować odsetek pacjentów u których nie udaje się uzyskać kontroli choroby przy pomocy terapii konwencjonalnej na 15,9%-39% [165], [166].

Należy zaznaczyć, że przewlekła niewydolność przytarczyc jest chorobą rzadką [167], a postać przewlekła tego schorzenia dotyczy jeszcze niższego odsetka pacjentów (do 12% przypadków) [145] i tylko u części z tych chorych nie uda się uzyskać prawidłowej kontroli choroby z wykorzystaniem terapii konwencjonalnej.

Od roku 2015, w leczeniu niewydolności przytarczyc dostępna jest terapia parathormonem (PTH) [168]. Istnieją dwa rekombinowane analogi PTH (rhPTH):

- rhPTH(1-84) - peptyd zbudowany z 84 reszt aminokwasowych, odpowiadający naturalnie wydzielanemu przez przytarczyce parathormonowi,
- rhPTH(1-34) - peptyd zbudowany z 34 reszt aminokwasowych (teryparatyd) [168], [173].

Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik TransCon; podawany podskórnie uwalnia PTH(1-34) - biologicznie aktywny N-końcowy fragment, który ma podobne powinowactwo i aktywuje receptor dla PTH1R w ten sam sposób jak endogenny parathormon. Terapia uzupełnia niedobory PTH u chorych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [173]. Co istotne, w warunkach fizjologicznych PTH(1-34) jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą 24-godzinną ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH, w przeciwieństwie do innych preparatów zawierających

PTH(1-34), w przypadku których następują wahania charakteryzujące się początkowym, ponad fizjologicznym poziomem PTH [169]. Okres półtrwania 3 powyższych analogów PTH wynosi 1 godzinę dla PTH(1-34) [174], około 3 godzin dla PTH(1-84) [175] i około 70 godzin dla palopegteryparatydu [173].

Co istotne, na chwilę obecną, spośród rekombinowanych PTH, tylko palopegteryparatyd jest lekiem zatwierdzonym do stosowania w niewydolności przytarczyc i dostępnym w sprzedaży. Teryparatyd (produkt leczniczy Forsteo®) zatwierdzony jest do stosowania jedynie w leczeniu osteoporozy [174], natomiast produkcja PTH(1-84) (produkt leczniczy Natpar®) posiadającego zarejestrowane wskazanie do stosowania w niewydolności przytarczyc została zakończona w grudniu 2024 [171], [170].

Uwzględniając fakt, że palopegteryparatyd wprowadzany jest do leczenia chorych początkowo jako lek dodany do terapii konwencjonalnej (którą może modyfikować i którą dzięki zastosowaniu palopegteryparatydu można odstawić u większości pacjentów), jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano placebo dodane do terapii konwencjonalnej.

Palopegteryparatyd (produkt leczniczy Yorvipath®) jest stosowany jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [173]. Wnioskowane wskazanie dla palopegteryparatydu zostało zawężone do populacji uwzględnionej w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20), z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc" do populacji, w której wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie terapii PTH [145], [146]-[148], [149], [150], a więc do chorych, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca (nieskuteczna).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie PaTHway [1]-[17], którego celem była ocena efektywności stosowania palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D), w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej (wybranego jako komparator dla ocenianej interwencji) u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością (niedoczynnością) przytarczyc. Należy podkreślić, że u 82% pacjentów włączonych do badania dotychczasowe leczenie konwencjonalne nie pozwalało na prawidłową kontrolę choroby. W badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie (wysokie w zakresie zastosowanego sposobu randomizacji, zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych).

Odszukano również jedno randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne II fazy o akronimie PaTH Forward [18]-[41], w którym porównywano stosowanie palopegteryparatydu (w dawkach 15, 18 i 21 µg/dobę) z placebo, dodanymi do terapii konwencjonalnej, w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. W badaniu nie zdefiniowano, czy i u jakiego odsetka pacjentów stosowane leczenie konwencjonalne było niewystarczające. W badaniu nie podano podejścia do testowanej hipotezy, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako wysokie (niskie jedynie w zakresie niekompletnych danych i wybiórczego raportowania wyników).

Zidentyfikowano ponadto 3 badania jednoramienne dotyczące zastosowania wnioskowanej interwencji w terapii niedoczynności przytarczyc: PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44] oraz Siggelkow i wsp. 2025 [45], których jakość metodologiczną oceniono w skali NICE na odpowiednio 6, 7 i 6 punktów.

Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z założeniami proponowanego programu lekowego [137]

W obydwu randomizowanych badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej uczestniczyli dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, definiowaną jako hipokalcemia przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, trwająca co najmniej 26 tygodni (czyli ponad 6 miesięcy). W literaturze istnieją rozbieżności odnośnie zdefiniowana (czasu trwania) przewlekłej niedoczynności przytarczy - zgodnie z kryteriami opracowanymi przez zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego jako przewlekłą chorobę definiuje się niedoczynność przytarczyc trwającą co najmniej 12 miesięcy [145], natomiast w literaturze pojawia się też okres trwania co najmniej 6 miesięcy [179]. Charakterystyka populacji włączonej do badań randomizowanych wskazuje, że średni czas trwania choroby wynosił od 7 do 13 lat, a więc spełniał definicję choroby przewlekłej. Wszyscy chorzy leczeni byli terapią konwencjonalną, zoptymalizowaną w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia wapnia w surowicy i 25(OH)D co również jest wymagane w momencie włączenia leczenia palopegteryparatydem. Powyższe kryteria włączenia są również zgodne z proponowanym programem lekowym [137].

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [137], do leczenia palopegteryparatydem włączani są pacjenci, u których stosowanie terapii konwencjonalnej uznane zostało za nieskuteczne, a więc pacjenci, u których spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- objawowa hipokalcemia, powodująca konieczność częstych hospitalizacji i/lub interwencji medycznych,
- niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy,

- konieczność stosowania wysokich dawek terapeutycznych wapnia elementarnego (>2500 mg/dobę) i/lub aktywnych pochodnych witaminy D (kalcytriol >2 µg na dobę lub alfakalcydol >3 µg dobę),
- hiperfosfatemia lub Ca x P>55mg^2/dl^2 (4,4 mmol^2/l^2),
- hiperkalciuria, kamica nerek lub nefrokalcynoza,
- pogarszająca się wydolność nerek eGFR < 60 ml/min,
- współwystępowanie chorób znacząco wpływających na wchłanialność wapnia/witaminy D (np. choroba trzewna, zapalne choroby jelit, stan po leczeniu bariatrycznym) oraz stosowanie leków zaburzających metabolizm witaminy D (np. padaczka, depresja, HIV/AIDS) lub homeostazę wapniową (np. diuretyki pętlowe);
- znacząco obniżona jakość życia.

W badaniu III fazy o akronimie PaTHway [1]-[17], 82% uczestników spełniało kryteria chorych, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca (z powodu stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej, występowania poważnych objawów choroby - w tym niskiej jakości życia lub schorzeń nerek). Natomiast w badaniu o PaTH Forward [18]-[41] nie zdefiniowano, czy u pacjentów dotychczas stosowana terapia była niewystarczająca do prawidłowej kontroli choroby, nie była też możliwa ocena tych parametrów na podstawie charakterystyki wyjściowej uczestników.

Oznacza to, że **populacja włączona do badania III fazy w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej, natomiast populacja oceniana w badaniu II fazy umiarkowanie odpowiada populacji wnioskowanej.**

W przypadku badań jednoramiennych, w badaniu PaTHway Japan [42] uczestniczyli dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujący jednocześnie leczenie konwencjonalne, w badaniu Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44] dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, wcześniej leczeni PTH i stosujący jednocześnie leczenie konwencjonalne, zatem można przypuszczać, że konieczność dodania palopegteryparatydu do terapii konwencjonalnej wskazuje, że samo stosowanie terapii konwencjonalnej było u nich niewystarczające. Z kolei w badaniu Siggelkow i wsp. 2025 [45] wskazano wprost, że populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą terapii konwencjonalnej, wcześniej leczeni rhPTH1-84.

Należy podkreślić, że we włączonych badaniach randomizowanych uczestniczyły relatywnie niewielkie liczebności pacjentów: N=84 w badaniu PaTHway i N=59 w badaniu PaTH Forward, 13-123 pacjentów w badaniach jednoramiennych, co wynika z faktu, że niewydolność przytarczyc jest chorobą rzadką, a

jej postać trwała/przewlekła występuję u jeszcze mniejszego odsetka pacjentów i rekrutacja pacjentów do badań stanowi znaczne wyzwanie.

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniach dla palopegteryparatydu włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w dużym stopniu docelowej populacji pacjentów, a jej reprezentatywność należy ocenić jako dość wysoką.

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego [137] zalecana dawka początkowa palopegteryparatydu wynosi 18 µg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co zgodne jest również z ChPL [173]. Dostosowywanie dawki przeprowadzane jest w oparciu o ocenę stężenia wapnia w surowicy, a optymalna dawka po dostosowaniu to minimalna dawka wymagana do zapobiegania objawom hipokalcemii. Dostosowywaniu dawki palopegteryparatydu towarzyszy stopniowa redukcja dawek wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D, zgodnie z algorytmem przedstawionym w ChPL [173]. W badaniu III fazy o akronimie PaTHway [1]-[17] pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki 18 µg/dobę, indywidualnie dostosowywanej w trakcie badania, wraz z redukcją dawek terapii konwencjonalnej; podobne podejście zastosowano w badaniach jednoramiennych PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44] oraz Siggelkow i wsp. 2025 [45]. W badaniu II fazy o akronimie PaTH Forward [18]-[41], pacjenci przydzielani byli do 3 grup, w których przez pierwsze 4 tygodnie fazy zamaskowanej otrzymywali palopegteryparatyd w stałych dawkach: 15 µg/dobę, 18 µg/dobę i 21 µg/dobę. Po tym okresie, rozpoczynali leczenie w fazie otwartej, w której wszyscy uczestnicy przyjmowali lek w dawce zindywidualizowanej. Do 26. tygodnia pacjenci stosowali cały zakres dawek leku, z medianą i średnią dawki wynoszącą 18 µg/dobę [18]. Średnia dawka palopegteryparatydu w 84. tygodniu badania wynosiła 22,8 µg/dobę [28]. Dawki terapii konwencjonalnej były zmniejszane w oparciu o stężenie wapnia w surowicy.

Podsumowując, w kluczowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, w fazie otwartej badania II fazy oraz badaniach jednoramiennych, palopegteryparatyd stosowany był zgodnie z zalecanym dawkowaniem, natomiast przez 4 pierwsze tygodnie fazy maskowanej badania II fazy podawany był w stałej dawce, co było związane z oceną efektywności różnych dawek leku. W obydwu badaniach, w grupie kontrolnej stosowano placebo dodane do terapii konwencjonalnej.

W związku z powyższym reprezentatywność wnioskowanej interwencji jak również komparatora w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej można uznać za wysoką.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na stosunkowo wysoką

reprezentatywność populacji chorych, jak i wysoką reprezentatywność interwencji i komparatora.

Długość okresu obserwacji we włączonych badaniach

We włączonych do analizy badaniach fazy zamaskowane badań trwały odpowiednio 26 [1]-[17] i 4 [18]-[41] tygodnie. Opublikowane wyniki badania o akronimie PaTHway obejmują okres do 156 tygodni [1]-[17]. Podobnie, w badaniu II fazy o akronimie PaTH Forward [18]-[41], zaplanowano kontynuację leczenia palopegteryparatydem do 214. tygodnia badania. Zastosowane w badaniach okresy leczenia i obserwacji są wystarczające do oceny wyrównania biochemicznego, parametrów laboratoryjnych we krwi i moczu, jak również oceny jakości życia i metabolizmu kostnego i oceny funkcji nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego). Ocena długoterminowych powikłań niewydolności nerek, dotyczących m.in. ryzyka wystąpienia kalcyfikacji ektopowych, zaćmy, kamicy nerkowej czy niewydolności nerek będzie wymagała dłuższego czasu obserwacji. Podsumowując, okres obserwacji we włączonych badaniach był wystarczająco długi aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palopegteryparatydu oraz stopień wyrównania zaburzeń biochemicznych wynikających z niedoboru PTH, jednak zbyt krótki, żeby ocenić wpływ na długoterminowe powikłania choroby.

Oceniane punkty końcowe

Do pierwszorzędowych punktów końcowych, które mogą być oceniane w badaniach pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc należą w pierwszej kolejności powikłania występujące w przebiegu choroby, takie jak: kamica nerkowa, niewydolność nerek, arytmia, drgawki, choroba niedokrwienna serca, depresja, zaćma, infekcje, śmiertelność. Jednak powyższe powikłania występują w dłuższym okresie trwania choroby, w związku z czym nie mogą stanowić punktów końcowych w trakcie randomizowanej fazy badań.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych, których nasilenie można ocenić w wyniku krótkotrwałego stosowania terapii PTH należy natomiast ocena jakości życia, redukcja terapii konwencjonalnej i profil bezpieczeństwa i te punkty końcowe oceniane były w zidentyfikowanych badaniach randomizowanych. Z uwagi na fakt, że w krótkim okresie czasu można ocenić niewielką liczbę pierwszorzędowych punktów końcowych w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc oraz że główne parametry definiujące skuteczność terapii są drugorzędowymi punktami końcowymi, w badaniach oceniających efektywność terapii parathormonem w analizowanym wskazaniu stosowane są surogaty takie jak: stężenie wapnia w surowicy, hipokalcemia, hiperkalcemia, dobowe wydalanie wapnia w moczu, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie 25(OH)D i 1,25$(OH)_2$D, stężenie magnezu w surowicy, wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego czy gęstość mineralna kości [50].

Omówienie wyników analizy klinicznej

Badanie III fazy potwierdziło skuteczność terapii zastępczej parathormonem w postaci palopegteryparatydu w populacji chorych, u których leczenie konwencjonalne nie jest wystarczające. Po 26 tygodniach terapii, główny punkt końcowy badania oznaczający prawidłowe stężenie wapnia w surowicy i niezależność od terapii konwencjonalnej osiągnęło 76,5% chorych w grupie badanej, względem żadnego pacjenta w grupie kontrolnej otrzymującej placebo (p<0,0001). Stosowana terapia wpływała również na pierwszorzędowe punkty końcowe, raportowane przez pacjentów. W porównaniu z placebo chorzy leczeni palopegteryparatydem wykazywali istotną statystycznie poprawę w zakresie domeny życia codziennego i domeny funkcjonowania fizycznego podskali wpływu choroby HPES oraz domeny fizycznej i poznawczej podskali objawów choroby HPES. Terapia palopegteryparatydem prowadziła do wzrostu stężenia markerów obrotu kostnego wskazując na przywrócenie prawidłowego metabolizmu kostnego w wyniku zastosowanej terapii zastępczej parathormonem, co może wiązać się z mniejszym ryzykiem złamań [56].

Najcięższe i najbardziej kosztochłonne powikłania niedoczynności przytarczyc leczonej klasycznie wynikają z uszkodzenia nerek. W 26. tygodniu terapii wnioskowaną interwencją obserwowano wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, świadczący o poprawie funkcji nerek. Wzrost ten był najwyższy u chorych z początkowymi zaburzeniami funkcji nerek. Istotny klinicznie (o ≥5 ml/min/1,73m^2) wzrost wartości wskaźnika eGFR raportowano u 61% chorych po 52. tygodniach leczenia palopegteryparatydem i u 25% po 26. tygodniach, natomiast w grupie z zaburzeniami czynności nerek u odpowiednio 68% i 100%. U znacznego odsetka chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m^2 obserwowano nawet wyższy wzrost wartości eGFR (o ≥10 ml/min/1,73m^2), wskazując, że **terapia palopegteryparatydem przynosi największą poprawę funkcji nerek (obniżając ryzyko wystąpienia niewydolności nerek) w grupie chorych z początkowymi zaburzeniami ich funkcjonowania, a obserwowany efekt utrzymuje się w długim okresie leczenia** [56].

Podobne wyniki uzyskano w populacji ogólnej włączonej do badania o akronimie PaTHway w której główny punkt końcowy badania osiągnęło 79% pacjentów w grupie badanej i 5% w grupie kontrolnej. Obserwowany efekt był trwały, w 52. tygodniu badania główny punkt końcowy osiągnęło 81% pacjentów leczonych palopegteryparatydem. W okresie 52,104 i 156 tygodni leczenia palopegteryparatydem odpowiednio 95%, 97% i 96% chorych uzyskało niezależność od konwencjonalnej terapii stosowanej w niewydolności przytarczyc. W wyniku 26 tygodni leczenia obserwowano istotną statystycznie względem grupy kontrolnej redukcję liczby przyjmowanych leków na dobę, a w okresie 4 tygodni od wprowadzenia palopegteryparatydu większość pacjentów odstawiła suplementację hydroksylowaną pochodną witaminy D. Terapia palopegteryparatydem prowadziła do szybkiego wzrostu wartości eGFR, widocznego już po 4 tygodniach leczenia i utrzymującego się przez cały okres badania. W fazie zamaskowanej chorzy raportowali istotną statystycznie względem placebo

poprawę zarówno w podskali wpływu choroby jak i objawów choroby HPES jak i jakości życia ocenianej w kwestionariuszu SF-36, poprawa utrzymywała się w 52. tygodniu badania. Zastosowana terapia zastępcza PTH prowadziła również do normalizacji metabolizmu kostnego [1]-[17].

Wyniki badania II fazy potwierdzają efektywność leczenia palopegteryparatydem pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. W 4. tygodniu terapii palopegteryparatydem, 50% chorych uzyskało prawidłowy poziom wapnia w surowicy, normalizację lub redukcję o ≥50% wydalania wapnia w moczu, zmniejszenie dawki wapnia ≤1000 mg/dobę i zaprzestanie stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D, w porównaniu z 15% pacjentów z grupie przyjmującej placebo. W 110. tygodniu terapii w fazie otwartej, niezależność od leczenia konwencjonalnego, definiowanego jako brak stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i dawka wapnia ≤600 mg dobę osiągnęło 93% chorych, a 77% w ogóle nie stosowało preparatu wapnia. Leczenie palopegteryparatydem prowadziło również do poprawy w zakresie odczuwanych objawów choroby, ogólnego funkcjonowania, dobrostanu pacjentów i jakości życia, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii. Większość raportowanych w okresie leczenia do 162. tygodnia zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego [18]-[41], [56].

Ocena profilu bezpieczeństwa palopegteryparatydu

Zdarzenia niepożądane towarzyszące terapii palopegteryparatydem występują zwykle w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego. W fazie randomizowanej badania klinicznego o akronimie PaTHway [1]-[17] jedynym zdarzeniem niepożądanym raportowanym istotnie statystycznie częściej w grupie badanej były reakcje w miejscu podania, stanowiące też najczęstsze zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w grupie otrzymującej palopegteryparatyd. Inne zdarzenia niepożądane raportowane w grupie leczonej terapią zastępczą obejmowały hiperkalcemię i ból głowy. Nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko PTH [1]. Zastosowana terapia prowadziła również do istotnego statystycznie względem placebo zmniejszenia wydalania wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu w 26. tygodniu, względem wartości wyjściowej.

Podsumowując, włączenie leczenia palopegteryparatydem u chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc jest dobrze tolerowane i bezpieczne, co potwierdza bardzo wysoki odsetek pacjentów kontynuujących terapię przez okres obserwacji wynoszący do 162 tygodni w badaniu II fazy i 104. tygodnie w badaniu III fazy.

Wyniki badań jednoramiennych, w tym badań z rzeczywistej praktyki klinicznej [43]-[44], [45] również wskazują na wysoką skuteczność palopegteryparatydu w terapii niedoczynności przytarczyc, prowadzącą do szybkiego i trwałego osiągnięcia normokalcemii oraz znacznego ograniczenia lub

całkowitego odstawienia terapii konwencjonalnej opartej na preparatach wapnia i aktywnej witaminie D. Jednocześnie wnioskowana interwencja prowadziła do poprawy czynności nerek.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [50], [51], [52], [53], [54], [55] są spójne z wynikami analizy klinicznej, jednak z uwagi na stosunkowo niedawno opublikowane badania dotyczące stosowania palopegteryparatydu, nie uwzględniają najważniejszych wyników opisanych w rozdziale 5.

Skuteczność wnioskowanej interwencji znalazła odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne European Society of Endocrinology z 2025 wskazują, że palopegteryparatyd, jedyny obecnie dostępny analog parathormonu zatwierdzony przez EMA i FDA, stanowi istotny postęp w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc i jest szczególnie polecany pacjentom, którzy mimo starannie dobranej terapii standardowej pozostają niewyrównani biochemicznie lub doświadczają objawów i powikłań utrudniających codzienne funkcjonowanie. Terapia ta pozwala na bardziej fizjologiczne odtworzenie działania PTH i znaczną redukcję obciążenia leczeniem, jednocześnie przynosząc poprawę wyników laboratoryjnych i jakości życia [180]. Podobnie wytyczne Associazione Medici Endocrinologi z 2025 roku zalecają stosowanie palopegteryparatydu u dorosłych pacjentów z przewlekłą, głównie pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, u których leczenie konwencjonalne – mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek wapnia i aktywnej witaminy D – nie zapewnia prawidłowej kontroli biochemicznej, w tym utrzymania wapnia, fosforanów i kalciurii w zakresie docelowym. Lek jest rekomendowany również wtedy, gdy chorzy mają trudności z tolerancją dużej liczby tabletek lub wysokich dawek suplementów, albo gdy utrzymują się objawy hipokalcemii oraz istotne pogorszenie jakości życia pomimo standardowej terapii. Palopegteryparatyd jest wybierany dlatego, że jako jedyny dostępny analog PTH zapewnia stabilne, całodobowe działanie fizjologiczne, umożliwia odstawienie lub znaczną redukcję suplementów, normalizuje parametry mineralne oraz poprawia czynność nerek i jakość życia. Wytyczne podkreślają, że szczególnie korzystny może być u pacjentów z hiperkalciurią, hiperfosfatemią, zmiennością stężeń wapnia lub pogarszającym się eGFR, którzy są najbardziej narażeni na powikłania konwencjonalnego leczenia [181].

Podsumowując, zastosowanie palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z przewlekłą/trwałą niewydolnością przytarczyc, u których terapia konwencjonalna nie jest wystarczająca do kontroli choroby, ale również w populacji ogólnej prowadzi do wyrównania biochemicznego, poprawy metabolizmu kostnego i poprawy jakości życia chorych, przy możliwości odstawienia terapii konwencjonalnej u większości chorych. Wyrównanie biochemiczne choroby bez konieczności stosowania preparatów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D w wysokich dawkach może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka powikłań choroby, takich jak ektopowe zwapnienia w tkankach miękkich czy kamica nerkowa. Terapia zastępcza z wykorzystaniem palopegteryparatydu

jest też jedyną alternatywną opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie konwencjonalne nie jest skuteczne. Stosowana terapia może dodatkowo zapobiegać powikłaniom w przebiegu choroby, ponieważ wyrównuje nieprawidłowości będące wynikiem niedoboru parathormonu w organizmie.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej należą:

- niewielkie liczebności pacjentów włączonych do badań, co wynika z faktu, że analizowane wskazanie można zakwalifikować do grona chorób rzadkich,
- niewielka liczba ocenianych pierwszorzędowych punktów końcowych, w badaniach oceniano głównie surogaty lub złożone punkty końcowe, jednak ocena efektów leczenia w analizowanym schorzeniu opiera się głównie na ocenie parametrów biochemicznych, a ocena pierwszorzędowych punktów końcowych wymaga długiego okresu leczenia i obserwacji; należy podkreślić, że w badaniach oceniano jakość życia stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy (tj. klinicznie istotny punkt końcowy dla pacjentów).

Ograniczenia badania o akronimie PaTHway [1]-[17]:

- do badania kwalifikowano pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, definiowaną jako trwającą co najmniej 26 tygodni, charakterystyka wyjściowa chorych wskazuje jednak, że średni czas trwania choroby wynosił kilka lat,
- grupa kontrolna była nieliczna i obejmowała jedynie 21 pacjentów, było to jednak związane z dążeniem do wprowadzenia terapii zastępczej u jak największego odsetka chorych, przy jak najmniejszej liczbie chorych otrzymujących tylko placebo,
- 18% pacjentów nie zostało zakwalifikowanych jako chorzy, u których leczenie konwencjonalne nie było wystarczające,
- wyniki dla subpopulacji obejmującej 82% uczestników klasyfikowanych jako chorzy, u których leczenie konwencjonalne nie było wystarczające, zostały przeprowadzone *post-hoc* i nie zostały opublikowane,
- stosowanie wysokich dawek terapii konwencjonalnej traktowane jako wskazanie do terapii parathormonem było generalnie zgodne z definicją międzynarodową (wapń > 2 g/dobę lub hydroksylowane pochodne witaminy D > 2 µg/dobę) [146] - w badaniu za wysokie dawki uznano również dawkę kalcytriolu wynoszącą ≥1µg; jednak w stanowisku Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego wysokie dawki preparatów wapnia definiowane są jako

wapń elementarny > 2,5 g/dobę, kalcytriol w dawce > 2,0 µg/dobę lub alfakalcydol w dawce > 3,0 µg/dobę [145],

- brak włączenia do badania pacjentów z nieprawidłowym wyrównaniem biochemicznym (jednak w ramach badania klinicznego ważne jest ustalenie wspólnych wartości bazowych, aby móc ocenić zmianę, jednocześnie ograniczając czynniki zakłócające w jak największym stopniu; jeśli wartości pacjentów są bardzo różne w ciągu ostatnich trzech miesięcy, trudno jest ustalić wiarygodne wartości bazowe),
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu w stosunku do: zastosowanego sposobu randomizacji zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych,
- zbyt krótki okres obserwacji, aby ocenić wystąpienie powikłań, które może być zmniejszone w wyniku stosowania terapii zastępczej PTH, w porównaniu do stosowania terapii konwencjonalnej (np. przypadki kamicy nerkowej, przewlekłej choroby nerek, zaćmy i. in.), jednak pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużonej fazie badań trwającej do 156 tygodni [1].

<u>Ograniczenia badania o akronimie PaTH Forward [18]-[41]</u>

- do badania kwalifikowano pacjentów z przewlekłą niewydolnością (niedoczynnością) przytarczyc, definiowaną jako trwającą co najmniej 26 tygodni; charakterystyka wyjściowa chorych wskazuje jednak, że średni czas trwania choroby wynosił kilka lat,
- grupa kontrolna była nieliczna i obejmowała jedynie 15 pacjentów, było to jednak związane z dążeniem do wprowadzenia terapii zastępczej u jak największego odsetka chorych, przy jak najmniejszej liczbie chorych otrzymujących tylko placebo,
- nie podano czy i u jakiego odsetka chorych leczenie konwencjonalne było niewystarczające w kontroli choroby,
- krótki okres fazy zamaskowanej (4 tygodnie),
- palopegteryparatyd stosowany w fazie zamaskowanej w stałej dawce (15, 18 lub 21 µg/dobę), podczas gdy zalecane jest stosowanie leku w dawce zindywidualizowanej, mogło to przyczynić się do ryzyka hipokalcemii lub hiperkalcemii; próba była jednak badaniem II fazy, mającej na celu ustalenie optymalnego dawkowania,
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu w stosunku do: zastosowanego sposobu randomizacji, zaślepienia uczestników i personelu medycznego i zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych oraz innych czynników (zastosowano modyfikację populacji, w której oceniano główny punkt końcowy badania, brak jasnej definicji niektórych składowych złożonych punktów końcowych, w niektórych złożonych punktach końcowych za terapeutyczne dawki wapnia uznano >500 mg/dobę, w innych >600 mg/dobę),
- zbyt krótki okres obserwacji, aby ocenić wystąpienie powikłań, które może być zmniejszone w wyniku stosowania terapii zastępczej PTH, w porównaniu do stosowania terapii

konwencjonalnej (np. przypadki kamicy nerkowej, przewlekłej choroby nerek, zaćmy i. in.), jednak pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużonej fazie badań trwającej do 214 tygodni [18].

Ograniczenia badania PaTHway Japan [42]:

- badanie jednoramienne, przeprowadzone jedynie w populacji japońskiej;
- niewielka liczba uczestników w badaniu (N=13).

Ograniczenia badania Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]:

- badanie jednoramienne, z rzeczywistej praktyki klinicznej;
- pacjenci byli wcześniej leczeni innymi analogami PTH, spośród których niektóre były/są niedostępne w Polsce;
- nie podano czy i u jakiego odsetka chorych leczenie konwencjonalne było niewystarczające do kontroli choroby, przy czym biorąc pod uwagę, że pacjenci wcześniej stosowali inne analogi PTH, można przypuszczać, że stosowanie tylko terapii konwencjonalnej było u nich niewystarczające.

Ograniczenia badania Siggelkow i wsp. 2025 [45]:

- badanie jednoramienne, z rzeczywistej praktyki klinicznej, retrospektywne;
- celem badania była ocena efektywności zmiany terapii z rhPTH1-84 (nierefundowanego/niedostępnego w Polsce) na palopegteryparatyd;
- relatywnie krótki okres obserwacji pacjentów po zmianie leczenia – 4 tygodnie.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Wobec pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc leczeniem z wyboru jest terapia konwencjonalna obejmująca suplementację preparatami wapnia i hydroksylowaną pochodną witaminy D. W przypadku niewystarczającej kontroli choroby zalecane jest wprowadzenie terapii rekombinowanym parathormonem (rhPTH).

II. W Polsce, na chwilę obecną pacjenci, u których leczenie konwencjonalne nie pozwala na prawidłową kontrolę choroby (a więc chorzy m. in. z brakiem wyrównania biochemicznego, wysokimi dawkami wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D, częstymi objawami hipokalcemii, powikłaniami choroby lub znacznie obniżoną jakością życia) nie mają dostępu do alternatywnej opcji terapeutycznej.

III. Obecnie jedyną dostępną w Unii Europejskiej i zarejestrowaną w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc formą PTH jest palopegteryparatyd (produkt leczniczy Yorvipath®), który przy podawaniu 1 raz/dobę zapewnia 24-godzinną, stabilną ekspozycję na PTH.

IV. Wyniki dwóch zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc potwierdzają skuteczność stosowania palopegteryparatydu zarówno w populacji ogólnej, jak również u chorych, u których stosowane leczenie konwencjonalne nie jest wystarczające w kontroli choroby, a ich najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej.

V. Wprowadzenie do leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc terapii zastępczej palopegteryparatydem pozwala uniezależnić od stosowania terapii konwencjonalnej (mogącej w wysokich dawkach prowadzić do powikłań w przebiegu choroby) zdecydowaną większość pacjentów, przy zachowaniu prawidłowego stężenia wapnia w surowicy.

VI. Już podczas krótkotrwałej terapii palopegteryparatydem następuje wyrównanie poziomu wapnia w surowicy u większości pacjentów, ale również normalizacja jego wydalania w moczu, wskazując na przywrócenie prawidłowego wchłaniania zwrotnego wapnia w nerkach, będącego efektem działania PTH.

VII. Leczenie palopegteryparatydem powoduje również znaczące zmniejszenie obciążenia terapią pacjentów, którzy podczas stosowania leczenia konwencjonalnego muszą przyjmować średnio 5-6 tabletek kilka razy na dobę.

VIII. Bardzo istotnym efektem wprowadzenia terapii palopegteryparatydem jest poprawa jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie objawów i wpływu choroby na pacjenta, która jest istotna klinicznie i pozwala chorym na osiągniecie wartości jakości życia na poziomie podobnym do przeciętnej populacji bez niedoczynności przytarczyc. Należy podkreślić, że nawet prawidłowa kontrola stężenia wapnia w surowicy będąca wynikiem stosowania terapii konwencjonalnej nie poprawia jakości życia.

IX. Przywrócenie w organizmie fizjologicznego poziomu parathormonu prowadzi również do normalizacji obrotu kostnego i w efekcie prawidłowej przebudowy kości, która jest zaburzona w przebiegu choroby i na którą nie ma wpływu terapia konwencjonalna. Prawidłowa przebudowa kości zmniejsza potencjalne ryzyko złamań.

X. U chorych leczonych palopegteryparatydem obserwowana jest poprawa funkcji nerek (czyli obniżenie ryzyka niewydolności nerek), oceniana na podstawie wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, poprawa jest największa w grupie chorych, u których obserwowano początkowe zaburzenia czynności nerek. Warto podkreślić, że leczeniu konwencjonalnemu nie towarzyszy poprawa funkcji nerek.

XI. Stosowane leczenie charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym ze stosowaniem placebo, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są reakcje w miejscu podania.

XII. Obserwowane wyniki są trwałe - korzyści kliniczne uzyskane w fazach zamaskowanych badań (26 i 4 tygodnie) utrzymywały się odpowiednio w 156. i 214. tygodniu faz otwartych, nie ujawniając żadnych nowych zdarzeń niepożądanych w długim okresie leczenia i obserwacji.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie pierwotne

Badanie o akronimie PaTHway - palopegteryparatyd

[1] Khan AA, Rubin MR, Schwarz P i wsp. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Bone Miner Res. 2023; 38(1):14-25.

[2] Khan A. Phase 3 PaTHway Trial: participants Treated With TransCon PTH Achieved Independence From Conventional Therapy While Maintaining Normal Serum Calcium. J Endocr Soc. 2022; 6:A802-A803.

Badanie o akronimie PaTHway – palopegteryparatyd – faza przedłużona

[3] Clarke BL, Khan AA, Rubin MR i wsp. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults with Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2025, 110(4): 951-960. (z korektą: Erratum: correction to: "Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial" (The Journal of clinical endocrinology and metabolism (2024) PII: dgaf048 DOI: 10.1210/clinem/dgae693. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11913093/).

[4] Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA i wsp. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. Adv Ther. 2024; 41(6):2500-2518.

[5] Clarke B, Khan AA, Rubin M.R i wsp. Log-term Efficacy And Safety Of Transcon PTH In Adults With Hypoparathyroidism: 52-week Results From The Open-label Extension Of The Phase 3 Pathway Trial. J Endocr Soc. 2023; 7 Suppl 1:A303-A304.

[6] Schneider M, Clarke B, Khan A i wsp. Transcon PTH enables independence from conventional therapy while maintaining normal serum calcium in adults with chronic postsurgical hypoparathyroidism: results from a sub-analysis of the pathway phase 3 trial. Thyroid. 2023; 33: A15.

[7] Brod M, Pfeiffer KM, Beck JF i wsp. Measuring treatment impacts on symptoms in adults with hypoparathyroidism: findings from the PaTHway trial. J Patient Rep Outcomes. 2024; 8(1):94.

[8] Kamenicky P, Schwarz P, Rejnmark L i wsp. Sustained improvement in renal function with palopegteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway trial. Annales d'endocrinologie. 2024; 85(5):412-413.

[9] Tsourdi E, Khan AA, Rubin MR i wsp. Improved Skeletal Dynamics in Adults Treated With Palopegteriparatide for Hypoparathyroidism: 52-Week Analysis of Phase 3 PaTHway Trial. Osteologie. 2024; 33(2):113. https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0044-1782054, styczeń 2026.

[10] Khan AA, Clarke BL, Rubin MR i wsp. Efficacy and Safety of Palopegteriparatide Treatment in Adults With Hypoparathyroidism: 3-Year Results From The Phase 3 PaTHway Trial. Journal of the Endocrine Society, 2025, 9, A300-A301.

[11] Gagnon C, Khan A, Clarke B i wsp. Efficacy and safety of palopegteriparatide treatment in adults with hypoparathyroidism: 3-year results from the phase 3 PaTHway trial. Annales d'endocrinologie, 2025, 86(6) :101912. doi: 10.1016/j.ando.2025.101912

[12] Schwarz P, Rejnmark L, Gosmanova E i wsp. Sustained Improvement in Skeletal Dynamics and Renal Function With Palopegteriparatide in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 2-Year Results From the Phase 3 PaTHway Trial. Endocrine practice, 2025, 31(9), S206-S207. https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(25)00741-4/fulltext

[13] Khan, Clarke B, Rubin M i wsp. Efficacy and Safety of Palopegteriparatide Treatment in Adults With Hypoparathyroidism: 3-Year Results From the Phase 3 PaTHway Trial. Canadian journal of diabetes, 2025, 49(7), S57. https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(25)00334-X/abstract

[14] Khan A, Clarke B, Rubin M i wsp. Efficacy and Safety of Palopegteriparatide Treatment in Adults With Hypoparathyroidism: 3-Year Results From the Phase 3 PaTHway Trial. Swiss Medical Weekly 2025 155 Supplement 294 (16S-17S).

[15] https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701203, styczeń 2026.

[16] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003380-26/results, styczeń 2026.

[17] https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003380-26-HU, styczeń 2026.

Badanie o akronimie PaTH Forward

[18] Khan AA, Rejnmark L, Rubin M i wsp. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(1):e372-e385.

[19] Rubin M, Palermo A, Vokes T i wsp. Patient-Reported Outcomes in Palopegteriparatide-Treated Adults with Hypoparathyroidism: PaTH Forward Trial Extension. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Dec 9:dgaf653. doi: 10.1210/clinem/dgaf653.

[20] Tsourdi E, Rubin MR, Khan AA i wsp. Palopegteriparatide Improves Skeletal Dynamics in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 162-week Results From the Phase 2 PaTH Forward Trial. Osteologie, 2025, 34(2), 145-146. https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0045-1804971

[21] Tsourdi E, Rubin MR, Khan AA i wsp. Palopegteriparatide Improves Skeletal Dynamics in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 162-week Results From the Phase 2 PaTH Forward Trial. JBMR plus, 2025, 9, ii12-ii13

[22] Kamenicky P, Palermo A, Khan A i wsp. Long-term efficacy and safety of palopegteriparatide treatment in adults with chronic hypoparathyroidism: 4-year results from the phase 2 PaTH forward trial. Annales d'endocrinologie, 2025, 86(6). https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426625002264

[23] Khan A, Palermo A, Rubin M i wsp. Long-Term Efficacy and Safety of Palopegteriparatide Treatment in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 4-Year Results From the Phase 2 PaTH Forward Trial. Canadian journal of diabetes, 2025, 49(7), S54

[24] Khan A, Schwarz P, RubinMR i wsp. Sustained Benefit of TransCon PTH, a Potential Hormone Replacement Therapy for Patients with Hypoparathyroidism, at Week 58 in the PaTH Forward Trial. Journal of bone and mineral research, 2022, 37, 350

[25] Palermo A, Khan A, Rubin M i wsp. Long-Term Efficacy and Safety of Palopegteriparatide Treatment in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 4-Year Results From the Phase 2 PaTH Forward Trial. Swiss Medical Weekly 2025 155 Supplement 294 (30S-)

[26] Khan A, Rubin M, Rejnmark L i wsp. Results of the PaTH Forward Phase 2 Trial Demonstrating Potential of TransCon PTH as a Replacement Therapy for Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2020; 35(SUPPL 1):46.

[27] Khan AA, Rejnmark L, Schwarz PE i wsp. Design of the PaTH Forward Phase 2 Trial of TransCon PTH, a Long-Acting PTH, in Patients With Hypoparathyroidism. J Endocr Soc. 2020; 4:A1113-A1114.

[28] Ahmed I, Eriksen E, Hofbauer L i wsp. The PaTH Forward Trial: efficacy and Safety of TransCon PTH Through Week 84 for Adults With Hypoparathyroidism. J Endocr Soc. 2022; 6:A193.

[29] Clarke B, Hofbauer L, Khan A i wsp. Long-term Efficacy and Safety of TransCon PTH from Phase 2 PaTH Forward Trial in Adults with Chronic Hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2023; 29(5):S58.

[30] Rubin M, Clarke B, Hofbauer LC i wsp. Indices of Skeletal Remodeling in 2-Year Analysis of Phase 2 PaTH Forward Trial With TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism. JBMR Plus. 2023; 7:P291.

[31] Rubin MR, Khan AA, Schwarz P i wsp. Palopegteriparatide Improves Skeletal Dynamics in Adults With Chronic Hypoparathyroidism: 3-Year Results From the Phase 2 PaTH Forward Trial. JBMR. 2024; 39 Suppl 1:369.

[32] Hofbauer L, Khan A, Schwarz P i wsp. Efficacy and safety with TransCon PTH for adults with hypoparathyroidism through week 84 in the PaTH Forward trial. Bone Reports. 2022; 16 Suppl:101231.

[33] Rubin MR, Rejnmark L, Schwarz PE i wsp. TransCon PTH as a Hormone Replacement Therapy for Patients with Hypoparathyroidism: 6-Month Update from the PaTH Forward Open-Label Extension. J Endocr Soc. 2021; 5 Suppl 1:A253.

[34] Rejnmark L, Schwarz P, Rubin M i wsp. Week 26 results from the PaTH Forward Open-Label Extension Trial Support TransCon PTH as a potential hormone replacement therapy for patients with hypoparathyroidism. Bone Reports. 2021; 14 Suppl: 100773.

[35] Karpf DB, Mourya S, Khan A i wsp. Design and topline results of TransCon PTH, a long-acting PTH, phase 2 trial in patients with hypoparathyroidism. Bone Rep. 2020; 13.

[36] Karpf DB, Pihl S, Mourya S i wsp. The design of a long-acting PTH (TransCon PTH) phase 2 trial in patients with hypoparathyroidism, based on phase 1 results in healthy subjects. Calcif Tissue Int. 2019; 104:S52-S53.

[37] Karpf DB, Mourya S, Markova D i wsp. The effect of TransCon PTH, a long-acting PTH(1-34) on serum and urine phosphate in healthy subjects and design of the PaTH forward phase 2 trial. J Bone Mineral Res. 2019; 34:284-285.

[38] https://clinicaltrials.gov/study/NCT04009291, styczeń 2026.

[39] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004815-33/results, styczeń 2026.

[40] https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004815-33-DK, styczeń 2026.

[41] https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512967-29-00

Badania jednoramienne

[42] Ashida K, Nomura M, Makita N i wsp. Palopegteriparatide in Japanese adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Japan trial. Endocr J. 2025 Nov 18. doi: 10.1507/endocrj.EJ25-0376.

[43] Graham T, Shoback DM, Abbott L, Lubitz S, Edelson G, Haider A, Ing SW, Rothman MS, Cusano NE, Zhao C, Ukena J, Schneider M, Sibley CT, Rubin MR. Early U.S. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Palopegteriparatide Treatment for Patients With Hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2025 Dec;31(12):1568-1575.

[44] https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654701

[45] Siggelkow H, Peschke KA, Tsourdi E, Hofbauer LC, Berr CM, Hahner S, Lottspeich C, Schmidmaier R, Blaschke M. Switch From rhPTH1-84 to TransCon PTH With Individual Dose Adjustment in Adult Hypoparathyroidism-4-Week Results. J Endocr Soc. 2025;9(9):bvaf113.

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf.

[47] https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/yorvipath-epar-medicine-overview_pl.pdf, styczeń 2026.

[48] https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/yorvipath-epar-risk-management-plan_en.pdf, styczeń 2026.

[49] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216490s000lbl.pdf, styczeń 2026.

C. Przeglądy systematyczne i raporty HTA włączone

[50] Yao L, Li J, Li M i wsp. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2022; 37(12):2654-2662.

[51] Puliani G, Hasenmajer V, Simonelli I i wsp. Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials. J Bone Miner Res. 2022; 37(7):1233-1250.

[52] Gamarra E, Retta F, Lucatello B i wsp. Continuous subcutaneous rhPTH infusion for managing difficult chronic hypoparathyroidism. A systematic review. Endocrine. 2023; 81(2):194-205.

[53] Liu XX, Zhu XY, Mei GH. Parathyroid Hormone Replacement Therapy in Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2016; 48(6):377-383.

[54] Ramakrishnan Y, Cocks HC. Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016; 273(4):827-835.

[55] De Coster T, David K, Breckpot J i wsp. Management of autosomal dominant hypocalcemia type 1: Literature review and clinical practice recommendations. [In Process]. J Endocr Inv. 2024.

[56] Global Value Dossier. Palopegteriparatide. 2024.

D. Badania w toku

[57] https://clinicaltrials.gov/study/NCT05387070, styczeń 2026.

[58] https://clinicaltrials.gov/study/NCT07299838, styczeń 2026.

[59] https://clinicaltrials.gov/study/NCT07081997, styczeń 2026.

E. Opracowania wtórne wykluczone

[60] Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L. PTH treatment in hypoparathyroidism. Curr Drug Saf. 2011; 6(2):89-99.

[61] Holten-Andersen L, Pihl S, Rasmussen CE i wsp. Design and Preclinical Development of TransCon PTH, an Investigational Sustained-Release PTH Replacement Therapy for Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2019; 34(11):2075-2086.

[62] Rejnmark L. Treatment of Hypoparathyroidism by Re-Establishing the Effects of Parathyroid Hormone. Endocrinol Metab (Seoul). 2024; 39(2):262-266.

[63] Edafe O, Mech CE, Balasubramanian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5(5):CD012845.

[64] Palui R, Das RR, Roy A i wsp. Parathyroid hormone replacement versus oral calcium and active vitamin D supplementation in hypoparathyroidism: A meta-Analysis. Indian J Endocrinol Metab. 2020; 24(2):206-214.

[65] Cetani F, Bertoldo F, Bononi M, Tarallo M, Camozzi V, Cipriani C, Palermo A, Pasquali D, Zavatta G. Unveiling the complexities of hypoparathyroidism: a comprehensive review of clinical manifestations, diagnosis, and novel therapies. J Endocrinol Invest. 2025 Dec 3. doi: 10.1007/s40618-025-02760-9.

F. Badania pierwotne wykluczone

[66] Marcucci G, Masi L, Giusti F i wsp. The effects of RH-PTH(1-34) on bone metabolism in hypoparathyroid patients. Osteoporos Int. 2017; 28:S460-S461.

[67] Caraco Y, Santora A, Burshtien G i wsp. An evaluation of the pharmacodynamic effects of an oral hPTH(1-34) formulation in patients with hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2019; 34;272.

[68] Weycker D, Chen K, Vera-Llonch M i wsp. Phase iii trial of recombinant human parathyroid hormone in hypoparathyroidism: a post-hoc analysis of change in health-state utility among responders. Value Health. 2016; 19(7), A677-A678.

[69] Palermo A, Napoli N, Tabacco G i wsp. PTH(1-34) for the primary prevention of post-surgical hypocalcemia: an interventional prospective randomized trial (thypos trial). J Bone Mineral Res. 2017; 31.

[70] Pg G, Chugh A, Chaudhry K i wsp. Comparison of Teriparatide and Combination of Cissus Quadrangularis and Dalbergia Sissoo on Bone Healing Against the Control Group in Maxillofacial Fractures: A Randomized Open-label Control Trial. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2023; 16(1):23-33.

[71] Gafni RI, Hu T, Guthrie LC i wsp. Pth 1-34 replacement therapy has minimal effect on quality of life in patients with hypoparathyroidism. JBMR. 2018; 33 Suppl 1:131.

[72] Charoenngam N, Bove-Fenderson E, Wong D i wsp. Continuous Subcutaneous Delivery of rhPTH(1-84) and rhPTH(1-34) by Pump in Adults With Hypoparathyroidism. J Endocr Soc. 2024; 8(5):bvae053.

[73] Santonati A, Palermo A, Maddaloni Ei wsp; Hypoparathyroidism AME Group. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(9):3590-3597.

[74] Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P i wsp. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. J Bone Miner Res. 2012; 27(8):1811-1820.

[75] Gafni RI, Guthrie LC, Kelly MH i wsp. Transient Increased Calcium and Calcitriol Requirements After Discontinuation of Human Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 (hPTH 1-34) Replacement Therapy in Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2015; 30(11):2112-2118.

[76] Winer KK, Zhang B, Shrader JA i wsp. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(2):391-399.

[77] Angelopoulos NG, Goula A, Tolis G. Sporadic hypoparathyroidism treated with teriparatide: a case report and literature review. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007; 115(1):50-4.

[78] Winer KK, Ko CW, Reynolds JC i wsp. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(9):4214-4220.

[79] Winer KK, Yanovski JA, Sarani B i wsp. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(10):3480-3486.

[80] Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA. 1996; 276(8):631-636.

[81] Sumida K, Ubara Y, Hoshino J i wsp. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. Osteoporos Int. 2016; 27(4):1441-1450.

[82] Ish-Shalom S, Caraco Y, Khazen NS i wsp. Safety and Efficacy of Oral Human Parathyroid Hormone (1-34) in Hypoparathyroidism: An Open-Label Study. J Bone Miner Res. 2021; 36(6):1060-1068.

[83] Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, Atsumi T. Weekly teriparatide agent potentiates bone mineral turn over in hemodialysis patients with low parathyroid hormone (PTH) levels: A prospective study. Nephrol Dial Transpl. 2019; 34 Suppl 1:a193-a194).

[84] Gittoes N, Rejnmark L, Ing SW i wsp. The PARADIGHM (physicians advancing disease knowledge in hypoparathyroidism) registry for patients with chronic hypoparathyroidism: study protocol and interim baseline patient characteristics. BMC Endocr Disord. 2021; 21(1):232.

[85] Alrob HA, Hussain S, Romanovschi M i wsp. An overview of the etiology, clinical manifestations, management strategies and complications of hypoparathyroidism from the Canadian National Hypoparathyroidism Registry. JBMR. 2020; 35:SUPPL 1:155.

[86] Takacs I, Mezosi E, Soto A i wsp. An Open-label Phase 2 Study of Eneboparatide, a Novel PTH Receptor 1 Agonist, in Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2024; 109(9):2199-2209.

[87] Ureña Torres PA, Bover J, Cohen-Solal M. Etelcalcetide: injectable calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis-dependent patients. Drugs Today (Barc). 2017; 53(9):489-500.

[88] He X, Narushima K, Kojima M i wsp. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Evocalcet (KHK7580), a Novel Calcimimetic Agent: An Open-Label, Single- and Multiple-Dose, Phase I Trial in Healthy Chinese Subjects. Drug Des Devel Ther. 2024; 18:567-581.

[89] Roberts MS, Gafni RI, Brillante B i wsp. Treatment of Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 With the Calcilytic NPSP795 (SHP635). J Bone Miner Res. 2019; 34(9):1609-1618.

[90] Marcucci G, Beccuti G, Carosi G i wsp. Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH(1-84) treatment. J Endocrinol Invest. 2022; 45(9):1653-1662.

[91] Chen KS, Gosmanova EO, Curhan GC i wsp. Five-year Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Hypoparathyroidism Treated With and Without rhPTH(1-84). J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(10):e3557–e3565.

[92] Okuno S, Inaba M, Ishimura E i wsp. Effects of Long-Term Cinacalcet Administration on Parathyroid Gland in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. Nephron. 2019; 142(2):106-113.

[93] Cipriani C, Pepe J, Silva BC i wsp. Comparative Effect of rhPTH(1-84) on Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score in Hypoparathyroidism and Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2018; 33(12):2132-2139.

[94] Rubin MR, Zhou H, Cusano NE i wsp. The Effects of Long-term Administration of rhPTH(1-84) in Hypoparathyroidism by Bone Histomorphometry. J Bone Miner Res. 2018; 33(11):1931-1939.

[95] Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA i wsp. Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(2):722-731.

[96] Bilezikian JP, Clarke BL, Mannstadt M i wsp. Safety and Efficacy of Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism Randomly Assigned to Receive Fixed 25-µg or 50-µg Daily Doses. Clin Ther. 2017; 39(10):2096-2102.

[97] Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP i wsp. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. Endocrine. 2017; 55(1):273-282.

[98] Rubin MR, Cusano NE, Fan WW i wsp. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(7):2742-2750.

[99] Rubin MR, Zwahlen A, Dempster DW i wsp. Effects of Parathyroid Hormone Administration on Bone Strength in Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2016; 31(5):1082-1088.

[100] Lakatos P, Bajnok L, Lagast H i wsp. An open-label extension study of parathyroid hormone rhPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2016; 22(5):523-532.

[101] Harsløf T, Sikjær T, Sørensen L i wsp. The Effect of Treatment With PTH on Undercarboxylated Osteocalcin and Energy Metabolism in Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):2758-2762.

[102] Cusano NE, Rubin MR, Zhang C i wsp. Parathyroid hormone 1-84 alters circulating vascular endothelial growth factor levels in hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(10):E2025-E2028.

[103] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ i wsp. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3694-3699.

[104] Clarke BL, Kay Berg J i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. Clin Ther. 2014; 36(5):722-736.

[105] Sikjaer T, Rolighed L, Hess A i wsp. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2014; 25(6):1717-1726.

[106] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T i wsp. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1(4):275-283.

[107] Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L i wsp. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic. J Bone Miner Res. 2013; 28(10):2232-2243.

[108] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ i wsp. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(1):137-144.

[109] Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS i wsp. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. J Bone Miner Res. 2012; 27(4):781-788.

[110] Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L i wsp; Hypoparathyroid Study Group. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. J Bone Miner Res. 2011; 26(10):2358-2370.

[111] Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr i wsp. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone- remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2011; 26(11):2727-2736.

[112] Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ i wsp. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. Osteoporos Int. 2010; 21(11):1927-1934.

[113] Braun JJ, Birkenhäger JC, Visser TJ i wsp. Lack of response of 1,25-dihydroxycholecalciferol to exogenous parathyroid hormone in a patient with treated pseudohypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1981; 14(4):403-407.

[114] Lambert PW, Hollis BW, Bell NH i wsp. Demonstration of a lack of change in serum 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in response to parathyroid extract in pseudohypoparathyroidism. J Clin Invest. 1980; 66(4):782-791.

[115] Winer KK, Kelly A, Johns A i wsp. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. J Pediatr. 2018; 203:391-399.e1.

[116] Winer KK, Fulton KA, Albert PS i wsp. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. J Pediatr. 2014; 165(3):556-563.e1.

[117] Winer KK, Sinaii N, Reynolds J i wsp. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(6):2680-2688.

[118] Winer KK, Sinaii N, Peterson D i wsp. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(9):3389-3395.

[119] Tuli G, Buganza R, Tessaris D i wsp. Teriparatide (rhPTH 1-34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. Endocrine. 2020; 67(2):457-465.

[120] Saraff V, Rothenbuhler A, Högler W i wsp. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. Horm Res Paediatr. 2018; 89(4):271-277.

[121] Matarazzo P, Tuli G, Fiore L i wsp. Teriparatide (rhPTH) treatment in children with syndromic hypoparathyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27(1-2):53-59.

[122] Theman TA, Collins MT, Dempster DW i wsp. PTH(1-34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. J Bone Miner Res. 2009; 24(5):964-973.

[123] Karpf DB, Pihl S, Mourya S i wsp. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1 Trial of TransCon PTH in Healthy Adults. J Bone Miner Res. 2020; 35(8):1430-1440.

[124] Karpf DB, Pihl S, Shu A i wsp. The effect of TransCon PTH on bone markers in a phase 1 trial. J Bone Miner Res. 2018; 33:201-202.

[125] Karpf DB, Pihl S, Mortensen i wsp. The design and results of a phase 1 TransCon PTH trial in healthy volunteers. J Bone Miner Res. 2018; 33:323.

[126] Shah M, Bancos I, Thompson GB i wsp. Teriparatide Therapy and Reduced Postoperative Hospitalization for Postsurgical Hypoparathyroidism. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 141(9):822-827.

[127] Zung A, Chalew SA. Effect of age on the response to parathyroid hormone. Metabolism. 1997; 46(11):1246-1251.

[128] Miura R, Yumita S, Yoshinaga K i wsp. Response of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D in the human PTH(1-34) infusion test: an improved index for the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Calcif Tissue Int. 1990; 46(5):309-313.

[129] Furlong TJ, Seshadri MS, Wilkinson MR i wsp. Clinical experiences with human parathyroid hormone 1-34. Aust N Z J Med. 1986; 16(6):794-798.

[130] Tomlinson S, Hendy GN, O'Riordan JH. A simplified assessment of response to parathyroid hormone in hypoparathyroid patients. Lancet. 1976; 1(7950):62-64.

[131] Attia A, Brière M, Kamenicky P, Lecoq AL, Maione L, Houillier P, Buffet C, Bertocchio JP, Ghander C. Continuous subcutaneous administration of teriparatide as a therapeutic option in chronic hypoparathyroidism: retrospective study in three tertiary care centers of the epi-hypo study. Eur J Endocrinol. 2026 Jan 6;194(1):K1-K7.

[132] Sargentini E., Naciu A.M., Palermo A i wsp. Chronic PTH deficiency leads to impaired neural plasticity. Journal of the Endocrine Society 2025 9 Supplement 1 (A384-)

[133] https://clinicaltrials.gov/study/NCT07264634

[134] https://clinicaltrials.gov/study/NCT07345494

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[135] Wytyczne AOTMiT; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, styczeń 2026.

[136] Wytyczne Cochrane Collaboration, https://www.cochrane.org/, styczeń 2026.

[137] Proponowany program lekowy „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)".

[138] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.

[139] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://eli.gov.pl/api/acts/DU/2023/2345/text.pdf, styczeń 2026.

[140] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla palopegteryparatydu opracowana przez Centrum HTA Sp. z.o.o.

[141] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.

[142] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008

[143] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP i wsp. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept. Pharmacoeco. 2010; 28:935-945. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831302/

[144] Jackson D, Rhodes K, Ouwens M. Alternative weighting schemes when performing matching-adjusted indirect comparisons. Res Synth Met. 2020; 12(3):333-346. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1466

[145] Management of hypoparathyroidism: a position statement of the Expert Group of the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol. Pol. 2023; 74(5):447-467.

[146] Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML i wsp. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guid elines from the Second International Workshop. J Bone Miner Res. 2022; 37(12):2568–2585.

[147] Khan AA, Guyatt G, Ali DS i wsp. Management of Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2022; 37:2663-2677.

[148] Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force. Arch Endocrinol Metab. 2022; 66(5):604-610.

[149] Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A i wsp. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. Eur J Endocrinol. 2022; 186(2):R33-R63.

[150] Khan AA, Koch CA, Van Uum S i wsp. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. Eur J Endocrinol. 2019; 180(3):P1-P22.

[151] Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ i wsp. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. Thyroid. 2018; 28(7):830-841.

[152] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf, styczeń 2026.

[153] https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1., styczeń 2026.

[154] Kmieć P, Sworczak K. Korzyści i zagrożenia wynikające z suplementacji witaminą D. Forum Medycyny Rodzinnej. 2017;11(1): 38-46.

[155] Astor MC, Lovas K, Debowska A i wsp. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101(8):3045–3053.

[156] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ i wsp. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(6):2356–2361.

[157] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr. i wsp. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011; 26:2317–2337.

[158] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L i wsp. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013; 28:2277–2285.

[159] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L i wsp. Postsurgical hypoparathyroidism–risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J Bone Miner Res. 2014; 29:2504–2510.

[160] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L i wsp. Postsurgical hypoparathyroidism–risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J Bone Miner Res. 2014; 29:2504–2510.

[161] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ i wsp. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(6):2356–2361.

[162] Arlt W, Fremerey C, Callies M i wsp. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146(2):215–222.

[163] Sikjaer T, Rolighed L, Hess A i wsp. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2014; 25(6):1717–1726.

[164] Rubin MR, Dempster DW, Zhou H i wsp. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2008;23: 2018–2024.

[165] Iqbal K, Dass N, Gip C i wsp. Defining the Characteristics of Chronic Hypoparathyroidism Not Adequately Controlled on Conventional Therapy: Consensus Findings of Three European Delphi Panels. Adv Ther. 2019; 36(11):3007-3016.

[166] Hamdy N, Decallonne B, Evenepoel P i wsp. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey. J Endocrinol Invest. 2021; 44(7):1437-1446.

[167] https://eur-lex.europa.eu/legal-conent/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536, styczeń 2026.

[168] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125511s000lbl.pdf, styczeń 2026.

[169] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf, styczeń 2026.

[170] https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/, styczeń 2026.

[171] https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-natpar-parathyroid-hormone-discontinuation-manufacturing-end-2024-and-update-100mcg-shortage_en.pdf, styczeń 2026.

[172] BIP AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/, styczeń 2026.

[173] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath®. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231117160830/anx_160830_pl.pdf

[174] Charakterystyka Produktu Leczniczego Forsteo®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_pl.pdf, styczeń 2026.

[175] Charakterystyka Produktu Leczniczego Natpar®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/natpar-epar-product-information_pl.pdf, styczeń 2026.

[176] Bjornsdottir S, Ing S, Mitchell D i wsp. Epidemiology and Financial Burden of Adult Chronic Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2022; 37(12):2602-2614.

[177] Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/RPT/61_RPT_OT.4211.10.2023_Forsteo_21092023_BIP_REOPTR.pdf, styczeń 2026.

[178] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2, styczeń 2026.

[179] Kiam JS, Sharma V, Glenister L i wsp. UK national chronic hypoparathyroidism audit. Clinical Endocrinology. 2022;97:562–567. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen.14798

[180] Bollerslev J, Buch O, Cardoso LM i wsp. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. Eur J Endocrinol. 2025 Oct 30;193(5):G49-G78.

[181] Associazione Medici Endocrinologi. GUIDELINES ON THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF POST-SURGICAL HYPOPARATHYROIDISM IN ADULTS. Istituto Superiore di Sanità 2025

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością (niedoczynnością) przytarczyc. 42
Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie PaTHway [1]-[17]. 46
Tabela 3. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - główny punkt końcowy, analiza *post-hoc* [56]. 50
Tabela 4. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - główny punkt końcowy, analiza *post-hoc* w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek [4]. 51
Tabela 5. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc* [56]. 52
Tabela 6. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc*, w subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek [4]. 53
Tabela 7. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - punkty końcowe raportowane przez pacjentów, analiza *post-hoc* [56]. 53
Tabela 8. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - wskaźniki przemian kostnych, analiza *post-hoc* [56]. 55
Tabela 9. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - zmiana wartości eGFR, analiza *post-hoc* [4], [56]. 57
Tabela 10. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - główny punkt końcowy [1]. 59
Tabela 11. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poszczególne składowe głównego punktu końcowego [1]. 59
Tabela 12. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - obciążenie terapią [1]. 60
Tabela 13. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana wartości eGFR [4]. 62
Tabela 14. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - odsetek pacjentów ze zmianą wartości eGFR [4]. 62

Tabela 15. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena parametrów biochemicznych w surowicy [1], [3]. 63
Tabela 16. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES [1]. 65
Tabela 17. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D) w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, stosowanego jako terapia zastępcza w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie objawów fizycznych i kognitywnych w skali HPES [7]. 66
Tabela 18. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - główny punkt końcowy, populacja ogólna oraz analiza *post-hoc* w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na funkcję nerek [3], [4]. 70
Tabela 19. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - populacja ogólna oraz analiza *post-hoc* w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na funkcję nerek [3], [4], [8]. 71
Tabela 20. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena parametrów biochemicznych w surowicy po 52 tygodniach [3]. 72
Tabela 21. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena parametrów biochemicznych w surowicy i moczu po 156 tygodniach [10], [11], [13], [14]. 73
Tabela 22. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - obciążenie terapią [3]. 73
Tabela 23. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana w ocenie w skali HPES [3]. 74
Tabela 24. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - ocena gęstości mineralnej kości [3]. 75
Tabela 25. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena gęstości mineralnej kości [3]. 75
Tabela 26. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - markery obrotu kostnego [3]. 76
Tabela 27. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana wartości eGFR [4], [8], [56]. 77
Tabela 28. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - zmiana wartości eGFR [4], [8]. 78
Tabela 29. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - parametry biochemiczne w surowicy i moczu [4]. 78
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną, wyniki dla 26. tygodnia badania - analiza *post-hoc* [56]. 81
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną - analiza *post-hoc* [56]. 82

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 26. tygodnia badania - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [1]. 83
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poziom wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu [1], [4]. 85
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - pacjenci z prawidłowymi wartościami wapnia w moczu [1]. 85
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - przekroczenia stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin^^. 86
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - 52. tydzień badania [3], [4]. 87
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (faza otwarta badania) - 52. tydzień badania [1], [3], [4]. 88
Tabela 38. Opis metodyki badania o akronimie PaTH Forward [18]-[41]. 89
Tabela 39. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - główny punkt końcowy [18], [56]. 93
Tabela 40. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - poszczególne składowe głównego punktu końcowego [18], [28], [29], [22], [23], [25], [56]. 94
Tabela 41. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - przekroczenia prawidłowej wartości wapnia (skorygowanego o stężenie albumin) w surowicy [18]. 96
Tabela 42. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - stężenie wapnia w surowicy [28], [29], [31]. 97
Tabela 43. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - iloczyn wapniowo-fosforanowy [56]. 98
Tabela 44. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wydalanie wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu [18], [28]. 98
Tabela 45. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - markery obrotu kostnego [18], [30]. 99
Tabela 46. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - ocena gęstości mineralnej kości [30]. 99
Tabela 47. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES w fazie randomizowanej [18], [56]. 101
Tabela 48. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie jakości życia w skali SF-36 w fazie randomizowanej [56]. 101
Tabela 49. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie w skali HPES w fazie przedłużonej [19]. 103

Tabela 50. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - zmiana w ocenie jakości życia w skali SF-36 w fazie przedłużonej [19]. 103
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w porównaniu do placebo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 4. tygodnia badania [56]. 105
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc - wyniki dla 26. tygodnia badania [18]. 106
Tabela 53. Kluczowe informacje o metodach przeprowadzenia badań o niższej wiarygodności dla palopegteryparatydu. 107
Tabela 54. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa palopegteryparatydu z badań o niższej wiarygodności. . 108
Tabela 54. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd) w analizowanym wskazaniu. 146
Tabela 55. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane* dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2026 roku). 147
Tabela 56. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2026 roku). 148
Tabela 57. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty. 152
Tabela 58. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej), w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. 153
Tabela 59. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTHway [1]-[12], na podstawie danych z referencji [40] - populacja chorych u których leczenie konwencjonalne było niewystarczające do kontroli choroby. . 161
Tabela 60. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTHway [1]-[12], na podstawie danych z referencji [1] - populacja ogólna. 162
Tabela 61. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do fazy przedłużonej (otwartej) badania o akronimie PaTHway [1]-[12], na podstawie danych z referencji [4]. 163
Tabela 62. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do ankiety telefonicznej przeprowadzonej po zakończeniu fazy zamaskowanej badania o akronimie PaTHway [1]-[12], na podstawie danych z referencji [7]. 165
Tabela 63. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTH Forward [13]-[29], na podstawie danych z referencji [13]. 166
Tabela 64. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTH Forward [13]-[29], na podstawie danych z referencji dla wszystkich pacjentów [19]. 168
Tabela 65. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]... 168
Tabela 66. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania PaTHway Japan [42]. 169
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Siggelkow i wsp. 2025 [45]. 170
Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Siggelkow i wsp. 2025 [45] – paramstry laboratoryjne. 170
Tabela 69. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. 172
Tabela 70. Czas trwania ekspozycji na palopegteryparatyd i czas trwania terapii w programie rozszerzonego dostępu [43]. ... 173
Tabela 71. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasową terapię PTH bezpośrednio na palopegteryparatyd [43]. 174
Tabela 72. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasową terapię PTH niebezpośrednio na palopegteryparatyd [43]. 174

Tabela 73. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasowej terapię PTH bezpośrednio i niebezpośrednio na palopegteryparatyd [43]. ... 175
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji wszystkich pacjentów z badania EAP [43]. ... 176
Tabela 75. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – główny punkt końcowy i jego składowe [42]. ... 178
Tabela 76. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – parametry biochemiczne i związane z funkcja nerek [42]. ... 179
Tabela 77. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – parametry związane z obrotem kostnym [42]. ... 179
Tabela 78. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc po 52 tygodniach terapii [42]. ... 181
Tabela 79. Leki stosowane na początku badania i po 1 miesiącu leczenia palopegteryparatydem w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [45]. ... 183
Tabela 80. Poziom wapniana początku badania i po 1 miesiącu leczenia palopegteryparatydem w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, w zależności od wcześniej stosowanej dawki rhPTH1-84 [45]. ... 184
Tabela 81. Profil bezpieczeństwa palopegterypartydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – po 4 tygodniach terapii [45]. ... 185
Tabela 82. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w populacji pacjentów z niewydolnością przytarczyc. ... 186
Tabela 83. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych [30]. ... 193
Tabela 84. Zdarzenia niepożądane, występujące u ≥5% pacjentów z niedoczynnością przytarczyc leczonych palopegteryparatydem i z częstością wyższą ≥2% w porównaniu do grupy placebo w badaniu o akronimie PaTHway [1], [33]. ... 198
Tabela 85. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. ... 200
Tabela 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: o akronimach PaTHway [1]-[12] i PaTHway Forward [13]-[29]. 204
Tabela 88. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. ... 205
Tabela 88. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*. ... 205
Tabela 89. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ... 211
Tabela 90. Kwestionariusz HPES-Symptom. ... 211
Tabela 91. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36. ... 212
Tabela 92. Klasyfikacja doniesień naukowych*. ... 213
Tabela 93. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [116]. ... 213
Tabela 94. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [156]. ... 214
Tabela 95. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. ... 214
Tabela 96. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [120]. ... 215
Tabela 97. Formularz ekstrakcji danych z badań. ... 217

Spis rysunków

Rycina 1. Zmiany stężenia P1NP (średnia±SE) w trakcie 52-tygodni badania [56]. ... 56
Rycina 2. Zmiany stężenia CTX (średnia±SE) w trakcie 52-tygodni badania [56]. ... 56
Rycina 3. Wpływ leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do placebo na wynik oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36. Kreskowane linie wskazują górną (53) i dolną (47) granicę T-*score* dla średniego poziomu funkcjonowania w populacji ogólnej USA, wyniki poniżej 47 punktów oznaczają upośledzenie jakości życia [1]. ... 66

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. 150

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) stosowanego jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [135] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [139]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [redacted] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - [redacted]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16 stycznia roku, a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination* oraz *w Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline, Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline, Embase i Cochrane Library,* naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących palopegteryparatydu

(produkt leczniczy Yorvipath®, roztwór do wstrzykiwań) stosowanego jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library,* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie zastosowano słów kluczowych dla komparatora, co pozwoliło na zidentyfikowanie wszystkich badań dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu. Podczas wyszukiwania badań dla palopegteryparatydu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 55. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd) w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	*Hypoparathyroidism OR hypoPT OR Idiopathic Hypoparathyroidism OR Hypoparathyroidism, Idiopathic*
AND	
Interwencja wnioskowana: palopegteryparatyd (produkt leczniczy Yorvipath®)	*Yorvipath OR palopegteriparatide OR teriparatide OR Hormone-Related Protein, Parathyroid OR Parathyroid Hormone Related Protein OR PTH-Related Peptide OR PTH Related Peptide OR Hypercalcemic Hormone of Malignancy OR PTH Like Tumor Factor OR PTH-Like Protein OR PTH Like Protein OR PTHrP OR Parathyroid Hormone Like Tumor Factor OR Parathyroid Hormone-Like Protein OR Parathyroid Hormone Like Protein OR Parathyroid Hormone-Related Peptide OR Parathyroid Hormone Related Peptide OR parathyroid hormone-related protein OR PTH-like protein OR Hormone, Parathyroid OR Parathormone OR Parathyrin OR Parathyroid Hormone OR PTH OR Parathyroid Hormone Peptide OR TransCon PTH*
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – placebo (dodane do terapii konwencjonalnej)	*Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji*
AND	
Punkty końcowe	*Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej*
AND	
Metody badania [opracowania (badania) wtórne]	*Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews* *Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review* *Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols*
Metody badania [pierwotne badania kliniczne]	*Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study* *Baza Embase: Humans* *Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials*
AND	
Język	*English, Polish*

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 56. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane* dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2026 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	*Hypoparathyroidism OR hypoPT OR Idiopathic Hypoparathyroidism OR Hypoparathyroidism, Idiopathic* [1, 3] *'hypoparathyroidism'/exp OR hypoparathyroidism OR hypopt OR 'idiopathic hypoparathyroidism'/exp OR 'idiopathic hypoparathyroidism' OR (idiopathic AND ('hypoparathyroidism'/exp OR hypoparathyroidism)) OR 'hypoparathyroidism, idiopathic' OR (('hypoparathyroidism,'/exp OR hypoparathyroidism,) AND idiopathic)* [2]	11 723	22 947	505
Interwencja wnioskowana				
#2	*Yorvipath* [1, 3] *'yorvipath'/exp OR yorvipath* [2]	25	89	4
#3	*palopegteriparatide OR teriparatide* [1, 3] *'palopegteriparatide'/exp OR palopegteriparatide OR 'teriparatide'/exp OR teriparatide* [2]	3 849	11 308	980
#4	*Hormone-Related Protein, Parathyroid OR Parathyroid Hormone Related Protein OR PTH-Related Peptide OR PTH Related Peptide OR Hypercalcemic Hormone of Malignancy OR PTH Like Tumor Factor OR PTH-Like Protein OR PTH Like Protein OR PTHrP OR Parathyroid Hormone Like Tumor Factor OR Parathyroid Hormone-Like Protein OR Parathyroid Hormone Like Protein OR Parathyroid Hormone-Related Peptide OR Parathyroid Hormone Related Peptide OR parathyroid hormone-related protein OR PTH-like protein* [1, 3] *'hormone related' AND protein, AND parathyroid OR (parathyroid AND hormone AND related AND protein) OR ('pth related' AND peptide) OR (pth AND related AND peptide) OR (hypercalcemic AND hormone AND of AND malignancy) OR (pth AND like AND tumor AND factor) OR (pth AND like AND protein) OR pthrp OR (parathyroid AND hormone AND like AND tumor AND factor) OR (parathyroid AND 'hormone like' AND protein) OR (parathyroid AND hormone AND like AND protein) OR (parathyroid AND 'hormone related' AND peptide) OR (parathyroid AND hormone AND related AND peptide) OR (parathyroid AND 'hormone related' AND protein) OR ('pth like' AND protein)* [2 [all fields]]	8 302	15 122	1 415
#5	*Hormone, Parathyroid OR Parathormone OR Parathyrin OR Parathyroid Hormone OR PTH OR Parathyroid Hormone Peptide OR TransCon PTH* [1, 3] *hormone, AND parathyroid OR parathormone OR parathyrin OR (parathyroid AND hormone) OR pth OR (parathyroid AND hormone AND peptide) OR (transcon AND pth)* [2 [all fields]]	59 255	112 451	6 327
#6	***#2 OR #3 OR #4 OR #5***	**60 488**	**113 109**	**6890**
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd)				
#7	***#1 AND #6***	**2 844**	**7 074**	**289**
Razem (opracowania wtórne)				
#8	***#7****	35	**41**	6
#9	***#8^***	**34**	**39**	-
Razem (pierwotne badania kliniczne)				

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
#10	*#7***	291	2 733	283
#11	*#10 ^*	**271**	**2 565**	-

**zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;*
*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched.*
^ język: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa palopegteryparatydu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (badanie o akronimie PaTHway [1]-[16]) a także badania o niższej wiarygodności.

14.1.2.STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline, Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych *Endocrine Society*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 57. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2026 roku).

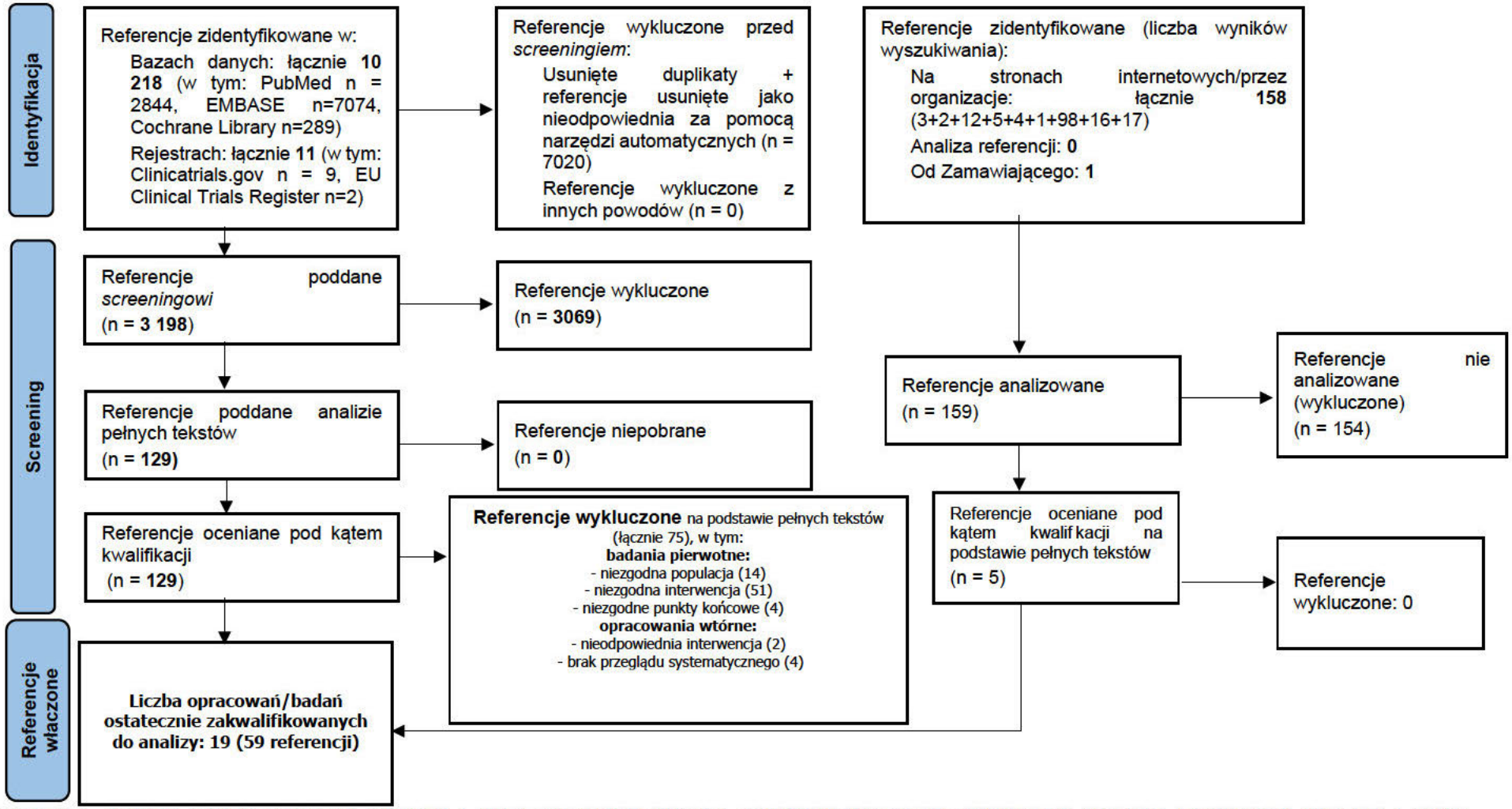
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality **(AHRQ)**	#1	*palopegteriparatide*	**0**
Centre for Reviews and Dissemination **(CRD)**	#1	*palopegteriparatide*	**3**
European Medicines Agency **(EMA)**	#1	*palopegteriparatide*	**2**
Food and Drug Administration **(FDA)**	#1	*palopegteriparatide*	**12**
Health Canada **(HC)**	#1	*palopegteriparatide*	**5**
International Network of Agencies for Health Technology Assessment **(INAHTA)**	#1	*palopegteriparatide*	**0**
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen **(IQWiG)**	#1	*palopegteriparatide*	**4**
National Institute for Health and Clinical Excellence **(NICE)**	#1	*palopegteriparatide*	**1**
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme **(NIHR HTA)**	#1	*palopegteriparatide*	**0**
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	*palopegteriparatide*	**0**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	*palopegteriparatide*	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	*palopegteriparatide*	98
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	*palopegteryparatyd*	0
	#1	*Yorvipath*	0
Badania pierwotne			
Trip database; https://www.tripdatabase.com/	#1	*palopegteriparatide*	16
Clinicaltrials.gov; https://clinicaltrials.gov/	#1	*palopegteriparatide OR TransCon PTH*	9
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	*palopegteriparatide*	2
Endocrine Society; https://www.endocrine.org/	#1	*palopegteriparatide*	17

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej palopegteryparatydu, w rozpatrywanej populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1. badanie RCT III fazy o akronimie PaTHway [1]-[17], oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej), w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc,
- 1. badanie RCT II fazy o akronimie PaTH Forward [18]-[41], oceniające efektywność kliniczną palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej), w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc,
- 3 badania jednoramienne: PaTHway Japan [42], Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44], Siggelkow i wsp. 2025 [45],
- 3 badania nieopublikowane NCT05387070 [57], NCT07299838 (PaTHreal) [58], NCT07081997 (PaTHway60) [59],
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa palopegteryparatydu: ChPL Yorvipath® [46], dokument EMA [47], plan zarządzania ryzykiem [48], ulotkę FDA [49],
- 6 opracowań wtórnych [50], [51], [52], [53], [54], [55],
- Global Value Dossier otrzymane od Zamawiającego [56].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 58. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
Inne	Opracowania bez przeglądu systematycznego	[60], [61], [62]
	Oprócz lakonicznej informacji o przeszukaniu bazy pubmed brak innych cech przeglądu systematycznego	[65]
I (interwencja	Brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji	[63], [64]
Wykluczone badania pierwotne		
P (populacja)	Populacja pediatryczna	[115]-[122]
	Zdrowi ochotnicy	[123]-[125]
	Kobiety w ciąży/karmiące piersią	[133], [134]
	Pacjenci bez przewlekłej niedoczynności, lek stosowany w pierwszym tygodniu po usunięciu tarczycy	[126]
I (interwencja)	teryparatyd (1-34)	[66]-[83], [131]
	brak interwencji	[84], [85]
	leki niebędące rekombinowanym PTH	[86], [87], [88], [89]
	rhPTH(1-84)	[90]-[111]
	brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji	[132]
	inne postaci PTH	[112]-[114]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych / jednokrotne podanie interwencji wnioskowanej	[127], [128], [129], [130]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [140].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 59. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej), w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie PaTHway [1]-[16]	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Europie, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: *superiority*). Dodatkowo, po fazie randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych i danych z abstraktów konferencyjnych oraz danych	**Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=84.** <u>Grupa badana (N=63 - dwóch pacjentów nie otrzymało leczenia, N=61):</u> palopegteryparatyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w początkowej dawce 18 µg/ dobę, dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dawka palopegteryparatydu stopniowo (o 3 µg) dostosowywana do optymalnej dla pacjenta (w zakresie 6-60 µg/ dobę), w zależności od stężenia wapnia w surowicy, w oparciu o algorytm, który miał na celu uniezależnić	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 4-tygodniowy okres przesiewowy, 26 tygodni w fazie podwójnie zamaskowanej, po zakończeniu pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej trwającej do 156 tygodnia.	Do badania zrandomizowano 84 pacjentów. W fazie randomizowanej 2 pacjentów w grupie badanej nie otrzymało przydzielonego leczenia (jeden z powodu wycofania zgody, drugi z powodu nawrotu raka tarczycy). W trakcie fazy randomizowanej przydzielone leczenie przerwało 2 pacjentów z grupy kontrolnej (jeden z powodu wycofania zgody, drugi z powodu raka piersi) i jeden chory w grupie badanej (zatrzymanie akcji serca zakończone zgonem - niezwiązane ze stosowanym leczeniem). W fazie otwartej, 78 z 79 pacjentów ukończyło 52. tydzień badania, w 104. tygodniu w badaniu nadal uczestniczyło 76	<u>Główny, złożony punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność uporczywej hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy (wartości PTH równe lub niższe od mediany zakresu referencyjnego w laboratorium wykonującym badanie), - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, - stabilna dawka terapii konwencjonalnej (hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia) przez co najmniej 5 tygodni przed włączeniem do badania (nie włączając okazjonalnych - ≤2/tydzień, dawek zależnych od potrzeb powyższych preparatów), - osiągnięcie przed włączeniem do badania: stężenia wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy lub wapnia zjonizowanego w surowicy w prawidłowym zakresie lub

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dostarczonych przez Zamawiającego. Czas trwania badania: faza zamaskowana - od lutego 2021 roku do stycznia 2022, faza otwarta - w toku. Sponsor: *Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.* Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów za wyjątkiem wysokiego w stosunku do: zastosowanego sposobu randomizacji, zaślepienia uczestników i personelu medycznego i zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.	pacjentów od terapii konwencjonalnej. Grupa kontrolna (N=21): placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym, odpowiadające dawce 18 µg/ dobę, dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Po zamaskowanej fazie badania trwającej 26 tygodni, wszyscy pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej trwającej do 156 tygodni, w której wszyscy chorzy otrzymywali palopegteryparatyd.		chorych a w 156 – 73 pacjentów	Pozostałe punkty końcowe: skuteczność: - poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - stosowane dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia elementarnego, - dzienne „obciążenie tabletkami" preparatami wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D (w postaci tabletek doustnych, proszku, płynnych roztworów, płynnych zawiesin lub plastrów transdermalnych), - stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem stężenia albuminy, - stężenie fosforanów w surowicy, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem	nieznacznie poniżej prawidłowego zakresu (wapń skorygowany względem stężenia albuminy: 7,8- 10,6 mg/dl [1,95-2,64 mmol/l] lub stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy: 4,40- 5,29 mg/dl [1,10-1,32 mmol/l]), stężenie 25(OH) witaminy D: 20-80 ng/ml (49-200 nmol/l) i stężenie magnezu ≥1,3 mg/dl (0,53 mmol/l), - wydalanie wapnia z moczem ≥125 mg/24 h i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m², -pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub jakakolwiek choroba, która może wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę wapniowo-fosforanową lub poziomy PTH wskazujące na schorzenie inne niż niedoczynność przytarczyc, - stosowanie diuretyków tiazydowych w ciągu 4 tygodni przed 24-godzinną zbiórką moczu przed wizytą 1., - stosowanie analogów PTH w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, - stosowanie innych leków wpływających na metabolizm wapnia i kości (z wyjątkiem hydroksylowanych pochodnych witaminy D i wapnia elementarnego) w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym lub leczenia stosowanego w terapii osteoporozy o którym wiadomo, że wpływa na metabolizm wapnia i kości (np. bisfosfoniany) w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym, - stosowanie diuretyków pętlowych

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					kwestionariusza SF-36, - gęstość mineralna kości, - markery obrotu kostnego, -ocena czynności nerek (wartość eGFR), -ocena parametrów biochemicznych w surowicy i moczu. <u>profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane (w tym związane z zastosowanym leczeniem), - ciężkie zdarzenia niepożądane, - ocena parametrów biochemicznych krwi, - poziom witaminy 25(OH)D, - przeciwciała przeciwko: PTH, TransCon PTH i glikolowi polietylenowemu.	diuretyków pętlowych, leków wiążących fosforany, digoksyny, litu, metotreksatu, biotyny >30 µg/d i ogólnoustrojowych kortykosteroidów (innych niż jako terapia zastępcza).
Badanie o akronimie PaTH Forward [18]-[41]	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Europie, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup	**Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=59.** <u>Grupy badane (N=44):</u> palopegteryparatyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w stałej	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 4-tygodniowy okres podwójnie zamaskowany, po jego zakończeniu pacjenci uczestniczyli w 214-	Do badania zrandomizowano 59 pacjentów, wszyscy chorzy ukończyli 4-tygodniową fazę zamaskowaną i uczestniczyli w fazie otwartej. Jeden pacjent wycofał zgodę przed 26.	<u>Główny, złożony punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w prawidłowym zakresie, frakcyjne wydalanie wapnia z porannej	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, -wskaźnik masy ciała - 17-40 kg/m², - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność hipokalcemii

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: nie podano). Dodatkowo, po fazie randomizowanej pacjenci uczestniczyli w fazie otwartej. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych i danych z abstraktów konferencyjnych. Czas trwania badania: Rozpoczęcie badania - sierpień 2019, faza otwarta - w toku. Sponsor: *Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.* Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów z wyjątkiem niskiego w stosunku do niekompletnych	dawce 15 µg/ dobę (N=14), w stałej dawce 18 µg/ dobę (N=15), w stałej dawce 21 µg/ dobę (N=15), dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Grupa kontrolna (N=15): placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym, dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych. Po zamaskowanej fazie badania trwającej 4 tygodnie, pacjenci uczestniczyli w fazie otwartej trwającej do 214 tygodni, w której wszyscy chorzy otrzymywali	tygodniowej fazie otwartej.	tygodniem fazy otwartej, okres 84. tygodni ukończyło 58 pacjentów, okres 162. tygodni 57 chorych.	próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 1000 mg/dobę. Pozostałe punkty końcowe: skuteczność: - spełnienie wszystkich kryteriów głównego punktu końcowego, ale zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 500 mg/dobę, -poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - bezwzględne dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36,	przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, -szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m², -pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc), mutacje w genie receptora wapniowego (CaSR) lub jakakolwiek choroba, która może wpływać na homeostazę wapnia lub poziomy PTH (np. nadczynność przytarczyc, choroba Pageta, hipomagnezemia, cukrzyca typu 1 lub niewłaściwie kontrolowana cukrzyca typu 2, zespół Cushinga, mnogie nowotwory endokrynologiczne lub inne znaczące choroby współistniejące), - stosowanie diuretyków pętlowych leków wiążących fosforany, analogów PTH lub innych leków wpływających na metabolizm wapnia i metabolizm kostny (za wyjątkiem preparatów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	danych i wybiórczego raportowania wyników.	palopegteryparatyd w dawce indywidualnie dostosowywanej.			- stężenie wapnia w surowicy, - stężenie fosforanów w surowicy, -frakcyjne wydalanie wapnia, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, -markery obrotu kostnego. <u>Profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane, - ocena parametrów biochemicznych krwi i moczu, -stosowanie dodatkowych leków, -morfologia krwi, - poziom witaminy 25(OH)D, - przeciwciała przeciwko: PTH i glikolowi polietylenowemu.	
PaTHway Japan [42]	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii), jednoramienne, otwarte, typu IID^ Po 26-tygodniowej fazie głównej pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej do 182. tygodnia.	**Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=13.** <u>Schemat leczenia:</u> Palopegteryparatyd podawany był samodzielnie podskórnie raz dziennie za pomocą wstępnie napełnionego, zmodyfikowanego wstrzykiwacza UnoPen	W okresie badań przesiewowych i optymalizacji trwającym około 4 tygodnie konwencjonalna terapia, obejmująca aktywną witaminę D i pierwiastkowy wapń, była dostosowywana w celu osiągnięcia	Żaden pacjent nie przerwał udziału w 26-tygodniowym okresie oceny skuteczności, natomiast do fazy przedłużonej, jeden pacjent nie przeszedł do fazy przedłużonej decyzją badacza.	<u>Główny, złożony punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci japońscy, w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o dowolnej etiologii, trwającej co najmniej 26 tygodni; - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥1,0 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥2,0 µg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, ze stabilnością dawki wymaganą przez co najmniej 5 tygodni, bez wykluczania okazjonalnych (≤2/tydzień)

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania</u>: badania przesiewowe rozpoczęły się 16 września 2021 r., a data graniczna dla opublikowanej analizy okresowej przypadała na 25 kwietnia 2023 r. <u>Sponsor</u>: *Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Hellerup, Denmark.* Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Fix firmy Ypsomed (Burgdorf, Szwajcaria) z użyciem igieł 31 G i 5 mm, podając dawki 6–30 µg/iniekcję w objętości ≤100 µl w okolice brzucha lub przedniej części uda, zmieniając miejsca wstrzyknięć. Dawka początkowa palopegteryparatydu wynosiła 18 µg/dobę, a dawka była indywidualnie zwiększana o 3 µg/dobę, aż do osiągnięcia dawki optymalnej (dopuszczalny zakres 6–60 µg/dobę). Dawki >30 µg/d wymagały 2 kolejnych dawek wstrzykniętych w różne miejsca za pomocą 2 wstrzykiwaczy. Miareczkowanie palopegteryparatydu i terapii konwencjonalnej przeprowadzono zgodnie z algorytmem określonym w protokole. Algorytm miareczkowania został opracowany w celu osiągnięcia niezależności od terapii	stężenia wapnia w surowicy w granicach normy lub nieznacznie poniżej (tj. stężenie wapnia w surowicy po uwzględnieniu albumin wynosiło 7,8–10,6 mg/dl [1,95–2,64 mmol/l], a stężenie wapnia w surowicy zjonizowanego wynosiło 4,40–5,29 mg/dl [1,10–1,32 mmol/l]). Badanie obejmowało 26-tygodniowy okres oceny skuteczności oraz okres przedłużony do 182. tygodnia.		stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone >600 mg/dobę). <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <u>skuteczność:</u> - stosowane dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia elementarnego, - dzienne „obciążenie tabletkami"; - stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem stężenia albuminy; - stężenie magnezu; - stężenie fosforanów w surowicy, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 v2 oraz globalne wrażenie ciężkości objawów choroby w ocenie lekarza (w skali CGI-S);	dawek aktywnej witaminy D w razie potrzeby w przypadku objawowej hipokalcemii; - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone obecnością utrzymującej się hipokalcemii przy poziomie PTH w surowicy równym lub mniejszym od mediany wartości zakresu referencyjnego badań laboratoryjnych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - aktywne nowotwory złośliwe, upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc) i wszelkie choroby mogące wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę wapnia i fosforanu lub poziom PTH inne niż niedoczynność przytarczyc.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		konwencjonalnej poprzez przerwanie podawania aktywnej witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia. Po rozpoczęciu podawania palopegteryparatydu uczestnicy zmniejszyli dawkę aktywnej witaminy D o 33% do 50%. Późniejsze dostosowania dawkowania palopegteryparatydu i terapii konwencjonalnej opierały się na poziomach wapnia w surowicy i były określone w algorytmie.			- gęstość mineralna kości; - markery obrotu kostnego; -ocena czynności nerek (wartość eGFR); - profil bezpieczeństwa - immunogenność; - wydalenie wapnia w 24 godzinnej zbiórce moczu.	
Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]	Program rozszerzonego dostępu (ang. Expanded access program; EAP) – badanie jednoramienne, obserwacyjne, typu IVC^ Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.	**Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=123.** Schemat leczenia: Zalecana dawka początkowa palopegteryparatydu wynosiła 18 µg/dobę, a następnie była zwiększana o 3 µg/dobę. Za dawkę podtrzymującą uznano dawkę umożliwiającą osiągnięcie normokalcemii bez stosowania konwencjonalnej terapii.	Całkowity czas ekspozycji na PTH, średnia (SD; zakres): 5,8 (4,1; 0,9–16,1), w tym 10,6% pacjentów stosujących palopegteryparatyd przez >360 dni.	Trzech pacjentów (2,4%) przerwało leczenie palopegteryparatydem z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, jeden pacjent przerwał leczenie z powodu wycofania zgody z przyczyn osobistych.	- zmiana stężenia wapnia; - zmiany dawki terapii konwencjonalnej (kalcytriolu i/lub wapnia) oraz palopegteryparatydu oceniane podczas każdej wizyty w klinice. Niezależność od terapii konwencjonalnej zdefiniowano jako brak przyjmowania kalcytriolu i ≤600 mg wapnia elementarnego na dobę;	Kryteria włączenia: - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc, - dorośli pacjenci z wcześniejszym leczeniem parathormonem, -poziom wapnia skorygowany stężeniem albumin w surowicy ≥7,8 mg/dl i stężenie 25(OH) D w prawidłowym zakresie w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, -wskaźnik masy ciała 17 - 40 kg/m², -chęć i zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody. Kryteria wykluczenia: - rozpoznanie rzekomej niedoczynności przytarczyc, -obecny udział w badaniu z ocenianą terapią lub lekiem eksperymentalnym, -ciężkie zaburzenia czynności nerek

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: Dane zbierane do 14 października 2024 roku. Sponsor: *Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.* Ocena w skali NICE: 7 punktów.	Stosowano peny do iniekcji z przyciskiem do podskórnego podawania przepisanych dawek palopegteryparatydu 6-60 µg/dobę.			- profil bezpieczeństwa.	(szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <30 ml/min/1,73 m²), -zwiększone ryzyko kostniakomięsaka, np. u osób z chorobą Pageta lub niewyjaśnionym podwyższeniem fosfatazy alkalicznej, dziedzicznymi zaburzeniami predysponującymi do kostniakomięsaka lub z wcześniejszą historią radioterapii obejmującej szkielet, -aktywny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat, z wyłączeniem skutecznie usuniętego raka tarczycy i raka skóry innego niż czerniak, -ciężka lub zdekompensowana choroba serca w ciągu 26 tygodni, w tym między innymi niewydolność serca klasy IV lub stopnia D, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, -kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety zamierzające zajść w ciążę, -alergia i/lub nadwrażliwość na palopegteryparatyd.
Siggelkow i wsp. 2025 [45]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne, typu IVC^ Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania:	**Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=40.** Ostatnią dawkę rhPTH 1-84 podano dzień przed rozpoczęciem terapii palopegteryparatydem. Schemat leczenia: Zalecana dawka początkowa palopegteryparatydu wynosiła 18 µg/dobę;	4 tygodnie po zmianie leczenia z rhPTH(1-84) na palopegteryparatyd.	Nie wskazano, aby jakikolwiek pacjent nie ukończył badania.	- pacjenci wymagający dostosowania dawki palopegteryparatydu; - Korelacja między poprzednią dawką rhPTH(1-84) a dawką wymaganą po miesiącu stosowania palopegteryparatydu; - zmiana stężenia wapnia; - zmiany dawki terapii konwencjonalnej (kalcytriolu i/lub wapnia);	Kryteria włączenia: - pacjenci z Niemiec, z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, której nie udało się odpowiednio kontrolować za pomocą terapii konwencjonalnej, kwalifikujący się do codziennego leczenia rhPTH1-84 w dawkach 25 µg, 50 µg, 75 µg lub 100 µg, w połączeniu z równoczesnym leczeniem wapniem, aktywną witaminą D3, natywną witaminą D i magnezem. Niedostateczną kontrolę zdefiniowano jako wymagany poziom wapnia, którego nie można było osiągnąć za pomocą leczenia konwencjonalnego, lub wystąpienie działań niepożądanych i powikłań. Ze względu na fakt, że maksymalna

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Dane zbierane do sierpnia 2023 do października 2024 r. Sponsor: *Ascendis Pharma A/S.* Ocena w skali NICE: 6 punktów.	możliwe było dostosowywanie dawki co tydzień. Stężenie aktywnych metabolitów witaminy D pozostało niezmienione, a w celu złagodzenia objawów hipokalcemii podawano dodatkowe dawki wapnia na żądanie.			- analiza zależności pomiędzy gospodarką wapniową a dawką wcześniejszego PTH i dawką palopegteryparatydu; - profil bezpieczeństwa.	dopuszczalna dawka wynosiła 100 µg rhPTH1-84, wielu pacjentów wymagało również dodatkowego równoczesnego leczenia aktywną witaminą D; wapniem, regularnie lub na żądanie; natywną witaminą D; i/lub magnezem, aby utrzymać poziom wapnia w surowicy w zakresie docelowym. U niektórych pacjentów dawkę rhPTH1-84 zwiększono czasowo do dawek powyżej 100 µg z powodu nietolerancji wapnia podawanego doustnie i/lub aktywnej witaminy D. W Niemczech kalcytriol i alfakalcydol są powszechnie dostępne i przepisywane zgodnie z osobistymi preferencjami lub tolerancją pacjenta, - zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - nie podano.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. PTH - parathormon.

Tabela 60. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTHway [1]-[17], na podstawie danych z referencji [56] - populacja chorych u których leczenie konwencjonalne było niewystarczające do kontroli choroby.

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=51	Grupa kontrolna, placebo^ N=16
Wiek	**średnia±SD [lata]**	49,2±13,73	46,7±11,53
	<50 roku życia, n (%)	23 (45,1)	11 (68,8)
	≥50 roku życia, n (%)	28 (54,9)	5 (31,3)
Płeć żeńska, n (%)		41 (80,4)	14 (87,5)
Wskaźnik masy ciała (kg/m²), średnia±SD		27,86±6,09	30,13±5,2
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	**nabyta w wyniku operacji szyi**	44 (86,3)	14 (87,5)
	choroba autoimmunologiczna	1 (2)	0
	mutacja genetyczna	2 (3,9)	0

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=51	Grupa kontrolna, placebo^ N=16
	idiopatyczna	0	0
	inna	3 (5,9)	2 (12,5)
Czas trwania niedoczynności przytarczyc, średnia±SD [lata]		11,5±11,61	11,0±8,23
Wcześniejsze leczenie PTH (w okresie 6 miesięcy przed badaniem)	tak	0	1 (6,3)
	nie	51 (100)	15 (93,8)
Historia niewydolności nerek	tak	5 (9,8)	1 (6,3)
	nie	46 (90,2)	15 (93,8)
Historia kamicy nerkowej	tak	15 (29,4)	4 (25,0)
	nie	36 (70,6)	12 (75,0)
Wyjściowe dawki dobowe wapnia elementarnego, średnia±SD [mg/dobę]		1831,5±945,98	2293,8±1535,9

^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Tabela 61. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTHway [1]-[17], na podstawie danych z referencji [1] - populacja ogólna.

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=61	Grupa kontrolna, placebo^ N=21
Wiek	średnia±SD [lata]	49,0±13,1	47,3±11,4
	<50 roku życia, n (%)	28 (46)	14 (67)
	≥50 roku życia, n (%)	33 (54)	7 (33)
Płeć żeńska, n (%)		46 (75)	18 (86)
Wiek pomenopauzalny, n (%)		19 (41)	3 (17)
Wskaźnik masy ciała (kg/m²), średnia±SD		27,3±5.8	29,5±5,7
Rasa/ pochodzenie, n (%)	azjatycka	3 (5)	2 (10)
	biała	57 (93)	19 (91)
	inna	1 (2)	0
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	39 (64)	12 (57)
	Europa	22 (36)	9 (43)
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	nabyta w wyniku operacji szyi	52 (85)	18 (86)
	choroba autoimmunologiczna	1 (2)	0
	mutacja genetyczna	3 (5)	0
	idiopatyczna	4 (7)	3 (14)
	inna	1 (2)	0

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=61	Grupa kontrolna, placebo^ N=21
Czas trwania niedoczynności przytarczyc, średnia±SD [lata]		12,0±11,4	11,1±8,5
Wyjściowe dawki dobowe terapii konwencjonalnej, średnia±SD	wapń elementarny [mg/dobę]	1748±904	2105±1383
	kalcytriol [µg/dobę]	0,76±0,34	0,69±0,33
	alfakalcydol [µg/dobę]	2,5±0,9	2,0±0,4
Obciążenie terapią (tabletkami), średnia±SD		6,7±2,2	6,7±3,0
Wydalanie wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu, średnia±SD [mg/dobę]		392±175	329±140

^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Tabela 62. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do fazy przedłużonej (otwartej) badania o akronimie PaTHway [1]-[17], na podstawie danych z referencji [4].

Cecha		Wszyscy pacjenci		Wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73 m²		Wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73 m²	
		palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=61	placebo → palopegteryparatyd^ N=21	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=19	placebo → palopegteryparatyd^ N=4	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=42	placebo → palopegteryparatyd^ N=17
Wiek [lata], średnia±SD		49,0±13,1	47,3±11,4	52,7±12,6	59,5±13,6	47,3±13,2	44,5±9,1
Płeć, n (%)	kobiety	46 (75,4)	18 (85,7)	15 (78,9)	3 (75,0)	31 (73,8)	15 (88.2)
Rasa/ pochodzenie, n (%)	azjatycka	3 (4,9)	2 (9,5)	1 (5,3)	0	2 (4,8)	2 (11.8)
	biała	57 (93,4)	19 (90,5)	17 (89,5)	4 (100,0)	40 (95,2)	15 (88.2)
	inna	1 (1,6)	0	1 (5,3)	0	0	0
Wiek (kg), średnia±SD		77,2±17,3	81,6±15,6	80,3±16,2	81,5±15,1	75,8±17,8	81,6±16,2
Niedoczynność przytarczyc nabyta w wyniku operacji szyi, n (%)		52 (85,2)	18 (85,7)	15 (78,9)	3 (75,0)	37 (88,1)	15 (88,2)
Czas trwania niedoczynności przytarczyc [lata], średnia±SD		12,0±11,4	11,1±8,5	16,9±15,2	19,8±11,5	9,7±8,4	9,1±6,5
Terapia konwencjonalna na początku badania, całkowita dawka dobowa, średnia±SD							
Wapń elementarny [mg]		1748±904 N=61	2105±1382 N=21	2030±1187 N=19	3050±2836 N=4	1620±724 N=42	1882±778 N=17
Kalcytriol [µg]		0,76±0,34 N=53	0,69±0,33 N=17	0,87±0,44 N=17	0,75±0,35 N=2	0,72±0,28 N=36	0,68±0,33 N=15

Cecha	Wszyscy pacjenci		Wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73 m²		Wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73 m²	
	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=61	placebo → palopegteryparatyd^ N=21	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=19	placebo → palopegteryparatyd^ N=4	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=42	placebo → palopegteryparatyd^ N=17
Alfakalcydol [µg]	2,5±0,9 N=8	2,0±0,4 N=4	2,5±0,7 N=2	1,75±0,4 N=2	2,5±1,0 N=6	2,3±0,4 N=2
Wywiad medyczny, n (%)						
Nadciśnienie	14 (23,0)	6 (28,6)	6 (31,6)	1 (25,0)	8 (19,0)	5 (29,4)
Cukrzyca typu 2	2 (3,3)	1 (4,8)	1 (5,3)	0	1 (2,4)	1 (5,9)
Hiperkalcuria	3 (4,9)	1 (4,8)	1 (5,3)	0	2 (4,8)	1 (5,9)
Kamica nerkowa	14 (23,0)	4 (19,0)	5 (26,3)	0	9 (21,4)	4 (23,5)
Niewydolność nerek**	5 (8,2)	1 (4,8)	5 (26,3)	1 (25,0)	0	0
Stosowanie leków w momencie rozpoczęcia badania, n (%)						
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	8 (13,1)	2 (9,5)	3 (15,8)	1 (25,0)	5 (11,9)	1 (5,9)
Leki diuretyczne w dowolnej formie	10 (16,4)	5 (23,8)	4 (21,1)	0	6 (14,3)	5 (29,4)
Diuretyki tiazydowe*	7 (11,5)	4 (19,0)	4 (21,1)	0	3 (7,1)	4 (23,5)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	5 (8,2)	2 (9,5)	3 (15,8)	0	2 (4,8)	2 (11,8)
Blokery receptora angiotensyny	3 (4,9)	3 (14,3)	1 (5,3)	1 (25,0)	2 (4,8)	2 (11,8)
Inhibitory pompy protonowej	10 (16,4)	3 (14,3)	4 (21,1)	0	6 (14,3)	3 (17,6)
Antagoniści receptora H_2	1 (1,6)	0	0	0	1 (2,4)	0
Wartości laboratoryjne oznaczane w surowicy, średnia±SD						
Stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin [mg/dl]	8,8±0,7	8,6±0,6	9,0±0,8	8,5±0,6	8,7±0,6	8,7±0,7
Stężenie fosforanów [mg/dl]	4,2±0,6	3,9±0,8	4,1±0,5	4,3±0,9	4,3±0,6	3,8±0,8
Iloczyn wapniowo-fosforanowy [mg²/dl²]	37,1±5,7	33,7±6,7	36,4±4,9	36,3±7,4	37,4±6,0	33,1±6,7
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	1,0±0,2	0,9±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	0,9±0,1	0,9±0,1
eGFR^^ [ml/min/1,73 m²]	67,3±13,7	72,7±14,6	52,0±5,8	52,6±5,7	74,3±10,2	77,4±11,7
Wartości laboratoryjne oznaczane w moczu, średnia±SD						

Cecha	Wszyscy pacjenci		Wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73 m²		Wyjściowy eGFR≥60 ml/min/1,73 m²	
	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=61	placebo → palopegteryparatyd^ N=21	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=19	placebo → palopegteryparatyd^ N=4	palopegteryparatyd → palopegteryparatyd^ N=42	placebo → palopegteryparatyd^ N=17
Poziom wapnia w 24-dobowej zbiórce moczu [mg/24 godz.]	392±175	329±140	359±186	458±99	407±171	299±133

^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); *wszyscy chorzy przerwali leczenie diuretykami tiazdydowymi na co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą, zgodnie z protokołem; **w oparciu o historię choroby raportowaną przez lekarza; ^^eGFR obliczony w oparciu o równanie MDRD (ang. *modification in Diet in Renal Disease*); eGFR - ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

Tabela 63. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do ankiety telefonicznej przeprowadzonej po zakończeniu fazy zamaskowanej badania o akronimie PaTHway [1]-[17], na podstawie danych z referencji [7].

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=15	Grupa kontrolna, placebo^ N=4
Wiek, średnia±SD [lata]		45,9±11,9	48±12,2
Płeć żeńska, n (%)		13 (86,7)	3 (75,0)
Status zatrudnienia, n (%)	**pełny etat**	8 (53,3)	4 (100,0)
	częściowy etat	3 (20,0)	0
	niezatrudniony	2 (13,3)	0
	na emeryturze	2 (13,3)	0
Stan cywilny, n (%)	**zamężna/żonaty**	9 (60,0)	3 (75,0)
	niezamężna/y	5 (33,3)	0
	rozwiedziona/y	1 (6,7)	1 (25,0)
Rasa, n (%)	**biała/kaukaska**	14 (93,3)	4 (100,0)
	azjatycka i biała/kaukaska	1 (6,7)	0
Wykształcenie, n (%)	**średnie lub techniczne**	3 (20,0)	0
	licencjackie	3 (20,0)	2 (50,0)
	wyższe	5 (33,3)	0
	doktor/profesor	4 (26,7)	2 (50,0)
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	**pozabiegowa**	12 (80,0)	3 (75,0)
	idiopatyczna	3 (20,0)	0
	mutacja genetyczna	0	1 (25,0)
Czas trwania niedoczynności przytarczyc, średnia±SD [lata]		9,7±7,6	12,3±12,0
Ogólny stan zdrowia, n (%)	**doskonały**	1 (6,7)	0
	bardzo dobry	5 (33,3)	0

Cecha		Grupa badana, palopegteryparatyd^ N=15	Grupa kontrolna, placebo^ N=4
	dobry	6 (40,0)	2 (50,0)
	umiarkowany	3 (20,0)	2 (50,0)
	zły	0	0
Liczba chorób współistniejących, średnia±SD		3,9±1,0	5,5±0,8
Liczba przepisanych leków, średnia±SD		2,7±1,1	3,3±0,3
Poziom trudności radzenia sobie z chorobą przed badaniem, n (%)	ekstremalna trudność	4 (26,7)	1 (25,0)
	bardzo duża trudność	8 (53,3)	2 (50,0)
	umiarkowana trudność	2 (13,3)	1 (25,0)
	niewielka trudność	1 (6,7)	0
	brak trudności	0	0
Poziom trudności radzenia sobie z chorobą po badaniu, n (%)	ekstremalna trudność	0	1 (25,0)
	bardzo duża trudność	0	1 (25,0)
	umiarkowana trudność	4 (26,7)	1 (25,0)
	niewielka trudność	4 (26,7)	1 (25,0)
	brak trudności	7 (46,7)	0
Leki stosowane w celu terapii niedoczynności przytarczyc przed badaniem, n (%)	wapń doustnie	15 (100,0)	4 (100,0)
	hydroksylowana pochodna witaminy D (na receptę)	15 (100,0)	4 (100,0)
	witamina D	10 (66,7)	4 (100,0)
	magnez	10 (66,7)	3 (75,0)
	hydrochlorotiazyd	4 (26,7)	1 (25,0)
	Natpara® PTH(1-84)	2 (13,3)	0
	Forteo® PTH(1-34)	1 (6,7)	0
	chlorek potasu	1 (6,7)	0
	doustne leki antykoncepcyjne	1 (6,7)	0

Tabela 64. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTH Forward [18]-[41], na podstawie danych z referencji [18].

Cecha		Grupy badane, palopegteryparatyd^				Grupa kontrolna, placebo^ N=15
		15 µg/dobę N=14	18 µg/dobę N=15	21 µg/dobę N=15	wszystkie dawki N=44	
Wiek, średnia±SD [lata]		47±13	47±11	54±11	49±12	52±12
Kobiety, n (%)	ogółem	12 (86)	12 (80)	12 (80)	36 (82)	12 (80)
	wiek przedmenopauzalny	8 (67)	8 (67)	7 (58)	23 (64)	8 (67)
	wiek pomenopauzalny	4 (33)	4 (33)	5 (42)	13 (36)	4 (33)

Cecha		Grupy badane, palopegteryparatyd^				Grupa kontrolna, placebo^ N=15
		15 µg/dobę N=14	18 µg/dobę N=15	21 µg/dobę N=15	wszystkie dawki N=44	
Rasa, n (%)	azjatycka	0	0	13	5	0
	biała	100	80	87	89	100
	inna	0	20	0	7	0
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	50	80	67	66	60
	Europa	50	20	33	34	40
Masa ciała (kg), średnia±SD		77±22	80±11	72±19	76±18	76±14
Historia choroby w wywiadzie, n (%)	niewydolność nerek	1 (7)	3 (20)	1 (7)	5 (11)	0
	kamica nerkowa	2 (14)	1 (7)	1 (7)	4 (9)	4 (27)
	zwapnienia ektopowe	0	0	1 (7)	1 (2)	0
	zwapnienia naczyniowe	0	0	0	0	0
	zwapnienia w mózgu	0	0	0	0	0
	zaćma	0	0	0	0	0
	drgawki	1 (7)	0	0	1 (2)	1 (7)
Czas trwania niedoczynności przytarczyc, mediana [lata]		9	7	10	9	13
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	nabyta w wyniku operacji szyi	10 (71)	12 (80)	12(80)	34 (77)	13 (87)
	choroba autoimmunologiczna	1 (7)	0	0	1 (2)	0
	mutacja genetyczna	0	0	0	0	0
	idiopatyczna	3 (21)	3 (20)	3 (20)	9 (21)	2 (13)
Wyjściowe dawki dobowe terapii konwencjonalnej, średnia	wapń elementarny [mg/dobę]	1200	1316	2699	1550	1200
	kalcytriol [µg/dobę]	0,63	0,75	0,50	0,63	0,50
	alfakalcydol [µg/dobę]	2,5	2,0	2,0	2,5	2,5
Terapia parathormonem okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie, n (%)		3 (21)	3 (20)	3 (20)	9 (21)	3 (20)

^dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D).

Tabela 65. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PaTH Forward [18]-[41], na podstawie danych z referencji dla wszystkich pacjentów [19].

Cecha		Wszyscy pacjenci łącznie, palopegteryparatyd, N=59
Wiek, średnia±SD [lata]		49,8 ± 12,1
Płeć, n (%)	Żeńska	48 (81)
	Męska	11 (19)
Rasa, n (%)	biała	54 (92)
	inna	5 (8)
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	38 (64)
	Europa	21 (36)
Masa ciała (kg), średnia±SD		76,3 ± 16,9
Czas trwania niedoczynności przytarczyc, średnia (SD) [lata]		11,9 ±9,2
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	nabyta w wyniku operacji szyi	47 (80)
	idiopatyczna	11 (19)
	choroba autoimmunologiczna	1 (2)
Wyjściowe dawki dobowe terapii konwencjonalnej, średnia	wapń elementarny [mg/dobę]	1909 ± 1271
	kalcytriol [µg/dobę]	0,8 ±0,5
	alfakalcydol [µg/dobę]	2,15 ± 1,08
Terapia parathormonem okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie, n (%)		12 (20)

Tabela 66. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44].

Parametr		Palopegteryparatyd, N=123
Wiek, średnia (SD; zakres), lata		51,9 (12,6; 22,0–81,0)
Wiek ≥65 lat, n (%)		22 (17,9%)
Płeć żeńska, n (%)		115 (93,5%)
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	Pooperacyjna	101 (82,1%)
	Autoimmunologiczna	4 (3,3%)
	Idiopatyczna	4 (3,3%)
	Genetyczna (DiGeorge)	1 (0,8%)
	Inna	8 (6,5%)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		11,6 (7,9–16,9)
Stężenie wapnia, średnia (SD) [mg/dL]		9,0 (0,8)
Pacjenci przestawieni bezpośrednio z wcześniejszej terapii na palopegteryparatyd, n (%)		62 (50,4%)
Pacjenci przestawieni nie bezpośrednio z wcześniejszej terapii na palopegteryparatyd, n (%)		61 (49,6%)

Parametr	Palopegteryparatyd, N=123
Terapia konwencjonalna – bezpośrednie przestawienie (switch) na palopegteryparatyd – N=56	
Pacjenci stosujący wapń, n (%)	34 (60,7%)
Wapń, mediana (IQR) [mg/dobę]	630 (500–1200)
Pacjenci stosujący kalcytriol, n (%)	20 (35,7%)
Kalcytriol, mediana (IQR), [µg/dobe]	0,5 (0,5–20,0)
Terapia konwencjonalna – nie bezpośrednie przestawienie (switch) na palopegteryparatyd – N=56	
Pacjenci stosujący wapń, n (%)	45 (81,8%)
Wapń, mediana (IQR), [mg/dobę]	1400 (975–2250)
Pacjenci stosujący kalcytriol, n (%)	30 (53,6%)
Kalcytriol, mediana (IQR), [µg/dobę]	0,5 (0,4–1,0)
Poprzednia terapia PTH przed bezpośrednim przestawieniem na patapegteryparatyd	
rhPTH (1-84), n (%)	35 (56,5%)
rhPTH (1-84), dawka, mediana (IQR)	75 (50–100)
Teryparatyd, n (%)	26 (41,9%)
Teryparatyd, dawka, mediana (IQR)	20 (20–40)
Abaloparatyd, n (%)	1 (1,6%)
Abaloparatyd, dawka, µg/d dobę	80

Tabela 67. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania PaTHway Japan [42].

Parametr/cecha		Palopegteryparatyd, N=13
Wiek, średnia (SD)		53,8 (12,4)
Wiek <50 lat, n (%)		5 (38,5%)
Wiek ≥50 lat, n (%)		8 (61,5%)
Płeć – kobiety, n (%)		9 (69,2%)
Status pomenopauzalny, n (%)		3 (33,3%)
BMI, średnia (SD)		26,9 (2,6)
Pochodzenie etniczne - japońskie, n (%)		13 (100%)
Etiologia niedoczynności przytarczyc, n (%)	**Idiopatyczna**	6 (46,2%)
	pourazowa/chirurgiczna szyi	5 (38,5%)
	genetyczna	2 (15,4%)
Czas trwania choroby, średnia (SD), lata		11,5 (13,8)
Czas trwania choroby, mediana (min–max), lata		3,0 (1–42)
Alfakalcydol (µg/d), mediana (min–max)		3,0 (1,0–4,0)

Parametr/cecha	Palopegteryparatyd, N=13
Kalcytriol (µg/d), mediana (min–max)	0,3 (0–1)
Wapń elementarny (mg/d), mediana (min–max)	3000 (1610–3000)
Skorygowane o albuminy stężenie wapnia, średnia (SD), mg/dl	8,7 (1,2)
Skorygowane stężenie wapnia, mediana (min–max), mg/dl	8,8 (6,9–11,9)
Stężenie 25(OH)D, średnia (SD), ng/ml	24,5 (4,8)
Stężenie 25(OH)D, mediana (min–max), ng/ml	22,6 (18–38)
Wydalanie wapnia w 24 godzinnej zbiórce moczu, średnia (SD), mg/d	170,8 (78,6)
Wydalanie wapnia w 24 godzinnej zbiórce moczu, mediana (min–max), mg/d	180,0 (10–320)
eGFR, średnia (SD), ml/min/1,73 m²	57,9 (13,8)
eGFR, mediana (min–max), ml/min/1,73 m²	56,0 (34,2–87,4)

eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Siggelkow i wsp. 2025 [45].

Cecha/parametr	Palopegteryparatyd, N=40
Etiologia niedoczynności przytarczyc	37 pooperacyjna; 3 dziedziczna
Ośrodki	Göttingen 22; Munich 8; Dresden 4; Augsburg 3; Würzburg 3
Płeć	37 kobiet (93%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 ± 14
Dawki rhPTH(1-84)	25, 50, 75, 100, >100 µg
Dawka rhPTH(1-84), średnia (SD)	64,7 ± 31 µg/d
Czas leczenia przed zmianą, średnia (SD)	4,3 ± 1,7 roku
Witamina D natywna, n (%)	37 (93%)
Kalcytriol, n (%)	8 (20%)
Alfakalcydol, n (%)	5 (12%)
Wapń stosowany stale, n (%)	13 (32%)
Wapń stosowany na żądanie, n (%)	23 (57%)
Magnez, n (%)	24 (60%)

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Siggelkow i wsp. 2025 [45] – parametry laboratoryjne.

Parametr	Zakres referencyjny	Średnia ± SD (zakres)
Stężenie wapnia skorygowanego mmol/L	2,15–2,5 mmol/L	2,17 ± 0,27 (1,51–2,77)

Parametr	Zakres referencyjny	Średnia ± SD (zakres)
Stężenie potasu mmol/L	0,8–1,6 mmol/L	1,22 ± 0,28 (0,68–1,84)
Produkt wapniowo-fosforanowy mmol2/L2	<4,4 mmol2/L2	2,70 ± 0,57 (1,29–3,79)
Stężenie magnezu mmol/L	0,66–1,07 mmol/L	0,75 ± 0,10 (0,49–0,92)
GFR mL/min	>60 mL/min	77,75 ± 17,90 (38–114)

14.5. WYNIKI I WNIOSKI Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA PALOPEGTERYPARATYDU

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z dodatkowych badań klinicznych o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie palopegteryparatydu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast podsumowanie analizy ww. badań zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 70. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Badanie Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]	
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, będące częścią Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Assess Program; EAP), dla palopegteryparatydu w USA, w populacji pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Dane rejestrowano w systemie elektronicznej bazy danych (EDC) od marca 2023 r. do października 2024 r. Rozpoczęcie i miareczkowanie palopegteryparatydu oraz jednoczesne stosowanie terapii konwencjonalnej przeprowadzono zgodnie z algorytmem określonym w protokole, opartym na stężeniu wapnia w surowicy. Pacjenci otrzymywali wstrzykiwacze z przyciskiem do podskórnego podawania przepisanych dawek palopegteryparatydu w zakresie 6–60 µg/dobę. Zalecana dawka początkowa wynosiła 18 µg/dobę, a następnie była zwiększana co 3 µg/dobę. Za dawkę podtrzymującą uznano dawkę umożliwiającą osiągnięcie normokalcemii bez stosowania terapii konwencjonalnej. Niezależność od terapii konwencjonalnej oznaczała brak przyjmowania kalcytriolu i przyjmowanie ≤600 mg/dobę pierwiastkowego wapnia. Spośród 135 dorosłych pacjentów objętych programem EAP, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę palopegteryparatydu, 123 wyraziło zgodę na udostępnienie swoich danych i zostało włączonych do analizy. W momencie odcięcia zbierania danych do analizy 96,7% pacjentów kontynuowało leczenie palopegteryparatydem. Większość pacjentów stanowiły kobiety (93,5%), w wieku poniżej 65 lat (82,1%), u których rozpoznano pooperacyjną niedoczynność przytarczyc (82,1%). Wcześniejsze stosowanie krótkotrwałej terapii PTH, w postaci wstrzyknięcia bolusowego lub pompy infuzyjnej, w dowolnym momencie przed rozpoczęciem leczenia palopegteryparatydem, odnotowano u 117 ze 123 pacjentów (95,1%). Najczęściej zgłaszanym wcześniejszym krótkotrwałym leczeniem PTH było przerywane rhPTH (1-84), stosowane przez 85 pacjentów (69,1%). Zaprzestanie krótkotrwałej terapii parathormonem (PTH) u pacjentów, którzy zmienili leczenie na palopegteryparatyd, odbywało się według uznania lekarza prowadzącego. Sześćdziesięciu dwóch pacjentów (50,4%) zostało sklasyfikowanych jako pacjenci ze zmianą bezpośrednią (tj. pacjenci ze zmianą krótkodziałającej terapii PTH przerwali leczenie ≤1 dzień przed rozpoczęciem leczenia palopegteryparatydem), a 61 pacjentów (49,6%) ze zmianą niebezpośrednią (tj. pacjenci ze zmianą krótkodziałającej terapii PTH przerwali leczenie ≥2 dni przed rozpoczęciem leczenia lub pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni). Pacjenci ze zmianą bezpośrednią mieli na ogół podobne dane demograficzne i charakterystykę kliniczną do pacjentów ze zmianą niebezpośrednią, chociaż występowały pewne różnice. Pacjenci ze zmianą bezpośrednią mieli nieco dłuższy czas trwania niedoczynności przytarczyc (mediana [IQR] 12,8 [8,0, 18,8] lat w porównaniu z 10,8 [6,9, 15,8] lat). Zgodnie z oczekiwaniami, wskaźnik początkowego stosowania preparatów wapnia był niższy wśród pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia niż u pacjentów z niebezpośrednią zmianą leczenia (odpowiednio 60,7% i 81,8%); u pacjentów przyjmujących wapń mediana dawki [IQR] była niższa w przypadku bezpośredniej zmiany leczenia niż w przypadku pacjentów z niebezpośrednią zmianą leczenia (odpowiednio 630 [500, 1200] mg/dobę i 1400 [975, 2250] mg/dobę). Podobnie, początkowe stosowanie i dawka kalcytriolu były niższe wśród pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia.	Analiza danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedoczynności przytarczyc palopegteryparatydem h potwierdza jego skuteczność i profil bezpieczeństwa oraz dostarcza informacji na temat wyników związanych z różnymi praktykami dotyczącymi zmiany leczenia z innych analogów PTH.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

Poprzednia terapia PTH

Spośród 62 pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia na palopegteryparatyd, 35 (56,5%) otrzymywało rhPTH (1-84), 26 (41,9%) otrzymywało teryparatyd, a 1 pacjent (1,6%) abaloparatyd. Ogółem 6 pacjentów bezpośrednio przeszło z terapii pompą infuzyjną, przy czym 2 pacjentów otrzymywało rhPTH (1-84), a 4 pacjentów otrzymywało teryparatyd za pomocą pompy infuzyjnej. W momencie włączenia do badania średnia wcześniejsza dawka rhPTH (1-84) dla pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia wynosiła 75,8 µg/dobę (n = 33), a średnia wcześniejsza dawka teryparatydu wynosiła 29,9 µg/dobę (n = 23); 5 pacjentów nie miało dostępnych danych dotyczących dawkowania w momencie włączenia do badania. Spośród 61 pacjentów z niebezpośrednią zmianą leczenia, 6 nie otrzymywało wcześniej terapii PTH. W grupie, w której zastosowano niebezpośrednią zmianę leczenia, 54,1% (33/61) pacjentów wcześniej przyjmowało rhPTH (1-84) w monoterapii, 13,1% (8/61) przyjmowało teryparatyd w monoterapii, 13,1% (8/61) w wywiadzie stosowało zarówno rhPTH (1-84), jak i teryparatyd w różnych punktach czasowych, a 9,8% (6/61) przyjmowało abaloparatyd.

Ekspozycja na palopegteryparatyd

Mediana czasu ekspozycji na palopegteryparatyd wyniosła 5,2 miesiąca (IQR 2,0, 18,8). Mediana dawki palopegteryparatydu wyniosła 18,0 µg/dobę (IQR 16,4, 21,0) w miesiącu 3 (n = 94). U pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi dawkowania palopegteryparatydu w miesiącu 12 (n = 18), mediana dawki wyniosła 21,0 µg/dobę (IQR 18,0, 33,0). Całkowita mediana (IQR) dawki palopegteryparatydu w ciągu 12 miesięcy wyniosła 18,6 (18,0, 22,1) µg/dobę u pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia (n = 62) i 18,0 (17,1, 20,5) µg/dobę u pacjentów z niebezpośrednią zmianą leczenia (n = 61). Nie było klinicznie istotnej różnicy w dawce palopegteryparatydu między dwiema grupami (tj. nie więcej niż jednokrotne zwiększenie dawki o 3 µg).

Tabela 71. Czas trwania ekspozycji na palopegteryparatyd i czas trwania terapii w programie rozszerzonego dostępu [43].

Zakres dni ekspozycji	Palopegteryparatyd, N=123
0–30	18 (14,6%)
>30–90	23 (18,7%)
>90–180	29 (23,6%)
>180–360	40 (32,5%)
>360	13 (10,6%)
Średni całkowity czas ekspozycji na PTH (średnia, SD; zakres)	5,8 (4,1; 0,9–16,1) miesięcy

SKUTECZNOŚĆ

Jednocześnie stosowane terapie konwencjonalne

Stosowanie terapii konwencjonalnej uległo znacznemu zmniejszeniu po rozpoczęciu leczenia palopegteryparatydem, przy czym największa redukcja wystąpiła w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia palopegteryparatydem.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

Większość pacjentów włączonych do programu EAP, którzy bezpośrednio przeszli z wcześniejszej terapii PTH krótkodziałającym, przeszła bezpośrednio na palopegteryparatyd, przerywając poprzednią terapię w ciągu 24 godzin od jej rozpoczęcia. W podgrupie pacjentów, w tym tych przechodzących z pompy infuzyjnej (n = 6), lekarz prowadzący rozpoczął leczenie palopegteryparatydem, jednocześnie z wcześniejszą terapią PTH.

Tabela 72. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasową terapię PTH bezpośrednio na palopegteryparatyd [43].

Punkt końcowy, n (%)	Palopegteryparatyd
Pacjenci przyjmujący kalcytriol i/lub terapeutyczne dawki wapnia na początku badania	29/56 (51,8%)
Niezależność od terapii konwencjonalnej – 3. miesiąc	41/51 (80,4%)
Niezależność od terapii konwencjonalnej – 12. miesiąc	11/11 (100%)
Niezależność od kalcytriolu – początek badania	36/56 (64,3%)
Niezależność od kalcytriolu – 3. miesiąc	47/51 (92,2%)
Niezależność od kalcytriolu – 12. miesiąc	11/11 (100%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – początek badania	38/56 (67,8%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – 3. miesiąc	43/52 (82,6%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – 12. miesiąc	11/11 (100%)

Spośród pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia, dla których dostępne były dane, 51,8% (29/56) przyjmowało kalcytriol i/lub terapeutyczne dawki wapnia w połączeniu z krótkotrwałym PTH na początku badania. W 3. miesiącu leczenia 80,4% (41/51) pacjentów uniezależniło się od terapii konwencjonalnej, a do 12. miesiąca wszyscy pacjenci (11/11) uniezależnili się od terapii konwencjonalnej. Odsetek pacjentów z bezpośrednią zmianą leczenia, którzy nie byli uzależnieni od kalcytriolu, wzrósł z 64,3% na początku badania (36/56) do 92,2% w 3. miesiącu (47/51) i wszystkich uczestników z dostępnymi danymi w 12. miesiącu badania (11/11). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto niezależność od terapeutycznych dawek pierwiastkowego wapnia (tj. przyjmowania ≤600 mg/dobę) wzrósł z 67,8% na początku badania (38/56) do 82,6% w 3. miesiącu (43/52), a do wszystkich uczestników, dla których dostępne były dane, do 12. miesiąca (11/11).

Tabela 73. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasową terapię PTH niebezpośrednio na palopegteryparatyd [43].

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski

Punkt końcowy, n (%)	Palopegteryparatyd
Niezależność od terapii konwencjonalnej – 3. miesiąc	36/48 (75,0%)
Niezależność od terapii konwencjonalnej – 12. miesiąc	4/6 (66,7%)
Niezależność od kalcytriolu – początek badania	26/56 (46,4%)
Niezależność od kalcytriolu – 3. miesiąc	44/48 (91,7%)
Niezależność od kalcytriolu – 12. miesiąc	5/6 (83,3%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – początek badania	19/55 (34,5%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – 3. miesiąc	38/49 (77,6%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia – 12. miesiąc	4/6 (66,7%)

W subpopulacji pacjentów niebezpośrednio przestawionych z poprzedniej terapii, w 3. miesiącu leczenia palopegteryparatydem 75,0% (36/48) pacjentów uzyskało niezależność od terapii konwencjonalnej, a do 12. miesiąca 66,7% (4/6) pacjentów uzyskało niezależność od terapii konwencjonalnej. Odsetek pacjentów z niebezpośrednią zmianą leczenia, których nie leczono kalcytriolem, wzrósł z 46,4% na początku badania (26/56) do 91,7% w 3. miesiącu (44/48), a prawie wszyscy uczestnicy, dla których dostępne były dane, w 12. miesiącu (5/6). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali niezależność od terapeutycznych dawek wapnia, wzrósł z 34,5% na początku badania (19/55) do 77,6% w 3. miesiącu (38/49), przy czym większość pacjentów, dla których dostępne były dane w 12. miesiącu, została zgłoszona jako pacjenci z uniezależnieniem (4/6).

Zmiana poziomu wapnia

Średnie stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się w zakresie referencyjnym (8,3–10,6 mg/dl) w każdym punkcie czasowym, ze średnią (SD) 8,8 mg/dl (0,6) w miesiącu 12. Pacjenci, u których dokonano bezpośredniej zmiany leczenia na palopegteryparatyd, utrzymywali normokalcemię przez 12 miesięcy leczenia, ze średnią (SD) 9,1 mg/dl (0,7) w miesiącu 3 (n = 50) i 9,1 mg/dl (0,6) w miesiącu 12 (n = 7). Podobnie, u pacjentów, u których dokonano niebezpośredniej zmiany leczenia, normokalcemia utrzymywała się przez 12 miesięcy leczenia; średnia (SD) wyniosła 9,3 mg/dl (0,9) w miesiącu 3 (n = 47) i 8,3 mg/dl (0,3) w miesiącu 12 (n = 5).

Tabela 74. Skuteczność kliniczna w subpopulacji pacjentów zmieniających dotychczasowej terapię PTH bezpośrednio i niebezpośrednio na palopegteryparatyd [43].

Subpopulacja	Punkt czasowy	Średnie stężenie wapnia (mg/dl) (SD)
Cała populacja	Miesiąc 12	8,8 (0,6)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski
Z bezpośrednią zmianą leczenia	Miesiąc 3	9,1 (0,7)	
Z bezpośrednią zmianą leczenia	Miesiąc 12	9,1 (0,6)	
Z niebezpośrednią zmianą leczenia	Miesiąc 3	9,3 (0,9)	
Z niebezpośrednią zmianą leczenia	Miesiąc 12	8,3 (0,3)	

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 75. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji wszystkich pacjentów z badania EAP [43].

Punkt końcowy*, n (%)	Palopegteryparatyd, N=123
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem niepożądany	56 (45,5%)
Zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji	7 (5,7%)
Zdarzenia niepożądane o 1 stopniu nasilenia	23 (18,7%)
Zdarzenia niepożądane o 2 stopniu nasilenia	23 (18,7%)
Zdarzenia niepożądane o 3 stopniu nasilenia	9 (7,3%)
Zdarzenia niepożądane o 4 stopniu nasilenia	0
Zdarzenia niepożądane o 5 stopniu nasilenia	0
Zdarzenia niepożądane związane z hiper- lub hipokalcemią wymagające hospitalizacji	4 (3,3%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia palopegteryparatydu	3 (2,4%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane u ≥5% pacjentów	
Hipokalcemia	16 (13,0%)
Hiperkalcemia	11 (8,9%)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Parestezje	9 (7,3%)	

* wg NCI CTCAE v5.0.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłoszono u 56 pacjentów (45,5%) do 12. miesiąca. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były hipokalcemia (13,0%), hiperkalcemia (8,9%) i parestezje (7,3%), występujące głównie w ciągu pierwszych 90 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość TEAE miała nasilenie 1. lub 2. stopnia (łagodne lub umiarkowane). TEAE stopnia 3. (ciężkie) zgłoszono u 9 pacjentów (7,3%), w tym hipokalcemię u 4 pacjentów (3 ciężkie zdarzenie niepożądane]), a także pojedyncze przypadki hipokaliemii, tężyczki, migreny, parestezji, bólu stawów, halucynacji, nadciśnienia tętniczego, *olithiasi*, niedoczynności tarczyc i reakcji anafilaktycznej. Nie zgłoszono żadnych TEAE stopnia 4. (zagrażających życiu) ani 5. (śmiertelnych). U 7 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) prowadzące do hospitalizacji, w tym hipokalcemię (n = 3), niedoczynność tarczycy (n = 1), kamicę moczowodową (n = 1), nadciśnienie tętnicze (n = 1) i reakcję anafilaktyczną (n = 1). U jednego pacjenta wystąpiła reakcja anafilaktyczna, która rozpoczęła się 2 dni po rozpoczęciu leczenia palopegteryparatydem i ustąpiła bez następstw po jego odstawieniu. Spośród pozostałych 6 pacjentów, 4 nie zmieniło dawki palopegteryparatydu, a u 2 z hipokalcemią wystąpiła odpowiedź na miareczkowanie dawki. Trzech pacjentów (2,4%) przerwało stosowanie palopegteryparatydu z powodu działań niepożądanych (pobudzenie [n = 1], reakcja anafilaktyczna [n = 1, opisana powyżej] i ból kości [n = 1]). Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu wycofania zgody z przyczyn osobistych. Nie odnotowano żadnych złamań związanych z leczeniem. Żaden pacjent nie przerwał stosowania palopegteryparatydu z powodu braku skuteczności.

PaTHway Japan [42]	
Badanie III fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, przeprowadzone w populacji dorosłych, japońskich pacjentów (N=13) z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (trwającą co najmniej 26 tygodni), leczonych preparatami wapnia. Palopegteryparatyd podawany był podskórnie raz dziennie w początkowej dawce 18 µg/dobę, a dawka była indywidualnie zwiększana o 3 µg/d, aż do osiągnięcia dawki optymalnej. W okresie badań przesiewowych i optymalizacji trwającym około 4 tygodnie konwencjonalna terapia, obejmująca aktywną witaminę D i pierwiastkowy wapń, była dostosowywana w celu osiągnięcia stężenia wapnia w surowicy w granicach normy lub nieznacznie poniżej (tj. stężenie wapnia w surowicy po uwzględnieniu albumin wynosiło 7,8–10,6 mg/dl [1,95–2,64 mmol/l], a stężenie wapnia w surowicy zjonizowanego wynosiło 4,40–5,29 mg/dl [1,10–1,32 mmol/l]). Badanie obejmowało 26-tygodniowy okres oceny skuteczności oraz okres przedłużony do 182. tygodnia. Żaden pacjent nie przerwał udziału w 26-tygodniowym okresie oceny skuteczności, natomiast do fazy przedłużonej, jeden pacjent nie przeszedł do fazy przedłużonej decyzją badacza. We włączonej populacji pacjentów, mediana czasu trwania niedoczynności przytarczyc wynosiła 3 lata (zakres 1–42). Średnie stężenie wapnia w surowicy skorygowane o albuminy oraz stężenie wapnia w moczu w dobowej zbiórce mieściły się w zakresie referencyjnym na początku badania. Początkowa dawka palopegteryparatydu (18 µg/dobę) wzrosła do mediany (zakresu) 21,0 (15–24) µg/dobę w 2. tygodniu, a następnie utrzymywała się na względnie stabilnym poziomie do 26. tygodnia (21,0 [12–30] µg/dobę) i 52. tygodnia (22,5 [12–33] µg/dobę). Mediana przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zdefiniowana jako całkowita liczba rzeczywistych dawek palopegteryparatydu podzielona przez całkowitą liczbę planowanych dawek wyrażona jako procent, wyniosła 99,5% (zakres 94–100%). Wszyscy uczestnicy osiągnęli >90% przestrzegania zaleceń od początku badania do 52. tygodnia. **SKUTECZNOŚĆ**	Ocena efektywności palopegterytaratydu w populacji pacjentów japońskich jest zbieżna z oceną w badaniu RCT PaTHway i wskazuje na skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa leku.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

Tabela 76. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – główny punkt końcowy i jego składowe [42].

Parametr	Tydzień 26	Tydzień 52
Liczba uczestników z kompletem danych	13	12
Odsetek odpowiedzi na leczenie (95% CI) – główny punkt końcowy	92% (64,0–99,8)	92% (61,5–99,8)
Składowe głównego punktu końcowego		
Stężenie wapnia w normie (8,3–10,6 mg/dL)	12 (92%)	11 (92%)
Niezależność od aktywnej witaminy D	13 (100%)	12 (100%)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia (≤600 mg/dobę)	13 (100%)	12 (100%)

Po 26 tygodniach leczenia palopegteryparatydem 92% (12/13) uczestników osiągnęło główny, złożony punkt końcowy, jakim była normokalcemia, z możliwością uniezależnienia się od terapii konwencjonalnej. Badacz zdecydował o niekontynuowaniu badania w przypadku jednego uczestnika. Spośród uczestników, którzy rozpoczęli udział w okresie przedłużonym, 92% (11/12) osiągnęło główny punkt końcowy w 52. tygodniu. Wszystkich 13 uczestników przyjmowało aktywną witaminę D na początku badania (średnia [SD] dawka, 2,6 [0,9] µg/d) zgodnie z kryteriami włączenia do badania, a 100% z nich zaprzestało przyjmowania aktywnej witaminy D do 10. Tygodnia badania. Niezależność od aktywnej witaminy D utrzymywała się do 52. tygodnia badania.

Tylko 3 z 13 uczestników przyjmowało wapń elementarny na początku badania (3000 mg/dobę, n = 2; 1610 mg/dobę, n = 1). Średnia dawka wapnia zmniejszała się od 2. do 16. tygodnia i utrzymywała się na poziomie ≤25 mg/dobę. Dawki wapnia ≤600 mg/dobę uznawano za suplementy diety, a nie leczenie terapeutyczne. Zatem 100% uczestników uniezależniło się od terapeutycznych dawek wapnia do 16. tygodnia, a niezależność ta utrzymywała się do 52. tygodnia. Średnie (SD) dzienne obciążenie tabletkami zmniejszyło się z 3,8 (1,59) na początku badania do 0,1 (0,28) w 26. tygodniu i 0,1 (0,29) w 52. tygodniu.

Średnie (SD) stężenie wapnia w surowicy skorygowane o albuminę mieściło się w zakresie referencyjnym na początku badania (8,7 [1,2] mg/dl) i utrzymywało się na tym poziomie podczas wszystkich wizyt po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu szczytu podczas początkowego miareczkowania (tydzień 2, 9,7 [1,0]), średnie (SD) stężenie wapnia w surowicy wynosiło 9,0 (0,4) mg/dl w tygodniu 26 i 9,0 (0,7) mg/dl w tygodniu 52. Średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy było nieznacznie powyżej zakresu referencyjnego (2,5–4,5 mg/dl) na początku badania (4,6 [0,8] mg/dl), szybko spadło do poziomu minimalnego w tygodniu 2 (3,1 [0,7] mg/dl) i utrzymywało się poniżej poziomu wyjściowego i w zakresie referencyjnym do tygodnia 26 (3,6 [0,6] mg/dl) i tygodnia 52 (3,7 [0,6] mg/dl). Średnie stężenie iloczynu wapnia i fosforanów w surowicy oraz średnie stężenie magnezu w surowicy mieściły się w zakresach referencyjnych na początku badania i utrzymywały się w tych zakresach do 52. tygodnia.
Leczenie palopegteryparatydem wiązało się z poprawą średniego eGFR w każdym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia.

Wyniki w podskali SF-36 mieściły się w zakresie referencyjnym (w oparciu o zachodnie standardy) na początku badania i pozostały stabilne do 52. tygodnia terapii. Średnie wyjściowe (SD) objawy niedoczynności przytarczyc, ogólne, fizyczne i poznawcze, oceniane przez lekarza za pomocą CGI-S, wynosiły

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

odpowiednio 46,2 (17,1), 38,5 (20,8) i 24,6 (18,5). Średnie wyniki w zakresie objawów ogólnych, fizycznych i poznawczych uległy poprawie do 10. tygodnia (pierwszy punkt czasowy leczenia). Poprawa we wszystkich 3 wynikach utrzymywała się do 26. i 52. tygodnia terapii.

Tabela 77. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – parametry biochemiczne i związane z funkcja nerek [42].

Parametr, średnia (SD)	Wartość wyjściowa (N=13)	26 tydzień terapii (N=13)	52 tydzień terapii (N=12)
Wapń skorygowany o albuminy (mg/dL)	8,7 (1,2)	9,0 (0,4)	9,0 (0,7)
Fosforany (mg/dL)	4,6 (0,8)	3,6 (0,6)	3,7 (0,6)
Iloczyn wapniowo-fosforanowy (mg^2/dL^2)	39,9 (9,3)	32,5 (5,5)	33,0 (5,5)
Magnez (mg/dL)	1,8 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Średnie eGFR (mL/min/1.73 m^2)	57,9 (13,8)	64,1 (14,4)	66,4 (20,3)
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej (mL/min/1,73 m^2)	-	+6,2 (13,3)	+9,2 (17,4)
Pacjenci z poprawą eGFR ≥5 mL/min/1,73 m^2 względem wartości wyjściowych, %	-	46,2%	53,8%

Zgodnie z oczekiwaniami u osób z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, średnie masy kostne (BTM) na początku badania mieściły się w dolnych granicach normy, a gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) była na ogół powyżej normy dla osób w tym samym wieku i tej samej płci. Średnia (SD) wartość P1NP (marker tworzenia kości) wynosiła 37,5 (12,7) ng/ml na początku badania, wzrosła do 74,1 (30,4) ng/ml w 26. tygodniu, a następnie pozostała stabilna, ze średnią (SD) 68,5 (23,4) ng/ml w 52. tygodniu. Średnia (SD) wartość CTx (marker resorpcji kości) wynosiła 175,7 (97,6) ng/l na początku badania, osiągnęła szczyt w 12. tygodniu, a następnie wykazywała tendencję spadkową w kierunku norm odpowiadających wiekowi i płci, ze średnią (SD) 680,3 (229,0) ng/l w 26. tygodniu i 481,6 (213,9) ng/l w 52. tygodniu. Średnie wyniki T i Z dla kręgosłupa lędźwiowego i całego stawu biodrowego oraz stawu biodrowego/szyjki kości udowej zmierzała w kierunku wartości referencyjnych po leczeniu palopegteryparatydem. Średnia BMD dla dystalnego obszaru 1/3 przedramienia/kości promieniowej była nieznacznie poniżej norm dla wieku i płci na początku badania i była stabilna do 52. tygodnia. Wyniki T- i Z-score określone na podstawie danych referencyjnych rasy kaukaskiej i japońskiej wykazywały podobne wzorce. Zgodnie ze zmianami w wynikach T- i Z-score BMD, zaobserwowano niewielki spadek TBS. Średnia (SD) TBS była prawidłowa na początku badania (1,46 [0,09]), zmniejszyła się do 1,42 (0,07) w 26. tygodniu i utrzymywała się w zakresie normy w 52. tygodniu (1,40 [0,07]).

Tabela 78. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – parametry związane z obrotem kostnym [42].

Lokalizacja / Parametr, średnia (SD)	Wartość wyjściowa (N=13)	26 tydzień terapii (N=13)	26 tydzień terapii (N=12)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa				Wnioski
Kręgosłup (L1-L4)				
BMD (g/cm²) – L1–L4	1,26 (0,23)	1,19 (0,21)	1,18 (0,22)	
T-score – populacja kaukaska	1,59 (1,94)	1,02 (1,86)	0,90 (1,95)	
T-score – populacja japońska	2,03 (1,79)	1,50 (1,72)	1,38 (1,80)	
Z-score – populacja kaukaska	2,20 (1,71)	1,66 (1,65)	1,63 (1,70)	
Z-score – populacja japońska	2,78 (1,86)	2,29 (1,81)	2,29 (1,89)	
Szyjka/głowa kości udowej				
BMD (g/cm²) – szyjka kości udowej	0,91 (0,14)	0,86 (0,13)	0,82 (0,12)	
T-score – populacja kaukaska	-0,11 (1,13)	-0,49 (1,01)	-0,76 (1,01)	
T-score – populacja japońska	0,51 (1,24)	0,09 (1,10)	-0,20 (1,10)	
Z-score – populacja kaukaska	0,80 (1,12)	0,44 (1,00)	0,21 (1,01)	
Z-score – populacja japońska	1,30 (1,22)	0,90 (1,08)	0,67 (1,10)	
Cały bszar biodra				
BMD (g/cm²) – cały obszar biodra	0,99 (0,14)	0,95 (0,15)	0,92 (0,13)	
T-score – populacja kaukaska	0,01 (1,06)	-0,29 (1,07)	-0,52 (0,97)	
T-score – populacja japońska	0,69 (1,17)	0,37 (1,18)	0,12 (1,08)	
Z-score – populacja kaukaska	0,59 (0,95)	0,31 (0,94)	0,12 (0,84)	
Z-score – populacja japońska	1,37 (1,01)	1,08 (0,98)	0,89 (0,85)	
Przedramię/1/3 kości promieniowej dalszej				
BMD (g/cm²) – przedramię (1/3)	0,71 (0,09)	0,71 (0,09)	0,71 (0,09)	
T-score – populacja kaukaska	-1,02 (1,12)	-1,03 (1,10)	-1,02 (1,20)	
Z-score – populacja kaukaska	-0,24 (0,97)	-0,22 (0,96)	-0,14 (1,01)	
TBS – odcinek lędźwiowy kręgosłupa	1,46 (0,09)	1,41 (0,07)	1,40 (0,07)	

BMD – bone mineral density, gęstość mineralna kości; T-score – porównanie BMD pacjenta do średniej wartości zdrowej osoby dorosłej (ok. 30 lat); Z-score – porównanie BMD pacjenta do średniej wartości osób w tym samym wieku i tej samej płci; TBS – trabecular bone score, wskaźnik mikroarchitektury beleczkowej kości; Zakresy referencyjne: T-score: -1,0 do -2,5 oznacza osteopenię; ≤ -2,5 oznacza osteoporozę; TBS: ≥1,35 norma; 1,20–1,35 częściowe pogorszenie; ≤1,20 pogorszenie.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 79. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji japońskich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc po 52 tygodniach terapii [42].

Punkt końcowy, n (%)	Palopegteryparatyd, N = 13
TEAE – ogółem	10 (76.9%)
• Stopień 1	5 (38.5%)
• Stopień 2	5 (38.5%)
TEAE zgłaszane przez >1 uczestnika	
• Nieżyt nosa	3 (23.1%)
• Hipotonia ortostatyczna	3 (23.1%)
• Wysypka	3 (23.1%)
• COVID-19	2 (15.4%)
• Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (15.4%)
Ciężkie TEAE	2 (15.4%)
TEAE związane z leczeniem	4 (30.8%)
• Hiperkalcemia	1 (7.7%)
• Hiperkalciuria	1 (7.7%)
• Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (7.7%)
• Błąd w podaniu leku	1 (7.7%)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	0

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Hipotonia ortostatyczna wystąpiła u 3 uczestników (dni 31, 114, 365); wszystkie były stopnia 1 i nie były związane z leczeniem. Ciężkie TEAE obejmowały: zapalenie stawu biodrowego wymagające operacji oraz nawrót raka tarczycy wymagający leczenia chirurgicznego. Wszystkie TEAE związane z leczeniem były Stopnia 1. Błąd w podaniu leku: uczestnik samodzielnie podał lek w sposób nieprawidłowy; bez konsekwencji klinicznych.

W 52. tygodniu u 10 z 13 (76,9%) uczestników wystąpiło ≥1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). W okresie przedłużenia badania mniej uczestników doświadczyło TEAE niż w okresie oceny skuteczności. Wszystkie TEAE miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia palopegteryparatydem, wycofania się z badania ani zgonu. TEAE zgłoszone u >1 uczestnika obejmowały zapalenie nosogardła, niedociśnienie ortostatyczne, wysypkę, COVID-19 i rumień w miejscu wstrzyknięcia. U dwóch uczestników wystąpiły ciężkie działania niepożądane (choroba zwyrodnieniowa stawów i nawrót raka tarczycy), z których żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem badanym. U czterech uczestników wystąpiło TEAE uważane za związane z palopegteryparatydem (rumień w miejscu wstrzyknięcia, błąd w leczeniu, hiperkalciuria, hiperkalcemia). Wszystkie związane z

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
leczeniem działania niepożądane (TEAE) miały stopień nasilenia 1. Związane z leczeniem działanie niepożądane w postaci hiperkalciurii wystąpiło podczas miareczkowania, gdy uczestnik przyjmował aktywną witaminę D i ustąpiło po zaprzestaniu jej przyjmowania. Związane z leczeniem działanie niepożądane w postaci hiperkalcemii zgłoszono w 9. dniu okresu miareczkowania, gdy uczestnik nadal przyjmował aktywną witaminę D. Na początku hiperkalcemii zmniejszono dawkę aktywnej witaminy D. Dawkę palopegteryparatydu zmniejszono około tydzień później, a zdarzenie ustąpiło bez konieczności wizyty na oddziale ratunkowym/oddziale intensywnej opieki medycznej ani hospitalizacji. Na początku badania u dwóch uczestników stężenie wapnia w moczu w ciągu doby przekraczało górną granicę normy (GGN; 250 mg/d), a średnie (SD) stężenie wapnia w moczu w ciągu doby wynosiło 170,8 (78,6) mg/dobę. Do 26. tygodnia stężenie wapnia w moczu w ciągu doby było niższe od GGN u wszystkich 13 uczestników (średnia [SD]: 129,2 [51,4] mg/dobę) i utrzymywało się na tym poziomie do 52. tygodnia (średnia [SD]: 114,2 [45,6] mg/dobę). Średni stosunek wapnia do kreatyniny w ciągu doby wykazywał podobne tendencje. U żadnego z uczestników nie wykryto przeciwciał przeciwko PTH na początku badania ani w żadnym momencie do 52. tygodnia. Przeciwciała przeciwko palopegteryparatydowi i PEG nie zostały wykryte na początku badania. Po rozpoczęciu leczenia, u jednego uczestnika stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciw palopegteryparatydowi i PEG, bez wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo. Do 52. tygodnia badania nie wykryto przeciwciał neutralizujących PTH.	
Badanie Siggelkow i wsp. 2025 [45]	
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne, którego celem była ocena efektywności zmiany terapii z rhPTH1-84 na palopegteryparatyd, w populacji pacjentów (N=40). z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, nieodpowiednio kontrolowaną przy pomocy terapii konwencjonalnej. Ostatnią dawkę rhPTH 1-84 podano dzień przed rozpoczęciem terapii palopegteryparatydem. Średnia poprzednia dawka rhPTH1-84 wynosiła 64,7 ± 31 µg na dobę. Czas trwania wcześniejszego leczenia wynosił 4,3 ± 1,7 roku. 93% (n = 37) pacjentów przyjmowało również natywne suplementy witaminy D jako lek skojarzony, 20% (n = 8) kalcytriol i 12% (n = 5) alfakalcydol jako aktywny lek zawierający witaminę D. Wapń był częścią codziennego schematu leczenia u 32% pacjentów (n = 13), podczas gdy 57% (n = 23) stosowało go tylko w razie potrzeby. Magnez był włączony do standardowego schematu leczenia u 60% pacjentów (n = 24). Zalecana dawka początkowa palopegteryparatydu wynosiła 18 µg/dobę; możliwe było dostosowywanie dawki co tydzień. Pacjenci byli obserwowani do 4 tygodni po zmianie terapii, a żaden z uczestników w tym czasie nie przerwał trwale leczenia. **SKUTECZNOŚĆ** W momencie zmiany terapii na palopegteryparatyd wszyscy pacjenci początkowo otrzymywali zalecaną przez producenta dawkę 18 µg tego leku na dobę. W pierwszym miesiącu dawki dostosowywano co tydzień o 3 µg dla każdego pacjenta, co pozwoliło na osiągnięcie średniej dawki 18,5 ± 4,6 µg na dobę po 1 miesiącu. U 4 pacjentów można było przerwać jednoczesne stosowanie aktywnej witaminy D, a u 10 pacjentów – codzienne lub doraźne podawanie wapnia po 1 miesiącu stosowania palopegteryparatydu. Wcześniej zastosowana dawka rhPTH1-84 korelowała istotnie z dostosowaną dawką palopegteryparatydu (r = 0,4; P = 0,01). Większość pacjentów (73%; 9 z 12) wymagała zwiększenia dawki palopegteryparatydu, jeśli ostateczna dawka rhPTH1-84 wynosiła 100 µg (lub więcej). Jeśli ostateczna dawka rhPTH1-84 mieściła się w dolnym zakresie (50 µg lub mniej), dawkę palopegteryparatydu należało zmniejszyć u 65% pacjentów (13 z 20). Stosując regresję liniową, wykazano istotną, ale słabą zależność liniową między dawkami rhPTH1-84 a palopegteryparatydu (r2 = 0,16, P = 0,01 i r2 = 0,22, P < 0,01), co wskazuje, że dawka rhPTH1-84 wyższa o 25 µg przed zmianą leczenia skutkowałaby dawką palopegteryparatydu wyższą o 1,5 µg po 1 miesiącu leczenia u 16% pacjentów (r2 = 0,16). Wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, długość leczenia rhPTH1-84, wyjściowe wartości poziomu wapnia, czynność nerek w oparciu o wskaźnik filtracji kłębuszkowej, czas trwania leczenia niedoczynności przytarczyc ani jednoczesne stosowanie leków w analizie regresji wielokrotnej nie miały wpływu na ostateczną dawkę palopegteryparatydu.	Badanie wykazało, że zmiana terapii rhPTH(1-84) na palopegteryparatyd jest skuteczne i bezpieczne, a większość pacjentów osiąga stabilizację stężenia wapnia po indywidualnej modyfikacji dawki w pierwszych czterech tygodniach terapii. Dodatkowo dawka wymaganego palopegteryparatydu korelowała z wcześniejszą dawką rhPTH(1-84), co pozwala na bardziej precyzyjne dostosowanie leczenia u poszczególnych chorych.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Jednoczesne stosowane leczenie na początku badania nie korelowało z dawkami rhPTH1-84, ale różniło się liczbowo u pacjentów z niższymi dawkami rhPTH1-84 na początku badania i mniej aktywnym metabolitem witaminy D (24% vs. 37%, P = 0,058). U pacjentów leczonych wcześniej rhPTH1-84 odnotowano istotnie mniej jednoczesnego leczenia po 4 tygodniach. Łącznie u 17 pacjentów (43%) zmniejszono dawkę równoczesnego leczenia, u 21 pacjentów nie zmieniło się ono, a u 2 pacjentów zwiększono dawkę leku. U dziesięciu pacjentów z wyższymi dawkami rhPTH1-84 na początku badania (82,8 ± 33 µg/dobę) stwierdzono hipokalcemię; u 14 pacjentów z niższymi dawkami na początku badania wartości wapnia wskazywały na hiperkalcemię, a niższe dawki palopegteryparatydu po 1 miesiącu. Normokalcemię obserwowano u 15 pacjentów, u których średnie dawki rhPTH1-84 na początku badania wynosiły 64 µg. Wysoki odsetek pacjentów z hiperkalcemią był bardzo zaskakujący; w analizie leczenia skojarzonego 57% tych pacjentów przyjmowało wapń na żądanie. Spośród pacjentów z hipokalcemią w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, 30% otrzymywało wapń na żądanie i aktywną witaminę D3, a 30% wyłącznie wapń na żądanie jako leczenie skojarzone. Wartości poziomu wapnia mieściły się w granicach normy (2,15-2,5 mmol/l) w okresie 1 miesiąca u 15 pacjentów (38%). Chociaż wapń mieścił się w zakresie normy, w niektórych przypadkach dawki palopegteryparatydu były nadal dostosowywane. Dawkę zwiększano (n = 47%; n = 7) lub zmniejszano (13%; n = 2) w zależności od objawów lub potrzeby dodatkowego stosowania wapnia na żądanie. Wysokie wartości wapnia w surowicy (>2,5 mmol/l) odnotowano u 13 pacjentów. Dotyczyło to głównie pacjentów leczonych wcześniej dawkami rhPTH1-84 mniejszymi niż 60 µg/dobę (77%; n = 10). Po hiperkalcemii zmniejszono dawkę palopagteryparatydu, aktywnej witaminy D lub zmniejszono suplementację wapnia lub wapnia na żądanie. Hipokalcemię (<2,15 mmol/l, n = 10) obserwowano głównie u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali wysokie dawki rhPTH1-84 (67% otrzymywało dawki wyższe niż 90 µg rhPTH1-84 przed zmianą). U tych pacjentów zwiększono dawkę palopegteryparatydu. Powodem modyfikacji dawki były: ciągła zmiana leczenia konwencjonalnego na coraz większe dawki palopegteryparatydu, wartości wapnia w surowicy wykraczające poza normę (2,15–2,5 mmol/l) (n = 25; 62%) lub działania niepożądane wynikające ze zmiany na palopegteryparatyd. Objawy prowadzące do zmiany dawki to ból głowy, po którym następowało tymczasowe zmniejszenie dawki, lub drętwienie lub mrowienie pomimo normokalcemii, co skutkowało wzrostem stężenia palopagteryparatydu. Dane wskazują, że u 56% pacjentów przyjmujących dawki rhPTH1-84 niższe niż 50 µg i u 45% pacjentów przyjmujących dawki 50 µg wystąpiła hiperkalcemia w ciągu pierwszych 4 tygodni. Ponadto u 50% pacjentów przyjmujących dawki 100 µg wystąpiła hipokalcemia w pierwszym miesiącu. Stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się w granicach normy u 38% pacjentów w pierwszym miesiącu. Hiperkalcemia rozwinęła się u 32% pacjentów, a hipokalcemia u 25%. **Tabela 80. Leki stosowane na początku badania i po 1 miesiącu leczenia palopegteryparatydem w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [45].**	

Parametr	Wyjściowo (n*) Średnia ± SD	Wyjściowo (n+) Średnia ± SD	Po 1 mies. (n*) Średnia ± SD	Po 1 mies. (n+) Średnia ± SD
Dawka PTH, µg/dobę	rhPTH1-84 64,7 ± 31,0 (40)		palopegteryparatyd 18,5 ± 4,6 (40)	
Wit, D natywna IU/dobę	2309 ± 1158 (37)	2186 ± 1224 (40)	2271 ± 1214 (37)	2101 ± 1314 (40)
Kalcytriol µg/dobę	0,34 ± 0,13 (8)	0,08 ± 0,16 (40)	0,36 ± 0,13 (7)	0,06 ± 0,15 (40)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa					Wnioski
Alfakalcydol µg/dobę	0,95 ± 0,91 (5)	0,12 ± 0,43 (40)	1,75 ± 1,10 (2)	0,09 ± 0,42 (40)	
Wapń mg/dobę	617 ± 332 (13)	472 ± 394 (17)	702 ± 389 (8)	255 ± 412 (22)	
Wapń na żądanie	Zmienne (23)		Zmienne (18)		
Magnez mg/dobę	484 ± 348 (24)	323 ± 365 (36)	468 ± 347 (24)	312 ± 359 (36)	
Magnez na żądanie	Zmienne (4)		Zmienne (4)		

n*: wartości dla pacjentów stosujących dany lek w schemacie stałym,
n+*: wartości dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stosowania leku.

Tabela 81. Poziom wapnia początku badania i po 1 miesiącu leczenia palopegteryparatydem w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, w zależności od wcześniej stosowanej dawki rhPTH1-84 [45].

Poziom wapnia	Na początku n (%)	Podczas zmiany leczenia na palopegteryparatyd, n (%)	Pacjenci stosujący wyjściowo różne dawki rhPTH1-84, n (%)			
			<50 µg	50 µg	75 µg	100 µg
Normokalcemia (2,15–2,5 mmol/L)	18 (45%)	15 (38%)	9 (100%)	11 (100%)	8 (100%)	12 (100%)
Hipokalcemia (<2,15 mmol/L)	18 (45%)	10 (25%)	3 (33%)	4 (36%)	4 (50%)	4 (33%)
Hiperkalcemia (>2,5 mmol/L)	4 (10%)	14 (35%)	5 (56%)	5 (45%)	3 (38%)	1 (8%)

*Hipokalcemia była diagnozowana przy poziomach wapnia poniżej 2,15 mmol/L.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Podczas zmiany leczenia, pacjenci byli proszeni o dokumentowanie wszelkich nowych objawów lub zdarzeń niepożądanych. U 34 pacjentów takie objawy zostały udokumentowane. Objawy hipokalcemii, takie jak drętwienie i mrowienie, zgłosiło 24% (n = 8), a reakcje w miejscu wstrzyknięcia 15% (n = 5). Spośród 34 pacjentów, 38% (n = 13) zgłosiło ból głowy, 29% (n = 10) skurcze mięśni, 9% (n = 3) bóle stawów, 21% (n = 7) zawroty głowy, 15% inne objawy żołądkowo-jelitowe (n = 5), 21% (n = 7) kołatanie serca i 24% (n = 8) zaburzenia snu lub zmęczenie. U 12% (n = 4) wśród skarg znalazły się pocenie się, nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi, wypadanie włosów, drżenie lub zmiany widzenia. Spośród 34 pacjentów, 29% (n = 10) nie zgłosiło żadnych zdarzeń niepożądanych. Porównano różne parametry u pacjentów z objawami i bez objawów i nie stwierdzono różnic w dawce rhPTH1-84, równoczesnym leczeniu wapniem lub kalcytriolem/alfakalcydolem ani w stężeniach wapnia w surowicy. Jeden pacjent, który zgłosił zdarzenia niepożądane, takie jak zawroty głowy, kołatanie serca, nudności i miejscowa reakcja w miejscu wstrzyknięcia, został zbadany przez lekarza prowadzącego. Leczenie palopegteryparatydem zostało następnie przerwane na 4 dni, a następnie wznowione, co spowodowało złagodzenie objawów. Pacjenci zgłaszali również trudności w odróżnianiu zdarzeń niepożądanych od długotrwałych objawów niedoczynności przytrczyc.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Tabela 82. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc – po 4 tygodniach terapii [45].	

Objaw, n (%)	Palopegteryparatyd, N=40
Drętwienie, mrowienie (hipokalcemia)	8 (24%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (15%)
Ból głowy	13 (38%)
Skurcze mięśni	10 (29%)
Bóle stawów	3 (9%)
Zawroty głowy	7 (21%)
Objawy żołądkowo-jelitowe	5 (15%)
Kołatanie serca	7 (21%)
Zaburzenia snu / zmęczenie	8 (24%)
Pocenie się	4 (12%)
Nadciśnienie / wzrost ciśnienia	4 (12%)
Wypadanie włosów	4 (12%)
Drżenie	4 (12%)
Zaburzenia widzenia	4 (12%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; GGN – górna granica normy; PTH – parathormon.

14.6. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov i https://www.clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono trzy badania w toku [57], [58] i [59] dotyczące zastosowania palopegteryparatydu w rozpatrywanej populacji pacjentów. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Yorvipath® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 83. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w populacji pacjentów z niewydolnością przytarczyc.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[57]	Identyfikator badania: NCT05387070 Oficjalny tytuł badania: *PaTHway CHINA TRIAL: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, With an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults With Hypoparathyroidism* Sponsor badania: *Visen Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.*	Badanie interwencyjne, randomizowane, III fazy, podwójnie zamaskowane, prowadzone w Chinach Planowany okres leczenia/obserwacji: 26 tygodni, faza przedłużona trwająca do 156 tygodni Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600	Badanie w toku	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, - pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, dawki stabilne przez 5 tygodni przed włączeniem do badania, - osiągnięcie przed włączeniem do badania stężenia w surowicy: 25(OH) witaminy D: 10-100 ng/ml (25-250 nmol/l), magnezu ≥1,3 mg/dl (0,53 mmol/l), wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy 7,8- 10,6 mg/dl (1,95-2,64 mmol/l), - wydalanie wapnia z moczem ≥125 mg/24 godz.,	76	Palopegteryparatyd (w dawce wyjściowej 18 µg/ dobę) lub placebo (początkowo dodane do terapii konwencjonalnej) podawane w zindywidualizowanej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	Lipiec 2021- grudzień 2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
		mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem. - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36.		-eGFR ≥30 ml/min/1,73 m², -wskaźnik masy ciała 17 - 40 kg/m². <u>Kryteria wykluczenia:</u> - upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc), -jakakolwiek choroba, która może wpływać na homeostazę wapnia lub poziomy PTH (np. nadczynność przytarczyc, choroba Pageta, poważna hipomagnezemia, cukrzyca typu 1 lub niewłaściwie kontrolowana cukrzyca typu 2, poważna i przewlekła choroba wątroby lub nerek, Zespół Cushinga, szpiczak mnogi, aktywne zapalenie trzustki, niedożywienie, krzywica, długotrwałe unieruchomienie w ostatnim czasie, aktywny nowotwór złośliwy (inny niż dobrze zróżnicowany rak tarczycy niskiego ryzyka lub nieczerniakowy rak skóry) aktywna nadczynność przytarczyc rak przytarczyc w ciągu 5 lat przed badaniem, akromegalia lub mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza, -wysokie ryzyko raka tarczycy w najbliższych 2 latach, - stosowanie diuretyków pętlowych leków wiążących fosforany, digoksyny, litu, metotreksatu, biotyny >30 µg/d i ogólnoustrojowych kortykosteroidów (innych niż jako terapia zastępcza), - stosowanie diuretyków tiazydowych w ciągu 4 tygodni przed 24-godzinną zbiórką moczu przed wizytą 1., - stosowanie analogów PTH w ciągu 4 tygodni przed badaniem,			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				- stosowanie innych leków wpływających na metabolizm wapnia i kości w ciągu 12 tygodni przed badaniem lub leczenia stosowanego w terapii osteoporozy o którym wiadomo, że wpływa na metabolizm wapnia i kości (np. bisfosfoniany) w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym.			
[58]	Identyfikator badania: NCT07299838 (PaTHreal) Oficjalny tytuł badania: Real-World Data for Effectiveness and Safety of Palopegteriparatide in Patients With Chronic Hypoparathyroidism in Greece. Sponsor badania: National and Kapodistrian University of Athens.	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, prospektywne Planowany okres leczenia/obserwacji: Do 14 miesięcy. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - czas do uzyskania niezależności od stosowania aktywnej witaminy D i suplementacji doustnymi preparatami wapnia; - zmiany w poziomach wapnia skorygowanych o albuminę, fosforanów, poziomu wapnia wydalenego w 24-godzinnej zbiórce moczu, poziomów magnezu.	Zakończone	Kryteria włączenia: - dorośli pacjenci (≥18 lat) z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej niedoczynności przytarczyc trwającej co najmniej 12 miesięcy, którzy rozpoczęli leczenie palopegteryparatydem. Kryteria wykluczenia: - przejściowa pooperacyjna niedoczynno9ść przytarczyc; - ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); - aktywna choroba nowotworowa; - osoby z upośledzoną reakcją na prathormon (pseudoniedoczynność przytarczyc) lub jakakolwiek choroba, która może wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę fosforanów lub poziomy parathormonu inna niż niedoczynność przytarczyc; - stosowanie innych leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wapnia i kości (z wyjątkiem aktywnych analogów witaminy D i wapnia elementarnego), takie jak terapie osteoporozy lub glikokortykosteroidy inne niż w ramach terapii zastępczej.	90	Kohorta obejmowała pacjentów przechodzących z terapii konwencjonalnej (suplementacja aktywowanej witaminy D i wapnia), a także pacjentów wcześniej leczonych rhPTH (1-84). Dawki palopegterypara tydu były indywidualnie dobierane w oparciu o stężenie wapnia w surowicy i odpowiedź kliniczną. Jednoczesna suplementacja wapnia i aktywowanej witaminy D była	Czerwiec 2024 - październik 2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
						dostosowywana lub przerywana zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.	
[59]	Identyfikator badania: NCT07081997 (PaTHway60) Oficjalny tytuł badania: *A Phase 3, Multicenter, Single Arm, Open-Label Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Palopegteriparatide Administered Subcutaneously Daily at Doses Greater Than 30 µg/Day in Adult Participants With Hypoparathyroidism.* Sponsor badania: Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe Planowany okres leczenia/obserwacji: 26 tygodni. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - odsetek pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy skorygowanym o albuminy (sCa) mierzonym w ciągu 4 tygodni poprzedzających wizytę oraz w dniu wizyty w 26. Tygodniu, które mieściło się w zakresie normy (8,3–10,6 mg/dl); oraz niezależnością od aktywnej witaminy D; oraz niezależnością od terapeutycznych dawek wapnia; oraz brakiem zwiększenia dawki przepisanego produktu badanego w ciągu 4 tygodni poprzedzających wizytę w 26. tygodniu badania.	Badanie w toku	Kryteria włączenia: - mężczyźni i kobiety, w wieku ≥18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody; - uczestnicy z pooperacyjną przewlekłą niedoczynnością przytarczyc lub autoimmunologiczną, genetyczną lub idiopatyczną niedoczynnością trwającą co najmniej 26 tygodni; - otrzymywanie dawek palopegteryparatydu wynoszących 30 µg/dobę lub większych - w przypadku osób otrzymujących 30 µg/dobę: dowody na to, że dawka jest niewystarczająca do utrzymania stężenia wapnia w surowicy w normie, zdefiniowane jako: udokumentowana hipokalcemia w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; i/lub stała dawka kalcytriolu ≥0,25 µg/dobę i/lub wapń (elementarny) ≥1500 mg/dobę (np. cytrynian wapnia, węglan wapnia itp.) przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym; dla osób przyjmujących dawkę 33 µg/dobę lub większą: nie ma wymogu udokumentowanej hipokalcemii ani minimalnych dawek kalcytriolu lub wapnia elementarnego; - potwierdzenie parametrów laboratoryjnych w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową: poziom witaminy D 25(OH) 20–80 ng/ml (49–200 nmol/l) i	18	Palopegteryparatyd w dawkach 30 µg lub większych podawany raz dziennie w formie wstrzyknięcia podskórnego i dostosowywany do optymalnej dawki.	Listopad 2025 - grudzień 2027

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				poziom magnezu w zakresie prawidłowym lub nieznacznie poniżej normy, tj. ≥1,3 mg/dl (≥0,53 mmol/l) oraz poziom wapnia zjonizowanego (sCa) skorygowany o albuminy w zakresie prawidłowym lub nieznacznie poniżej normy, stężenie wapnia zjonizowanego (sCa) skorygowane o albuminy 7,8–10,6 mg/dl (lub 1,95–2,64 mmol/l), tężenie wapnia zjonizowanego 4,40–5,29 mg/dl (1,10–1,32 mmol/l); - wskaźnik masy ciała (BMI) 17–40 kg/m2 w momencie badania przesiewowego; - u usób ≤25 lat, radiologiczne dowody zamknięcia nasad kości na podstawie miejscowo zinterpretowanego zdjęcia rentgenowskiego nadgarstka i ręki niedominującej; - eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² podczas badania przesiewowego z wykorzystaniem formuły Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaburzona reaktywność na parathormon (rzekoma niedoczynność przytarczyc), charakteryzująca się opornością na parathormon, z podwyższonym poziomem parathormonu w przebiegu hipokalcemii; - każda choroba, która może wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę wapniowo-fosforanową lub poziom parathormonu, inna niż niedoczynność przytarczyc; - stosowanie diuretyków pętlowych, leków wiążących fosforany (innych niż suplementy wapnia), digoksyny, litu, metotreksatu, biotyny >30 µg/dobę lub			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				kortykosteroidów ogólnoustrojowych (innych niż w ramach terapii zastępczej); - stosowanie diuretyków tiazydowych w ciągu 4 tygodni przed 24-godzinną zbiórką moczu planowaną na tydzień przed wizytą w badaniu; - stosowanie leków podobnych do parathormonu innych niż palopegteryparatyd (dostępnych w sprzedaży lub uzyskanych w ramach badania klinicznego), w tym PTH(1-34) lub innych fragmentów N-końcowych, analogów parathormonu lub białka pokrewnego lub agonistów receptora PTH1R w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; - stosowanie leków wpływających na metabolizm wapnia i kości w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; - stosowanie terapii osteoporozy innych niż bisfosfoniany, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm wapnia i kości w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym. Uwaga: stosowanie bisfosfonianów (doustnie lub dożylnie) nie wyklucza udziału w badaniu; - zaburzenia napadowe inne niż hipokalcemia z wystąpieniem napadu w ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym; - zwiększone ryzyko wystąpienia mięsaka kościopochodnego; - kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią; - mężczyzna, którego partnerka planuje ciążę lub jest w wieku rozrodczym i nie chce stosować odpowiednich metod antykoncepcji w trakcie badania;			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				- zdiagnozowane uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym; - przewlekła lub ciężka choroba serca w ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym; - udar naczyniowy mózgu w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym; - w ciągu 26 tygodni przed badaniem przesiewowym: ostra kolka spowodowana kamicą nerkową lub ostra dna moczanowa; - udział w jakimkolwiek innym badaniu interwencyjnym, w którym otrzymanie badanego leku lub urządzenia innego niż palopegteryparatyd nastąpiło w ciągu 8 tygodni (lub w ciągu 5,5-krotności okresu półtrwania badanego leku. w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze) przed badaniem przesiewowym; - znana alergia lub nadwrażliwość na parathormon lub którąkolwiek z substancji pomocniczych badanego produktu.			

14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PALOPEGTERYPARATYDU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa palopegteryparatydu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Yorvipath® [46], dokument EMA [47], plan zarządzania ryzykiem [48] i ulotkę FDA [49].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu przedstawiono w rozdz. 7.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [46]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z użyciem palopegteryparatydu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (21,6%), ból głowy (18,7%) i parestezja (13,7%). Najpoważniejszą reakcją niepożądaną zgłaszaną w badaniach klinicznych była hiperkalcemia (1,40%).

W poniższej tabeli podano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych palopegteryparatydem, zidentyfikowane we wszystkich badaniach fazy II oraz fazy III przeprowadzonych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo. Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania zdefiniowanej za pomocą następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania reakcje niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Tabela 84. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych [46].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	hiperkalcemia[a], hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy[d], parestezja[a]
	często	zawroty głowy[a, c, d], omdlenie[d], stan przedomdleniowy[d]
Zaburzenia serca	często	palpitacje[d], zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej[d]
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie ortostatyczne[d]
	niezbyt często	nadciśnienie[e]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności[a]
	często	biegunka[a], zaparcia, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów, mialgia, drżenie mięśni[f], ból mięśniowoszkieletowy[f]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	nokturia[e]
	częstość nieznana	wielomocz[e]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia[a,b], zmęczenie
	często	astenia, pragnienie
	niezbyt często	dyskomfort w klatce piersiowej[f], ból w klatce piersiowej[f]
Badania diagnostyczne	częstość nieznana	gęstość kości zmniejszona

[a] W przypadku tych reakcji niepożądanych pierwsze wystąpienie pojawiało się niemal wyłącznie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia (okres dostosowywania dawki).
[b] Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia oraz opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia.
[c] Zawroty głowy obejmują zawroty głowy i posturalne zawroty głowy.
[d] Objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych obejmowały posturalne zawroty głowy, ból głowy, palpitacje, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, niedociśnienie ortostatyczne, obniżone ortostatyczne ciśnienie krwi i omdlenie. Objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych (zidentyfikowane w badaniach klinicznych) występowały częściej podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia i stanowiły podzbiór wszystkich zdarzeń zgłaszanych jako reakcje niepożądane. W badaniu TCP-304 w ciągu pierwszych 3 miesięcy wystąpiły łącznie 3 zdarzenia (u 2 pacjentów) uznane za związane z palopegteryparatydem: posturalne zawroty głowy (n=1) oraz ból głowy i palpitacje (n=1).
[e] Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hiperkalcemią, jak zaobserwowano w badaniach klinicznych.
[f] Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hipokalcemią, jak zaobserwowano w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperkalcemia

Podczas stosowania produktu leczniczego Yorvipath® zgłaszano przypadki hiperkalcemii. Częstość występowania hiperkalcemii była wyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Yorvipath® w porównaniu z placebo. W trakcie okresu zaślepionego objawową hiperkalcemię zgłoszono u 8,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Yorvipath® i wszystkie zgłoszone przypadki wystąpiły w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Yorvipath®.

Immunogenność

U pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko palopegteryparatydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała wiążące był niski w dowolnym momencie leczenia - 0,7% miało niskie miano przeciwciał nieneutralizujących przeciwko PTH, a 5% miało niskie miano związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko PEG. U 2,2% pacjentów leczonych palopegteryparatydem z wcześniej nabytymi przeciwciałami przeciwko PEG zaobserwowano przejściowy wpływ na PK (zwiększony klirens całkowitego PTH, mPEG i zmniejszenie stężenia PTH) oraz zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Jednakże skuteczność terapeutyczna była utrzymana dzięki odpowiedniemu dostosowaniu dawki palopegteryparatydu zgodnie z algorytmem dostosowywania dawki w badaniu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych reakcjami niepożądanymi (mediana czasu wystąpienia wynosiła 2,5 dnia; częstość występowania 21,6%). Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były rumień miejscowy (wszystkie o średnicy < 5 cm, a większość od 0 do < 2 cm) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (stopień 1 lub 2) z medianą czasu trwania 72 godziny. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały bez leczenia, żadna nie była ciężka ani nie prowadziła do przerwania leczenia.

Objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych

Podczas stosowania leku Yorvipath® zgłaszano objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych. Objawy te są zwykle przemijające i ustępują bez leczenia; żaden nie był poważny ani nie doprowadził do przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia objawów zaleca się dawkowanie przed snem, w pozycji leżącej.

Przedawkowanie

W razie przedawkowania pacjent powinien być obserwowany przez fachowy personel medyczny. Przedawkowanie może powodować hiperkalcemię, której objawy mogą obejmować odwodnienie, palpitacje serca, zmiany EKG, niedociśnienie, nudności, wymioty, zawroty głowy, osłabienie mięśni oraz splątanie. Pacjent z ciężką hiperkalcemią może wymagać obserwacji i opieki medycznej.

Jeden przypadek około 3-krotnego przypadkowego przedawkowania przepisanej dawki trwającego ponad 7 kolejnych dni spowodował stężenie wapnia w surowicy wynoszące aż 16,1 mg/dl, pacjent miał objawy i wymagał interwencji medycznej. Po wstrzymaniu podawania palopegteryparatydu, wapnia oraz czynnej witaminy D pacjent wyzdrowiał i ponownie rozpoczął przyjmowanie prawidłowej dawki.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z założoną zatyczką wstrzykiwacza w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

Pozostawić zatyczkę wstrzykiwacza na fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Yorvipath® należy wyrzucić po 14 dniach.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Glikozydy nasercowe (takie jak digoksyna lub digitoksyna) mają wąski wskaźnik terapeutyczny, a na ich działanie wpływa wapń. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Yorvipath® oraz glikozydy nasercowe należy obserwować, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe toksyczności naparstnicy.

Inne produkty lecznicze mogące wywierać wpływ na stężenie wapnia w surowicy oraz zmieniać odpowiedź terapeutyczną produktu leczniczego Yorvipath® to między innymi bisfosfoniany, denosumab, romosozumab, tiazyd oraz diuretyki pętlowe, kortykosteroidy układowe oraz lit. U pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi należy obserwować zmiany stężenia wapnia w surowicy.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Yorvipath® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jednak nie można wykluczyć zagrożenia dla kobiet w ciąży lub rozwijającego się płodu. Decyzja o rozpoczęciu lub odstawieniu leczenia produktem leczniczym Yorvipath® w trakcie ciąży powinna uwzględniać stosunek możliwych zagrożeń do korzyści dla kobiet w ciąży. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy matki u kobiet w ciąży z niedoczynnością przytarczyc leczonych produktem leczniczym Yorvipath®.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy palopegteryparatyd przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ palopegteryparatyd nie jest wchłaniany po podaniu doustnym, jest mało prawdopodobne, aby miał niekorzystny wpływ na dziecko karmione piersią. Podejmując decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub leczenia produktem leczniczym Yorvipath®, należy wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety. Zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy matki u kobiet karmiących piersią z niedoczynnością przytarczyc leczonych produktem leczniczym Yorvipath®.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu palopegteryparatydu na płodność człowieka. Dane z badań na zwierzętach nie wskazują, aby podawanie palopegteryparatydu upośledzało płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Yorvipath® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak u niektórych pacjentów obserwowano zawroty głowy, stan przedomdleniowy, omdlenia i (lub) niedociśnienie ortostatyczne. Tacy pacjenci powinni powstrzymywać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn do czasu ustąpienia objawów.

Przegląd wiedzy na temat leku Yorvipath® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE [47]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Yorvipath® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i parestezje (nietypowe odczucia takie jak kłucie i mrowienie). Leku Yorvipath® nie wolno stosować u pacjentów z pseudoniedoczynnością przytarczyc – chorobą, w przebiegu której organizm nie reaguje w wystarczającym stopniu na hormon przytarczyc wytwarzany przez organizm.

Plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd) [48]

Ryzyko o minimalnym wpływie klinicznym na uczestnika (w odniesieniu do ciężkości leczonego wskazania):

- hipokalcemia (efekt choroby, niebezpośredni efekt leku),
- zmęczenie,
- ból głowy,
- skurcze mięśni,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia),
- bóle stawów,
- ból mięśni,
- obrzęk obwodowy,
- świąd,
- wysypka skórna.

W raporcie nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych mających konsekwencje kliniczne, nawet poważne, ale występujących z małą częstością i uważanych za dopuszczalne w stosunku do ciężkości leczonego wskazania.

W dokumencie, ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas stosowania palopegteryparatydu była hiperkalcemia. Palopegteryparatyd zwiększa stężenie wapnia w surowicy. Dlatego u osób leczonych

palopegteryparatydem objawowa hiperkalcemia występowała prawie wyłącznie na wczesnym etapie badań (w okresach zamaskowanych i podczas najbardziej aktywnej fazy dostosowywania dawki). Pacjenci z hiperkalcemią są często bezobjawowi. Ciężka hiperkalcemia może zagrażać życiu. Objawowa hiperkalcemia jest leczona przez czasowe wstrzymanie lub całkowite odstawienie palopegteryparatydu.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie zidentyfikowano obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania palopegteryparatydu związanych ze stanem kości, jednak informacje na temat długoterminowego wpływu na stan kości będą gromadzone i poddawane przeglądowi rutynowo w ramach prowadzonych obecnie przedłużonych faz badań. W programie badań klinicznych nie było dowodów na zdarzenia niepożądane, które można by przypisać ekspozycji na mPEG. Ponadto w trwających badaniach nie zidentyfikowano żadnych kwestii bezpieczeństwa potencjalnie związanych z mPEG.

Ulotka dla produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd), wydana przez FDA

Tabela 85. Zdarzenia niepożądane, występujące u ≥5% pacjentów z niedoczynnością przytarczyc leczonych palopegteryparatydem i z częstością wyższą ≥2% w porównaniu do grupy placebo w badaniu o akronimie PaTHway [1], [49].

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd N=61 N (%)	Placebo N=21 N (%)
Reakcje w miejscu podania[a]	24 (39)	1 (5)
Oznaki i objawy wskazujące na rozszerzenie naczyń krwionośnych	17 (28)	0
Ból głowy	13 (21)	2 (10)
Biegunka	6 (10)	1 (5)
Ból pleców[c]	5 (8)	0
Hiperkalcemia	5 (8)	0
Ból jamy ustnej i gardła	4 (7)	0

[a] Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują preferowane terminy: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
[b] Oznaki i objawy wskazujące na rozszerzanie naczyń krwionośnych obejmują preferowane terminy: obniżone ciśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, zawroty głowy posturalne, niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zespół posturalnego częstoskurczu ortostatycznego, omdlenia i zawroty głowy.
[c] Ból pleców obejmuje preferowane terminy: ból pleców, ból w boku i ból kręgosłupa.

Do ostrzeżeń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Yorvipath® zaliczono:

- niezamierzone zmiany poziomu wapnia w surowicy związane z liczbą codziennych zastrzyków dziennych wstrzyknięć: należy stosować tylko jedno wstrzyknięcie produktu Yorvipath® dziennie; stosowanie dwóch wstrzyknięć produktu Yorvipath® w celu uzyskania zalecanej dawki raz na dobę zwiększa zmienność całkowitej dostarczonej dawki,
- poważna hiperkalcemia i hipokalcemia: występowały podczas stosowania Yorvipath®, z tego

powodu należy okresowo oceniać stężenie wapnia w surowicy i monitorować oznaki i objawy hiperkalcemii i hipokalcemii,

- potencjalne ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka: nie zaleca się stosowania produktu Yorvipath® u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kostniakomięsaka,
- niedociśnienie ortostatyczne: występowało podczas stosowania Yorvipath®, z tego powodu należy monitorować oznaki i objawy niedociśnienia ortostatycznego,
- toksyczność digoksyny: jednoczesne stosowanie z digoksyną może predysponować do toksyczności naparstnicy, jeśli rozwinie się hiperkalcemia; w przypadku jednoczesnego stosowania, należy często mierzyć stężenie wapnia i digoksyny w surowicy oraz monitorować pod kątem oznak i objawów toksyczności digoksyny.

14.8. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące metodyki i wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania pierwotne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

Tabela 86. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
Yao i wsp. 2022 [50] **(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)**	Cel przeglądu: Ocena zastosowania rhPTH w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	Przeszukane bazy danych: - *PubMed, Embase* i *Cochrane Central* do maja 2022 roku. Metodologia: - zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* i *Meta-Analises (PRISMA)*, -protokół badania opublikowany w rejestrze PROSPERO (CRD42021234774). Kryteria włączenia badań od przeglądu: - badania randomizowane, opublikowane w języku angielskim, - populacja: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, - badania dotyczące zastosowania rhPTH - zarówno PTH(1-34) jak również PTH(1-84), komparator stanowiła terapia konwencjonalna. Kryteria wykluczenia badań: - badania interwencyjne trwające poniżej 4 tygodni, -duplikaty publikacji już opublikowanych, -artykuły przeglądowe, opisy pojedynczych przypadków, edytoriale, listy do redakcji, -badania dotyczące przejściowej niedoczynności przytarczyc.	Do analizy włączono 12 publikacji opisujących 7 badań: - badanie PaTH Forward [18], - wstępne doniesienie dotyczące wyników badania PaTHway [1], -badania dotyczące rhPTH(1-84) i teryparatydu, wykluczone z niniejszej analizy klinicznej, z uwagi na niezgodną z wnioskowaną interwencję. W trzech badaniach oceniano jakość życia przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36, wskazując na niewielki pozytywny efekt rhPTH w zakresie domeny fizycznej: MD=3,4; 95%CI: [1,5-5,3]. W jednym z badań wykazano brak wpływu rhPTH na depresję: MD: 0; 95% CI: [-0,2; 0,1], a w dwóch badaniach raportowano znaczącą przewagę PTH(1-84) nad terapią konwencjonalną w zakresie zwiększenia odsetka pacjentów, osiągających co najmniej 50% redukcję dawki terapii konwencjonalnej: RR:6,5; 95% CI: [2,5; 16,4]. Stosowanie rhPTH wiązało się również z wyższym stężeniem wapnia w surowicy, niższym stężeniem: fosforanów, 25(OH)D, magnezu i wyższym ryzykiem hiperkalcemii. W odniesieniu do terapii palopegteryparatydem, powołano się na wyniki badania II fazy [18] i wstępne wyniki badania III fazy [1], opisane szczegółowo w niniejszej analizie w rozdziale 5, wskazując, że stosowanie palopegteryparatydu prowadziło do uzyskania niezależności od terapii konwencjonalnej u ponad 90% uczestników i wyrównania biochemicznego, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. Ogólne wnioski z przeglądu Podsumowując, dotychczasowe wyniki pochodzące z badań RCT wskazują, że pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc mogą odnosić korzyści ze stosowania terapii parathormonem, jednak uwzględnione w opracowaniu wyniki pochodzą z prób o

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		Oceniane interwencje: - rhPTH stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	niewielkiej liczebności i krótkim okresie obserwacji. Należy podkreślić, że w momencie opublikowania przeglądu nie były jeszcze dostępne pełne wyniki z badania o akronimie PaTHway, które na chwilę obecną raportują wyniki dla 162. tygodnia obserwacji i wskazują dodatkowo na znaczącą poprawę jakości życia, normalizację metabolizmu kostnego oraz poprawę funkcji nerek w wyniku wprowadzenia leczenia palopegteryparatydem.
Puliani i wsp. 2022 [51] **(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)**	Cel przeglądu: Ocena zastosowania rhPTH w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	Przeszukane bazy danych: - *PubMed, Embase* i *Cochrane Central* do marca 2021 roku. Metodologia: - zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* i *Meta-Analises (PRISMA)*, -protokół badania opublikowany w rejestrze PROSPERO (CRD42019126881). Kryteria włączenia badań od przeglądu: - badania prospektywne, randomizowane i otwarte, opublikowane w języku angielskim, - populacja: pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (dorośli i dzieci), - badania dotyczące zastosowania rhPTH - zarówno PTH(1-34) jak również PTH(1-84), komparator stanowiła terapia konwencjonalna, -dostępne dane dotyczące co najmniej jednego z punktów końcowych: parametry biochemiczne, stosowanie terapii konwencjonalnej, gęstość mineralna kości, jakość życia, profil bezpieczeństwa. Kryteria wykluczenia badań: -nie podano. Oceniane interwencje: -rhPTH stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	Zidentyfikowano 25 badań, w których uczestniczyło 588 pacjentów: -PTH(1-34) oceniano w 15 badaniach, -PTH(1-84) w 10 badaniach. Do meta-analizy nie włączono wyników badania PaTH Forward [18], jak również wyników badania PaTHway [1], ponieważ przeszukiwanie obejmowało okres czasu przed opublikowaniem wyników tych badań. Jedynie w dyskusji wyników wspomniano o nowych formułach PTH, jak palopegteryparatyd, zapewniający 24-godzinne, stabilne stężenie parathormonu w organizmie. Przeprowadzone analizy nie wykazały znamiennego statystycznie wzrostu poziomu wapnia w surowicy, podczas gdy stosowanie PTH znacząco obniżało stężenie fosforanów w porównaniu z terapią konwencjonalną. Stosowanie PTH prowadziło również do znamiennego obniżenia wydalania wapnia w moczu w 24-godzinnej zbiórce moczu, ale nie prowadziło do istotnej zmiany wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Raportowano natomiast poprawę w zakresie markerów obrotu kostnego i gęstości mineralnej kości, a u większości pacjentów nastąpiła znacząca redukcja dawki lub odstawienie terapii konwencjonalnej. Ocena jakości życia była utrudniona ze względu na heterogeniczność wyników i niewielką liczbę badań analizujących ten punkt końcowy, jednak wykazano znaczącą poprawę jakości życia zarówno w podskali fizycznej jak i mentalnej. Do zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem PTH należały: hiperkalcemia, nudności, zaparcia, ból głowy, reakcje w miejscu podania i ból kości. Nie raportowano przypadków kostniakomięsaka jak również innych nowotworów złośliwych w trakcie badań. Ogólne wnioski z przeglądu Wyniki meta-analizy wskazują, że terapia PTH jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skuteczna w normalizacji stężenia fosforanów w surowicy i wydalania wapnia w moczu, przy jednoczesnej redukcji dawki terapii konwencjonalnej i poprawie jakości życia. Wyniki terapii PTH(1-34) i PTH(1-84) były zbliżone, jednak w meta-analizie nie zawarto wyników dla palopegteryparatydu, z uwagi na datę publikacji przeglądu.
Gamarra i wsp. 2023 [52]	Cel przeglądu: Ocena zastosowanie ciągłej, podskórnej infuzji	Przeszukane bazy danych: - *PubMed, Embase* i *Scopus* do listopada 2022 roku.	Zidentyfikowano 14 badań będących opisami przypadków/serii przypadków, w których uczestniczyło 40 pacjentów, w tym 23 pacjentów pediatrycznych. Dwie ze zidentyfikowanych prób były badaniami RCT, w których uczestniczyło odpowiednio N=8

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)	rhPTH w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	Metodologia: - zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* i *Meta-Analises (PRISMA).* <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu</u>: - badania, w których stosowano jakikolwiek model pompy insulinowej w celu podskórnego podawania rhPTH u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, - populacja: pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc (dorośli i dzieci). <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> -badania nie spełniające kryteriów włączenia, -badania przeglądowe. <u>Oceniane interwencje:</u> -rhPTH stosowany w ciągłym podaniu podskórnym w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	i N=12 pacjentów otrzymujących teryparatyd. Terapię PTH stosowano z powodu niewystarczającej kontroli choroby za pomocą leczenia konwencjonalnego, niskiej jakości życia i utrzymywania się poważnych, zagrażających życiu objawów. Zastosowanie rhPTH w ciągłej infuzji podskórnej prowadziło do szybkiej poprawy parametrów klinicznych i biochemicznych u pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie prowadziła do odpowiedniej kontroli choroby. Zastosowana forma podania charakteryzowała się również korzystnym profilem bezpieczeństwa terapii. Należy podkreślić, że zastosowanie palopegteryparatydu, który nie został uwzględniony w niniejszym opracowaniu, ma na celu zapewnienie pacjentom całodobowej ekspozycji na PTH, bez konieczności stosowania pompy.
Liu i wsp. 2016 [53] **(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)**	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena zastosowania rhPTH w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - *PubMed, Embase, Cochrane* i *Google Scholar* do stycznia 2015 roku. Metodologia: - zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* i *Meta-Analises (PRISMA).* <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu</u>: - badania randomizowane i dwuramienne nierandomizowane (prospektywne), - populacja: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, - badania dotyczące zastosowania rhPTH, -dostępne dane dotyczące punktów końcowych: głównym punktem końcowym w opracowaniu było stężenie wapnia w surowicy i wydalanie wapnia w moczu, pozostałe punkty końcowe to stężenie fosforanów, 1,25(OH)D i 25(OH)D. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> -badania retrospektywne, kohortowe, listy, komenatrze, edytoriale, opisy przypadków.	Do meta-analizy włączono 5 badań, spełniających założone kryteria: -PTH(1-34) oceniano w 3 badaniach, -PTH(1-84) oceniano w 2 badaniach. Z uwagi na datę opublikowania przeglądu, nie uwzględniono w nim badań, w których oceniano by palopegteryparatyd. Wyniki meta-analizy nie wykazały istotnego statystycznie wpływu rhPTH na stężenie wapnia w surowicy w porównaniu z terapią konwencjonalną, natomiast PTH(1-34) ale nie PTH(1-84) prowadził do zmniejszenia wydalania wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu. Terapia PTH(1-84), ale nie PTH(1-34) prowadziła natomiast do istotnego statystycznie spadku stężenia fosforanów w surowicy. Obydwie formy PTH utrzymywały właściwy poziom 1,25(OH)D, co pośrednio zostało wykazane spadkiem stężenia 25(OH)D w surowicy.

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		Oceniane interwencje: -rhPTH stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc.	
Ramakrishnan i wsp. 2016 [54] **(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)**	Cel przeglądu: Ocena zastosowania rhPTH w leczeniu niewydolności przytarczyc.	Przeszukane bazy danych: - *PubMed, Embase, Cochrane* i *CINAHL* do lipca 2014 roku. Kryteria włączenia badań od przeglądu: - opisy serii przypadków, w których co najmniej 5 pacjentów było leczonych rhPTH, - dostępne dane dotyczące poziomu wapnia w surowicy lub moczu. Kryteria wykluczenia badań: -nie podano. Oceniane interwencje: -rhPTH stosowany w leczeniu niewydolności przytarczyc.	Do przeglądu włączono 11 badań, spełniających założone kryteria: -PTH(1-34) oceniano w 7 badaniach, -PTH(1-84) oceniano w 4 badaniach. Z uwagi na datę opublikowania przeglądu, nie uwzględniono w nim badań, w których oceniano by palopegteryparatyd. Z uwagi na heterogeniczność danych, nie przeprowadzono meta-analizy wyników. Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność terapii PTH w niewydolności przytarczyc. Wskutek zastosowanej terapii wykazano normalizację poziomu wapnia w surowicy, natomiast redukcja wydalania wapnia w moczu była raportowana w przypadku stosowania PTH(1-34) ale nie PTH(1-84). Profil bezpieczeństwa był korzystny, jednak okres obserwacji w badaniach nie pozwał na ocenę długoterminowych efektów terapii.
De Coster i wsp. 2024 [55] **(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)**	Cel przeglądu: Ocena terapii stosowanych w leczeniu autosomalnej dominującej hipokalcemii.	Przeszukane bazy danych: - *PubMed, Embase, Cochrane* i *Trip database*, szarej literatury poszukiwano w MedRxiv i BioRxiv oraz przeszukano rejestry badań klinicznych: *controlled-trials.com i clinicaltrials* do listopada 2023. Kryteria włączenia badań od przeglądu: -nie podano. Kryteria wykluczenia badań: -nie podano. Oceniane interwencje: -terapie stosowane w leczeniu autosomalnej dominującej hipokalcemii.	Do przeglądu włączono 40 publikacji, w tym 15 badań klinicznych, 1. badanie retrospektywne, 1 ankietę, 3 serie przypadków, 1. przegląd systematyczny, 8 przeglądów narracyjnych, 4 wytyczne i 7 badań prowadzonych w modelach zwierzęcych. W opracowaniu powołano się na wyniki badania III fazy [1], opisanego w niniejszej analizie (rozdział 5), w którym stosowano palopegteryparatyd i w którym jeden pacjent cierpiał na autosomalną dominującą hipokalcemię. Wyniki pozostałych badań włączonych do opracowania dotyczyły interwencji innych niż palopegteryparatyd, które potencjalnie mogą być stosowane w leczeniu chorych z autosomalną dominującą hipokalcemią.

PTH - parathormon, rhPTH - rekombinowany parathormon.

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: o akronimach PaTHway [1]-[17] i PaTHway Forward [18]-[41].

Kategoria	Decyzja	PaTHway [1]-[17]	Decyzja	PaTH Forward [18]-[41]
		Komentarz		Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja w stosunku 3:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją uwzględniającą: etiologię choroby (pozabiegowa vs inna).	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do 3 grup badanych i jednej kontrolnej. W grupie kontrolnej przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych.
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu metody randomizacji nie pozwala określić, czy kod alokacji pozostał ukryty.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu metody randomizacji nie pozwala określić, czy kod alokacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; placebo imitujące palopegteryparatyd.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano sposobu maskowania (ukrycia przynależności do grupy).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie podano, w jaki sposób przydział do grup terapeutycznych został ukryty przed uczestnikami, ośrodkami badawczymi i zespołem sponsorów.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie podano, w jaki sposób przydział do grup terapeutycznych został ukryty przed uczestnikami, ośrodkami badawczymi i zespołem sponsorów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania i przerwania leczenia były raportowane. Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji w czasie randomizowanej fazy badania.	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania i przerwania leczenia były raportowane. Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji w czasie randomizowanej fazy badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Zastosowano modyfikację populacji, w której oceniano główny punkt końcowy badania, brak jasnej definicji niektórych składowych złożonych punktów końcowych.

14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERAMI NICE

Tabela 88. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Graham i wsp. 2022 (EAP) [43]-[44]	PaTHway Japan [42]	Siggelkow i wsp. 2025 [45]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt))	TAK (1 punkt))	TAK (1 punkt))
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	**7 punktów**	**6 punktów**	**6 punktów**

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
	konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka							
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk*	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie:	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
***of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]**	- braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT						
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Nie przeprowadzono oceny dla opisów przypadków	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang.	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono	NIE	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yao i wsp. 2022 [50]	Puliani i wsp. 2022 [51]	Gamarra i wsp. 2023 [52]	Liu i wsp. 2016 [53]	Ramakrishnan i wsp. 2016 [54]	De Coster i wsp. 2024 [55]
***publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]**		meta-analizy						
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 90. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
HPES (ang. *Hypoparathyroidism Patient Experience Scale*), skala doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc	Skala składa się 17 pozycji służących do oceny częstości występowania objawów specyficznych dla niedoczynności przytarczyc doświadczanych przez osoby dorosłe z niedoczynnością przytarczyc w ciągu ostatnich 2 tygodni. Został on opracowany zgodnie z wytycznymi FDA i najlepszymi praktykami w zakresie opracowywania wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) i obejmował przegląd literatury, wywiady z ekspertami i pacjentami oraz poznawcze podsumowanie pozycji. Miara może być oceniana dla każdej domeny lub jako wynik całkowity. Wykorzystuje 5-punktową skalę opcji odpowiedzi w zakresie od „nigdy" do „bardzo często/zawsze". Wyższy wynik w skali HPES oznacza większe nasilenie objawów.

Tabela 91. Kwestionariusz HPES-Symptom.

Podskale	Wskaźniki sumaryczne	Wynik
Fizyczne		
Skurcze mięśni		
Spazmy mięśniowe		
Drgania mięśni		
Słabość mięśni		
Mrowienie z drętwieniem		
Mrowienie bez drętwienia		
Ból		
Wrażliwość na ciepło		
Uczucie zmęczenia		
Problemy ze snem		
Problemy z sercem		
Brak energii		
Poznawcze		
Zapamiętywanie		
Znajdywanie właściwych słów		
Koncentracja		
Rozumienie informacji		
Jasne myślenie		

Źródło:
Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D (2020) Assessing the patient experi¬ence of hypoparathyroidism symptoms: development of the hypopara¬thyroidism patient experience scale-symptom (HPES-Symptom). Patient 13(2):151–162.
Brod M, McLeod L, Markova D, Gianettoni J, Mourya S, Lin Z et al (2021) Psychometric validation of the hypoparathyroidism patient experience scales (HPES). J Patient Rep Outcomes 5(1):70.

<table>
<tr><th>Nazwa skali/ kwestionariusza</th><th>Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza</th></tr>
<tr><td>Kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form Health Survey)</td><td>
Kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form Health Survey) jest kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta, wykorzystywanym do oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z 36 pozycji zgrupowanych w 8 podskal na które składa się od 2 do 10 pozycji oraz 2 wskaźników sumarycznych, na które składają się poszczególne podskale. Niższy wynik w skali oznacza niższą jakość życia.

Tabela 92. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36.
<table>
<tr><th>Podskale</th><th>Wskaźniki sumaryczne</th><th>Wynik</th></tr>
<tr><td>Funkcjonowanie fizyczne</td><td rowspan="4">Zdrowie fizyczne</td><td rowspan="8">Wynik w każdej podskali jest sumą ważoną odpowiedzi, wyniki są przekształcane w skalę w zakresie 0-100, przy założeniu, że każde pytanie ma taką samą wagę. Niższy wynik w skali oznacza niższą jakość życia.</td></tr>
<tr><td>Ograniczenia w pełnieniu ról z powodów problemów ze zdrowiem fizycznym</td></tr>
<tr><td>Ból</td></tr>
<tr><td>Zdrowie ogólne</td></tr>
<tr><td>Witalność</td><td rowspan="4">Zdrowie psychiczne</td></tr>
<tr><td>Funkcjonowanie społeczne</td></tr>
<tr><td>Ograniczenia w pełnieniu ról z powodów problemów emocjonalnych</td></tr>
<tr><td>Samopoczucie</td></tr>
</table>
<u>Źródło:</u>
https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html
</td></tr>
<tr><td>Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. National Cancer Institute) CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)</td><td>
Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane.
2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane.
3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane.
4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.
5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią.

<u>Źródło:</u>
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf
</td></tr>
<tr><td>CGI-S</td><td>
CGI-S (ang. Clinical Global Impression of Severity) czyli globalne wrażenie ciężkości objawów choroby, zostało zdefiniowana jako ocena nasilenia objawów choroby dokonywana przez lekarza, przeprowadzana podczas wyznaczonych wizyt kontrolnych. Skala obejmuje trzy odrębne domeny:
1. Ogólne nasilenie objawów,
2. Nasilenie objawów fizycznych,
3. Nasilenie objawów poznawczych.
Każda z trzech kategorii była oceniana przez lekarza na 6-stopniowej skali (0–5), gdzie wyższy wynik oznaczał większe nasilenie objawów. Wyniki były następnie przeliczane na skalę 0–100, w której wyższe wartości oznaczały większe nasilenie dolegliwości

Źródło: [42]
</td></tr>
</table>

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 93. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 94. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [138].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Kategoria	Opis	Komentarz
Niekompletne dane (utrata z badania) *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 95. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [178].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	**0-8 punktów**

Tabela 96. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	**Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób**	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywal-ność	**Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?**	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspo	**Ustalenie ekspozycji**	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Pytanie		
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 97. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [142].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 98. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: [redacted]

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania: Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU"

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[redacted]
Tytuł Analizy klinicznej:	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: styczeń 2026 Analiza kliniczna: styczeń 2026

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: styczeń 2026) Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 16.01.2026)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnienie refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego w rozdz. 4.

2.3. *przegląd systematyczny badań pierwotnych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. *kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie*	Tak; Analiza kliniczna • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. *wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 7 i 14.8.
3. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?*	Tak; Analiza kliniczna • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 9 (Dyskusja).
4. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:*	
4.1. *porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?*	Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 5 (5.1., 5.2.); Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 4.
4.2. *wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.
4.3. *opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 14.1.
4.4. *opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 14.1.3.; 14.2.
4.5. *charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:*	Tak; Analiza kliniczna • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4; • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4; • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4.
4.6. *zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 5. i streszczenie.
4.7. *informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 6., rozdz. 14.7.

wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	
5. *Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?*	Nie dotyczy
6. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?*	Tak; Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 7. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 12.
7. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?*	Tak; Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 7. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 12.

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH", OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	styczeń 2026

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zdefiniowano cel analizy?	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. rozdz. 3.
Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.1.2.)
2.1.1. Źródła danych	
Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.

• **przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,** • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • **przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,** • **przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,** • **wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,** • **przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.**	
2.1.2. Strategia wyszukania	
Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?	Nie dotyczy
Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje: • *słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,* • *użyte operatory logiki Boole'a,* • *użyte filtry,* • *przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,* • *liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.*	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?	Tak, rozdz. 14.1.3.
Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdział 5.1., 5.2, rozdział 6 i 14.5.
Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3. [redacted]
Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
Czy w analizie przejrzyście podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?	Tak, rozdz. 14.1.3.
Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?	Tak, rozdz. 14.12.; rozdz. 14.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.	
Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?	Tak, rozdz. 13.9.
Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?	Nie zidentyfikowano takich badań
Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?	Tak, rozdz. 14.10.
Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?	Tak, rozdz. 14.11.
Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?	Rozdz. 8, rozdz. 14.8.
Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i 6
Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 9 (dyskusja)
Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?	Nie dotyczy
Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical apprisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?	Tak, rozdz. 14.4.
Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?	Tak, rozdz. 14.4.
Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?	Tak, rozdz. 5. i 14.5.
Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?	Nie dotyczy (przeprowadzenie meta-analizy przeciwwskazane)
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?	Tak, rozdz. 5.
2.2.1. Synteza jakościowa	
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?	Tak, rozdz. 5.
Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?	Tak, Streszczenie i rozdz. 5.

Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja)
Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: • *liczebności próby dla każdej interwencji,* • *wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,* • *parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).*	Tak, rozdz. 5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head"), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie dotyczy
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie dotyczy
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie dotyczy
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie dotyczy
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) *Zastosowano:* • *metodę Buchera,* • *porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),* • *metodę Bayesa,* • *metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),* • *metaregresję.*	Nie dotyczy
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): • *proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),* • *porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),* • ***porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).***	Nie dotyczy
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	

Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5., 6.i 7, oraz 14.5 i 14.7.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5., 6.i 7, oraz 14.5 i 14.7.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 2.5, 5., 6.i 7, oraz 14.5 i 14.7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 2.5, 7 i 14.7.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 7 i 14.7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie zidentyfikowano takich danych.
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Nie.
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodne z wytycznymi PRISMA?	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?	Tak, Streszczenie.
Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?	Tak, rozdz. 10.
Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?	Tak, rozdz. 10.
Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?	Tak, rozdz. 10.
Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu	Tak, rozdz. 10.

systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?	
2.6. Dyskusja	
Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 9.
Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?	Tak, rozdz. 9.
Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?	Tak, rozdz. 9.
Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?	Tak, rozdz. 9.
Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?	Tak, rozdz. 11.
Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?	Tak, rozdz. 11.
Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 11.