



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, styczeń 2026

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego 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 İş Mer. No:16/25 Beşiktaş/İstanbul Turcja		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - DEFINICJA.....	16
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNOŚCI PRZYTARCZYC	17
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNOŚCI PRZYTARCZYC.....	22
2.4. ROKOWANIE W PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI PRZYTARCZYC	23
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ PRZYTARCZYC	24
2.6. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNOŚCI PRZYTARCZYC I OBCIĄŻENIE CHOROBA	26
2.7. METODY LECZENIA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNOŚCI PRZYTARCZYC	32
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	36
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ PRZYTARCZYC.....	37
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	39
4. KOMPARATORY - INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	43
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	46
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	48
6.1. PALOPEGTERYPARATYD W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	48
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	49
7. BIBLIOGRAFIA	52
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	57
9. ANEKS	58
9.1. PROBLEM ZDROWOTNY	58
9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	76
9.3. WYNIKI ANKIET SKIEROWANYCH DO EKSPERTÓW	81
9.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	82

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS-1	ang. <i>autoimmune polyendocrine syndrome type 1</i> ; Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 1
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza Wpływu na Budżet Płatnika
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> ; Gęstość mineralna kości
BMI	ang. <i>body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
cAMP	Cykliczny adenozyńmonofosforan
CaSR	ang. <i>calcium-sensing receptor</i> ; Receptor wapniowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> ; Przewlekła choroba nerek
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HPES-Symptom	ang. <i>Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom</i> ; Kwestionariusz oceny skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRU	ang. <i>Healthcare resource utilization</i> ; Zasoby opieki medycznej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Akronim	Wyjaśnienie
MELAS	ang. <i>mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes</i> ; Zespół mitochondrialny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowe Instytuty Zdrowia
paTHway	Akronim badania w którym oceniano efektywność kliniczną palopegteryparatydu względem placebo, w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
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 przytarczycę PTH
QTc	ang. <i>corrected QT interval</i> ; Skorygowany odstęp QT
rhPTH	Rekombinowany parathormon
RP	Rada Przejrzystości
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> ; Kwestionariusz SF-36 wykorzystywany do oceny jakości życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TransCon PTH	Palopegteryparatyd - PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez łącznik
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



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 [65]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®, roztwór do wstrzykiwań) 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® (palopegteryparatyd w postaci roztworu do wstrzykiwań) w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20 z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” [1].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego 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, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” [1];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) - początkowo dodanego do konwencjonalnej terapii (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2]; zastosowanie palopegteryparatydu będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej (poprzez jej redukcję lub całkowite zastąpienie);

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

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

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Niedoczynność przytarczyc jest wynikiem braku lub niedostatecznego wydzielania parathormonu przez przytarczycę, co prowadzi do zaburzeń jonowych - hipokalcemii oraz hiperfosfatemii. Główne objawy choroby wynikają z hipokalcemii i należą do nich: parestezje, które objawiają się pieczeniem, kłuciem, mrowieniem, napady tężyczkowe, tężyczka utajona lub równoważniki tężyczki. Napady tężyczkowe są wynikiem nadmiernej pobudliwości nerwowo-mięśniowej wynikającej m. in. z niedoborów wapnia i manifestują się niekontrolowanymi skurczami mięśni. Niedoczynność przytarczyc utrzymująca się w zależności od źródła przez co najmniej 6 miesięcy [62], [91], [100] lub 12 miesięcy [3], [4], klasyfikowana jest jako przewlekła (trwała). Powikłania długotrwałych zaburzeń jonowych obejmują ektopowe odkładanie nierozpuszczalnych kompleksów fosforanu wapnia w tkankach miękkich (m. in. w mózgu, naczyniach krwionośnych czy nerkach). U chorych występuje podwyższone ryzyko kamicy nerkowej/nefrokalcynozy, niewydolności nerek, depresji, zaćmy oraz choroby niedokrwiennej serca. Obserwowane jest również zwiększone ryzyko infekcji, szczególnie układu moczowego i oddechowego [3], [4].

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Ponieważ jednym z efektów biologicznych parathormonu jest hydroksylacja kalcydiolu do kalcytriolu - aktywnego metabolitu witaminy D, przewlekła niewydolność przytarczyc wiąże się z niedoborami aktywnego metabolitu witaminy D w organizmie i koniecznością jego suplementacji [4], [10].

Główną (około 75% przypadków) przyczyną niewydolności przytarczyc jest zabieg chirurgiczny w obrębie szyi, prowadzący do zmniejszenia objętości czynnego hormonalnie miąższu gruczołów przytarczycowych w konsekwencji ich wycięcia, uszkodzenia mechanicznego lub termicznego bądź niedokrwienia [3], [17]. Do innych przyczyn choroby należą m. in. procesy autoimmunologiczne i wady wrodzone [4], [10]. Choroba może mieć charakter pierwotny i wynikać z zaburzenia funkcjonowania przytarczyc, co prowadzi do braku lub niedoboru wydzielania parathormonu. Choroby, które powodują podniesienie poziomu wapnia w surowicy i hamują funkcję wydzielniczą przytarczyc prowadzą do wtórnej niewydolności przytarczyc. Rzekoma postać choroby wynika z defektu receptora dla parathormonu - w tej postaci choroby parathormon nie wywołuje swoich efektów biologicznych nawet jeśli jego stężenie jest prawidłowe [10].

Celem terapii przewlekłej niedoczynności przytarczyc jest:

- złagodzenie objawów hipokalcemii,
- utrzymanie stężenia wapnia w surowicy w niskim zakresie normy lub nieznacznie poniżej tego zakresu,
- utrzymanie poziomu fosforanów w surowicy w wysokim zakresie normy lub nieznacznie powyżej tego zakresu,
- zapobieganie hiperkalcemii,
- uniknięcie lub minimalizacja hiperkalciurii,
- utrzymanie iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej górnej granicy normy,
- uniknięcie ektopowej kalcyfikacji nerek i innych tkanek miękkich [3], [16].

Leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc

Konwencjonalna terapia przewlekłej niewydolności przytarczyc obejmuje stosowanie:

- preparatów wapnia (preferowany jest węglan wapnia, opcjonalnie cytrynian wapnia i laktoglukonian wapnia), zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc wynosi 1,0-3,0 g Ca^{2+} /dobę,
- hydroksylowanych pochodnych witaminy D (preferowany jest kalcytriol, opcjonalnie alfakalcydol) [3], [4].

Terapia konwencjonalna jest leczeniem pierwszego wyboru i chociaż pozwala na wyrównanie parametrów biochemicznych u wielu pacjentów, nie oddziałuje na przyczynę choroby i nie zapobiega długoterminowym powikłaniom, a nawet może przyczyniać się do występowania powikłań w przebiegu przewlekłej niedoczynności przytarczyc. Wysokie dawki terapii konwencjonalnej mogą prowadzić do zwiększenia wydalania wapnia z moczem i powstawania zwapnień w nerkach, kamicy nerkowej i rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [93]. Dodatkowo szacuje się, że nawet do 25% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek może nie uzyskiwać prawidłowego wyrównania biochemicznego podczas stosowania konwencjonalnego leczenia [89]. Jednak nawet chorzy, u których terapia konwencjonalna prowadzi do wyrównania poziomu wapnia w surowicy, mogą raportować obniżoną jakość życia i doświadczać pogorszenia funkcjonowania fizycznego i samopoczucia [45], [47], [56].

Leczenie uzupełniające terapii konwencjonalnej obejmuje:

- diuretyki tiazydowe (u chorych z hiperkalciurią),
- leki wiążące fosforany (w przypadku hiperfosfatemii),
- preparaty magnezu (głównie w grupie chorych z mutacjami aktywującymi receptor wapniowy) [3], [4].

Od roku 2015 dostępna jest terapia parathormonem (PTH), która pozwala uzupełnić niedobory tego hormonu w organizmie [22].

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Istnieją dwa rekombinowane analogi PTH (rhPTH):

- rhPTH(1-84) - peptyd zbudowany z 84 reszt aminokwasowych, odpowiadający naturalnie wydzielanemu przez przytarczycę parathormonowi,
- rhPTH(1-34) - peptyd zbudowany z 34 reszt aminokwasowych (teryparatyd), biologicznie aktywny N-końcowy fragment PTH, który ma podobne powinowactwo i aktywuje receptor dla PTH1R w ten sam sposób jak endogenne parathormon [2], [22].

Wytyczne kliniczne zalecają w pierwszej kolejności stosowanie terapii konwencjonalnej, jednak postępowanie z wykorzystaniem rekombinowanego parathormonu jest rekomendowane w wybranych przypadkach, takich jak:

- niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy,
- konieczność stosowania dużych dawek wapnia/witaminy D do utrzymania kontroli stężenia wapnia w surowicy,
- nietolerancja terapii konwencjonalnej,
- hiperkalcemia, kamica nerkowa, nefrokalcynoz lub zmniejszony klirens kreatyniny/eGFR (< 60 ml/min),
- hiperfosfatemia $> 6,5$ mg/dl i/lub iloczyn wapniowo-fosforanowy > 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²),
- zaburzenia czynności przewodu pokarmowego związane ze złym wchłanianiem,
- obniżona jakość życia [3], [4]-[6], [7], [8], [9], [97], [102], [103].

W najnowszych wytycznych Międzynarodowego Panelu Ekspertów z 2025 roku [99], Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ang. *European Society of Endocrinology*) [102] oraz Associazione Medici Endocrinologi [103] wymieniono palopegteryparatyd jako zaawansowaną opcję w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konwencjonalna terapia jest nieodpowiednia lub nietolerowana. Podkreślono, że palopegteryparatyd jest jedynym preparatem zarejestrowanym i dostępnym dla dorosłych z niedoczynnością przytarczyc i jego zastosowanie może normalizować stężenie wapnia w surowicy, fosforu i wapnia w moczu, może również znacznie zmniejszyć zapotrzebowanie na aktywne suplementy witaminy D i wapnia, jednocześnie poprawiając jakość życia [102], [103].

Epidemiologia przewlekłej niewydolności przytarczyc

Częstość występowania niewydolności przytarczyc różni się znacząco w zależności od źródła danych. Rozpowszechnienie niewydolności przytarczyc wynosi od 6,4 do 40/100 000 osobolat i jest większe w krajach z niedoborem jodu [45]. Zapadalność jest dużo trudniejsza do oszacowania, wśród hospitalizowanych pacjentów w Danii wynosiła 0,8/100 000 osobolat, natomiast w Indiach wśród pacjentów z idiopatyczną niewydolnością przytarczyc została oszacowana na poziomie 2,6/100 000 osobolat [45]. Należy podkreślić, że rozbieżności w danych epidemiologicznych wynikają z różnic w definicji choroby, jak również jej klasyfikacji jako choroby przejściowej lub przewlekłej. Badania przeprowadzone w latach 2019 i 2020 w krajach europejskich pozwalają oszacować odsetek pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, u których nie udaje się uzyskać kontroli choroby przy pomocy terapii konwencjonalnej w zakresie 15,9%-39% [89], [90].

Epidemiologia przewlekłej niewydolności przytarczyc w Polsce:

- w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, częstość występowania niewydolności przytarczyc w Polsce wynosi 8,34/100 000 osobolat, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie do 20. roku życia i 10,01/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie > 20 . roku życia [44],
- na podstawie danych z bazy SWIAD Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczba pacjentów z rozpoznaniem niedoczynności przytarczyc w latach 2018-2021 wynosiła od 4 889 do 5 590 osób [43],
- w opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii występowanie ciężkiej, pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, odpornej na leczenie konwencjonalne szacowane jest na 1-2 chorych z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc [44],
- uwzględniając liczbę ludności w Polsce w roku 2023 (dane Głównego Urzędu Statystycznego; GUS) oraz opinie ekspertów, w opracowaniu analitycznym AOTMIT oszacowano, że liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



palopegteryparatydem w pierwszym roku będzie wynosiła 75 (50-100) pacjentów, a liczba nowych przypadków rocznie będzie wynosić 8 (5-10) osób [33].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie niewydolności przytarczyc **do grona chorób rzadkich tj. występujących z częstością ≤ 5 na 10 000 osób** zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [64]. Należy podkreślić, że przewlekła postać tego schorzenia dotyczy jeszcze niższego odsetka pacjentów. Niewydolność przytarczyc została wpisana na listę chorób rzadkich zarówno przez Komisję Europejską, jak również przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*; NIH) w Stanach Zjednoczonych [3]. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych** [63].

Rokowanie, obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc

Nie ma jednoznacznych danych pozwalających określić, czy przewlekła niedoczynność przytarczyc wpływa na długość życia chorych. Zwapnienia będące wynikiem długotrwałych zaburzeń jonowych mogą prowadzić do upośledzenia funkcji nerek, zwiększając częstość występowania przewlekłej choroby nerek w analizowanej populacji [28]. U chorych z samoistną niedoczynnością przytarczyc istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek (4. stopień nasilenia) i schyłkowej niewydolności nerek (5. stopień nasilenia) [3], [4], [29]. Zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu przewlekłej niewydolności przytarczyc może prowadzić do choroby niedokrwiennej serca lub udaru [28]. U chorych obserwowane jest również zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i choroba dwubiegunowa [52]. Powyższe powikłania choroby generują duże obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, pacjenci wymagają zwiększonej liczby wizyt ambulatoryjnych, porad lekarzy specjalistów, częściej korzystają z szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz wymagają hospitalizacji. Choroba wpływa również na produktywność chorych, głównie z uwagi na zmęczenie i zaburzenia koncentracji [46], [47]. Przewlekła niewydolność przytarczyc wiąże się z obniżoną jakością życia chorych, wynikającą w dużej mierze z objawów neuropsychiatrycznych (mgła mózgowa, zaburzenia pamięci, trudności w koncentracji) [3]. Pogorszeniu ulega również komponenta zdrowia fizycznego [57], [58], co przekłada się pogorszenie zarówno codziennego funkcjonowania chorych jak i efektywności ich pracy zawodowej.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc

Terapia konwencjonalna z wykorzystaniem aktywnego metabolitu witaminy D (kalcytriolu) stanowi obecnie jedyną refundowaną opcję terapeutyczną w Polsce w terapii przewlekłej niewydolności przytarczyc. W ramach tej terapii stosowane są również preparaty wapnia dostępne dla wszystkich pacjentów bez recepty. Terapia konwencjonalna nie zawsze jest skuteczna w wyrównaniu poziomu wapnia w surowicy, a niektórzy pacjenci wymagają stosowania leków w bardzo wysokich dawkach. Zaburzenia równowagi wapniowo-fosforanowej występujące podczas terapii konwencjonalnej lub stosowanie wysokich dawek leków może z kolei prowadzić do powikłań choroby, w tym do powstawania zwapnień w tkankach miękkich [4]. Nieprawidłowo kontrolowana choroba zwiększa również ryzyko współchorobowości i hospitalizacji [46], a konieczność przyjmowania leków w ramach leczenia konwencjonalnego kilka razy na dobę może prowadzić do niestosowania się chorych do zaleceń terapii i tym samym obniżać stopień kontroli choroby.

Należy podkreślić, że **leczenie konwencjonalne nie stanowi terapii zastępczej, ponieważ nie dostarcza parathormonu, którego brakuje w organizmie pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Oznacza to, że terapia konwencjonalna wyrównuje tylko część zaburzeń wynikających z niedoboru PTH, przykładowo nie prowadzi do poprawy jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc [60], [58], [61] i nie odwraca nieprawidłowości w przebudowie kości charakterystycznych dla tej choroby [35].**

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



W związku z powyższym, konieczna jest dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych wobec pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, szczególnie dla tych chorych, u których trudno jest osiągnąć wyrównanie homeostazy wapniowo-fosforanowej terapią konwencjonalną lub u pacjentów, u których wymagane jest stosowanie wysokich dawek preparatów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D, a także chorych o znacznie obniżonej jakości życia będącej wynikiem choroby.

Interwencja wnioskowana

Palopegteryparatyd jest hormonalnym lekiem zastępczym stosowanym w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc; jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony 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 endogenne parathormon. Zastosowanie tego leku zapewnia ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH. Terapia uzupełnia niedobory parathormonu u chorych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, co prowadzi m. in. do przywrócenia prawidłowego poziomu wapnia we krwi. Lek początkowo dodaje się do kontynuacji terapii konwencjonalnej, ale jego stosowanie pozwala na odstawienie hydroksylowanej pochodnej witaminy D i preparatów wapnia u większości chorych. Palopegteryparatyd podawany jest w postaci wstrzyknięcia podskórnego, raz na dobę [2]. **Yorvipath® posiada status leku sierocego, a ponadto jest aktualnie jedyną zarejestrowaną w Unii Europejskiej i dostępną w sprzedaży terapią parathormonem, wskazaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc** [26], [86]

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PaTHway

Wykazano, że dodanie palopegteryparatydu do terapii konwencjonalnej stosowanej w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie w 26. tygodniu u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów, w porównaniu do wyniku w grupie kontrolnej, w której podawano placebo obok leczenia konwencjonalnego. Odpowiedź na leczenie była definiowana jako stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia oraz brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed tygodniem 26. Należy podkreślić, że podobne wyniki obserwowano w grupie pacjentów, u których kontrola choroby podczas terapii konwencjonalnej była nieprawidłowa, a którzy stanowili 82% populacji włączonej do badania. Stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie osiągnęło 80,3% chorych otrzymujących palopegteryparatyd i mniej niż połowa chorych z grupy placebo. Ponad 90% chorych leczonych PTH nie wymagało kontynuacji terapii konwencjonalnej, podczas gdy w grupie placebo niezależność od preparatów wapnia uzyskało niespełna 5% pacjentów. Leczenie palopegteryparatydem prowadziło tym samym do znaczącego zmniejszenia obciążenia terapią pacjentów (mniejsza liczba tabletek przyjmowanych w czasie doby). Zastosowana terapia prowadziła również do znaczącej poprawy w kluczowych domenach kwestionariusza HPES (ang. *Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom*; kwestionariusz oceny skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc) i podskali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a poprawa jakości życia obserwowana była już po 10 tygodniach od wprowadzenia leczenia palopegteryparatydem, przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia [62]. **Kontynuacja leczenia palopegteryparatydem przez okres roku prowadziła do wzrostu wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, świadczącego o poprawie funkcji nerek, szczególnie u pacjentów z początkowymi zaburzeniami pracy nerek** [92].

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Wybór komparatora dla palopegteryparatydu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce, za odpowiedni komparator dla palopegteryparatydu, początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, wybrano:

- placebo dodane do leczenia konwencjonalnego (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D).

Z uwagi na fakt, że na chwilę obecną (styczeń 2026) żadna terapia innym rekombinowanym parathormonem nie jest refundowana w Polsce, dodatkowo produkcja preparatu rhPTH(1-84) zatwierdzonego do stosowania w Europie w analizowanym wskazaniu została zakończona w grudniu 2024 [24], nie istnieje inna, alternatywna opcja aktywnego leczenia. W związku z powyższym najbardziej uzasadniony jest wybór braku leczenia lub placebo wraz z leczeniem konwencjonalnym (aktualny standard terapeutyczny; preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D) w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc; takie podejście jest zgodne z opracowaniem analitycznym AOTMiT [44].

Rekomendacje finansowe dla palopegteryparatydu we wnioskowanym wskazaniu

W lutym 2024 roku palopegteryparatyd we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc stanowił przedmiot opracowania analitycznego AOTMiT w ramach „Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024” [33], niemniej jednak nie znalazł się finalnie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [98].

W czerwcu 2024 roku niemiecka G-Ba wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc [84] a we wrześniu 2024 roku francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania tego leku w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konieczna jest terapia zastępcza PTH i których nie można optymalnie kontrolować za pomocą terapii witaminowo-wapniowej [83]. Z kolei australijska agencja PBAC w marcu i lipcu 2025 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie refundacji palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, których stan nie jest odpowiednio kontrolowany za pomocą terapii konwencjonalnej, głównie z uwagi na zaproponowaną cenę i niepewność modelu ekonomicznego [78], [104]. Zasadność finansowania palopegteryparatydu w analizowanym wskazaniu jest obecnie oceniana przez brytyjską agencję NICE (spodziewana data wydania decyzji to lipiec 2026) [80], kanadyjską CDA [79] oraz szkocką SMC [81].

Podsumowując, palopegteryparatyd stanowi terapię zastępczą w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc, pozwalającą na uzupełnienie niedoborów PTH w organizmie. Terapia prowadzi nie tylko do wyrównania poziomu wapnia, będącego kluczowym celem terapii konwencjonalnej, ale również normalizuje inne zaburzenia jonowe, prowadzi do poprawy metabolizmu kostnego i poprawy jakości życia chorych. Wyrównanie biochemiczne choroby bez konieczności stosowania preparatów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D w wysokich dawkach może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka powikłań choroby, takich jak ektopowe zwapnienia w tkankach miękkich czy kamica nerkowa. Jest też opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie konwencjonalne nie jest skuteczne, a którzy na chwilę obecną nie mają dostępu do alternatywnej terapii. Co istotne, palopegteryparatyd jest aktualnie jedyną zarejestrowaną w Unii Europejskiej i dostępną w sprzedaży terapią parathormonem, wskazaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Uwzględniając powyższe dane, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba na refundację w Polsce zarejestrowanej i komercyjnie dostępnej terapii substytucyjnej, zapewniającej ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH, który oddziałuje na przyczynę choroby i pozwala nie tylko na wyrównanie biochemiczne, ale również może zapobiegać powikłaniom w przebiegu choroby i poprawiać jakość życia chorych.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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® (palopegteryparatyd w postaci roztworu do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml) w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” [1].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoeconomicznego w odniesieniu do palopegteryparatydu w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić jego optymalny sposób refundacji.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Yorvipath® roztwór do wstrzykiwań: 168 mikrogramów/0,56 ml; 294 mikrogramów/0,98 ml; 420 mikrogramów/1,4 ml) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania palopegteryparatydu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Yorvipath® (palopegteryparatyd), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), jest stosowany jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [2].

Wnioskowane wskazanie dla palopegteryparatydu, w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20, z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” [1], jest zawężone względem zarejestrowanego [2], do populacji w której wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie terapii PTH [3], [4]-[6], [7], [8], [102], [103], a więc do chorych, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. We wnioskowanym programie lekowym niedoczynność przytarczyc jest definiowana jako trwała, tj. utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy, co jest zasadniczo zgodne z definicjami przewlekłej niedoczynności przytarczyc w literaturze i badaniach klinicznych [62], [100].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia palopegteryparatydem w ramach proponowanego programu zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia palopegteryparatydem stosowanym jako terapia zastępcza parathormonem wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20 z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” (ICD-10: E20)” [1].

Kryteria kwalifikacji
1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowane są osoby dorosłe ze zdiagnozowaną niedoczynnością przytarczyc, spełniające wszystkie kryteria ogólne (1.1) oraz co najmniej jedno z kryteriów szczegółowych (1.2), bez przeciwwskazań (1.3) z uwzględnieniem specjalnych środków ostrożności (1.4).
1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji: 1) wiek ≥ 18 lat, 2) niedoczynność przytarczyc rozpoznana na podstawie kryteriów biochemicznych i klinicznych, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, 3) trwały charakter choroby (co najmniej 6 miesięcy) a w uzasadnionych przypadkach wcześniej, 4) stosowanie terapii konwencjonalnej (aktywne analogi witaminy D oraz preparaty wapnia) uznane zostało za nieskuteczne, 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stanowiących przeciwwskazanie w oparciu o aktualną ChPL.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



1.2. Kryteria szczegółowe kwalifikacji:

- 1) objawowa hipokalcemia, powodująca konieczność częstych hospitalizacji i/lub interwencji medycznych,
- 2) niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy,
- 3) konieczność stosowania wysokich dawek terapeutycznych wapnia elementarnego (>2500 mg/dobę) i/lub aktywnych pochodnych witaminy D (kalcytriol >2 μ g na dobę lub alfacalcydol >3 μ g/dobę),
- 4) hiperfosfatemia lub $\text{Ca} \times \text{P} > 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$),
- 5) hiperkalciuria, kamica nerek lub nefrokalcynoza,
- 6) pogarszająca się wydolność nerek $\text{eGFR} < 60$ ml/min
- 7) współwystępowanie chorób znacząco wpływających na wchłanianie 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 pętłowe),
- 8) znacząco obniżona jakość życia.

1.3. Przeciwwskazania:

- 1) rzekoma niedoczynność przytarczyc (zespoły oporności na PTH),
- 2) nadwrażliwość na palopegteryparatyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 3) ciąża lub karmienie piersią,
- 4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym, zalecana jest świadoma kontrola urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.

1.4 Specjalne środki ostrożności u pacjentów:

- 1) z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby,
- 2) ze zwiększonym ryzykiem kostniakomięsaka,
- 3) stosujących jednocześnie glikozydy nasercowe.

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) terapia powinna być kontynuowana bez ustalenia daty jej zakończenia; podawanie palopegteryparatydu stanowi formę terapii zastępczej PTH u pacjentów, u których występuje jego przewlekły niedobór lub brak,
- 2) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; w przypadku przerwania leczenia należy wznowić leczenie suplementami wapnia i aktywną pochodną witaminy D zgodnie z ChPL.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) ciąża lub karmienie piersią,
- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia,
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą,
- 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL,
- 5) istotne pogorszenie jakości życia na skutek stosowania leku,
- 5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Schemat dawkowania leku w programie

Dawkowanie palopegteryparatydu, aktywnych pochodnych witaminy D i suplementów wapnia powinno zostać dostosowane zgodnie z aktualną ChPL i w oparciu o decyzję lekarza prowadzącego. Stosowanie palopegteryparatydu nie wyklucza możliwości stosowania aktywnych metabolitów witaminy D lub preparatów wapnia.

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - DEFINICJA

Przewlekła niedoczynność przytarczyc – definicja

Niedoczynność przytarczyc jest zaburzeniem endokrynologicznym, które związane jest z obniżoną czynnością wewnątrzwydzielniczą przytarczyc. Brak lub niedostateczne wydzielanie parathormonu przez przytarczycę prowadzi do zaburzeń jonowych - hipokalcemii i hiperfosfatemii. Do innych zaburzeń występujących u chorych z niedoczynnością przytarczyc należy m. in. zahamowanie metabolizmu kostnego, niewydolność nerek, zwapnienie jąder podstawnych mózgu czy zaćma. Etiologia niedoczynności przytarczyc jest różnorodna - od powikłań po zabiegach chirurgicznych, przez choroby autoimmunologiczne, choroby wrodzone i uszkodzenie przytarczyc w wyniku innych chorób [3]. W literaturze istnieją rozbieżności odnośnie zdefiniowania (czasu trwania) przewlekłej niedoczynności przytarczyc tj. utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy [62], [91], [100] lub co najmniej 12 miesięcy [3], [4]. W roku 2014 niedoczynność przytarczyc została wpisana na listę chorób sierocych przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*; NIH) w Stanach Zjednoczonych jak również przez Komisję Europejską [3].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje niedoczynność przytarczyc pod kodem ICD-10 E20 [38]. W 11. wersji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-11) niedoczynność przytarczyc klasyfikowana jest pod kodem ICD-11 5A50 [39]. W dedykowanej chorobom rzadkim bazie Orphanet, rzadka niedoczynność przytarczyc dorosłych ma przypisany kod ORPHA 177101 [40].

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYŃNOŚCI PRYTARCZYC

2.2.1. Etiologia przewlekłej niedoczynności przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc może mieć charakter pierwotny i wtórny, dodatkowo rozpoznawana jest również rzekoma niedoczynność przytarczyc. Pierwotny charakter choroby wynika z zaburzenia funkcjonowania przytarczyc i wiąże się z brakiem lub niedoborem wydzielania parathormonu. Wtórna niedoczynność przytarczyc jest związana z istnieniem innych schorzeń, które podnosząc poziom wapnia we krwi hamują funkcję wydzielniczą przytarczyc. W rzekomej niewydolności przytarczyc parathormon nie wywołuje swojej aktywności biologicznej z powodu defektu receptora dla parathormonu. Rzekoma niewydolność przytarczyc jest uwarunkowana genetycznie [10]. Stosowanie interwencji wnioskowanej - palopegteryparatydu (produkt leczniczy Yorvipath®) jest przeciwwskazane w populacji chorych z rzekomą niewydolnością przytarczyc [2] (w tym przypadku zarówno endogenne jak i egzogenne parathormony nie wywołują swojego efektu biologicznego), w związku z czym ta grupa pacjentów nie stanowi analizowanej populacji. Pierwotna niedoczynność przytarczyc jest wynikiem niedoboru lub braku parathormonu, w rzadkich przypadkach może też wynikać z wydzielania parathormonu nieczynnego biologicznie.

Do głównych przyczyn zaburzeń wydzielania PTH należą:

- przyczyny jatrogenne (pooperacyjne),
- przyczyny samoistne:
 - procesy autoimmunologiczne,
 - wady wrodzone,
 - choroby mitochondrialne,
 - wydzielanie PTH o zmienionej strukturze,
 - upośledzenie wydzielania PTH [3], [10].

Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc

Stanowi przyczynę około 75% przypadków niedoczynności przytarczyc. Jest efektem operacji tarczycy lub przytarczyc, innych rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie szyi lub radioterapii w tym obszarze.

Wynika ze zmniejszenia objętości czynnego hormonalnie miększego gruczołów przytarczycowych w konsekwencji ich wycięcia, uszkodzenia mechanicznego lub termicznego, ale również w wyniku niedokrwienia podczas zabiegów operacyjnych w okolicy przedniej części szyi [3], [17].

W zależności od czasu utrzymywania się hipokalcemii pooperacyjna niedoczynność przytarczyc definiowana jest jako przemijająca (przejściowa) - która ustępuje w ciągu <6 miesięcy od zabiegu lub przewlekła (trwała) - jeżeli utrzymuje się ponad 12 miesięcy po operacji [4].

W niektórych źródłach pojawia się dodatkowo definicja przedłużającej się niedoczynności, która jest definiowana jako stężenie PTH (<13 pg/ml) i/lub konieczność stosowania preparatów wapnia łącznie z hydroksylowaną pochodną witaminy D lub bez niego po upływie 4-6 tygodni od zabiegu operacyjnego [3], [18].

Przejściowa hipokalcemia po całkowitym wycięciu tarczycy obserwowana jest u 5,4% do nawet 83% operacji, natomiast przewlekła niewydolność przytarczyc raportowana jest w 0,12-12,1% przypadków [3].

Samoistna niedoczynność przytarczyc

Podłoże autoimmunologiczne

Stanowi najczęstszą przyczynę niedoczynności przytarczyc niebędącą następstwem przeprowadzonej operacji. Może być składową autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (ang. *autoimmune polyendocrine syndrome type 1*; APS-1). Zespół ten charakteryzuje się m. in. niewydolnością kory nadnerczy i przewlekłą kandydozą śluzówkowo-skórną, a niedoczynność przytarczyc występuje u >80% pacjentów, w wyniku uszkodzenia przytarczyc przez autoprzeciwciała i nacieki limfocytarne. Zespół APS-1 jest uwarunkowany genetycznie, a diagnoza opiera się na potwierdzeniu mutacji genu *AIRE* [19]. U osób z APS-1 stwierdza się obecność przeciwciał aktywujących receptor wapniowy (ang. *calcium-sensing receptor*; CaSR) i hamujących wydzielanie parathormonu, obecność przeciwciał CaSR może też występować jako forma izolowana [20]. W powyższych przypadkach rozpoznanie opiera się na obecności objawów, wywiadzie rodzinnym i testach genetycznych [4].

Inne przyczyny samoistnej niedoczynności przytarczyc

Odkładanie w tkance przytarczyc miedzi (w chorobie Wilsona) lub żelaza (hemochromatoza dziedziczna) czy glinu może stanowić przyczynę rzadkich przypadków samoistnej niedoczynności przytarczyc. Również naciekanie gruczołów przytarczycznych przez nowotwory, komórki ziarniakowate, komórki zapalne lub białko amyloidowe może prowadzić do niedoczynności przytarczyc [3]. Dodatkowo, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych stosowane w immunoterapii nowotworów mogą powodować niedoczynność przytarczyc, w wyniku aktywacji autoprzeciwciał przeciwko CaSR [21]. Cynakalcet, lek kalcymimetyczny, zwiększa wrażliwość CaSR na zewnątrzkomórkowy wapń i zmniejsza stężenie parathormonu i wapnia w surowicy [4].

Przyczyną niedoczynności przytarczyc może być również zapalenie tarczycy lub uraz szyi, a także wady wrodzone, do których należy niedorozwój gruczołów przytarczycznych występujący w zespole DiGeorge'a i wrodzona niedoczynność przytarczyc [10].

Niedoczynność przytarczyc może również towarzyszyć chorobom mitochondrialnym, takim jak zespół Kearnsa i Sayre'a czy zespół MELAS (ang. *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*). Zmieniona struktura parathormonu może prowadzić do braku jego wiązania z receptorem, a tym samym do braku wywoływania efektu biologicznego [4].

Należy rozróżniać trwałą niedoczynność przytarczyc od przejściowej niechirurgicznej niedoczynności, która może być spowodowana hipo- lub hipermagnezemią. Terminem idiopatyczna niedoczynność przytarczyc określa się przypadki, w których przyczyna schorzenia nie została ustalona [4].

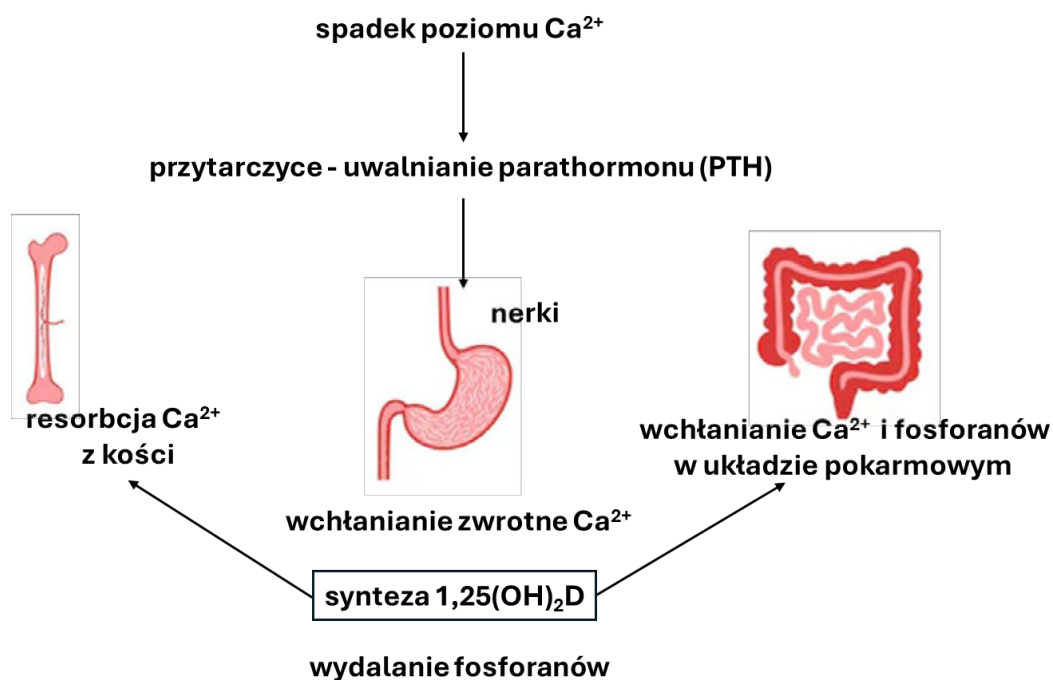
2.2.2. Patogeneza przewlekłej niedoczynności przytarczyc

Przytarczycy zwykle występują w liczbie czterech i są gruczołami zlokalizowanymi w okolicy tarczycy, a wydzielany przez nie parathormon reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie. Regulacja uwalniania parathormonu przez przytarczycy zachodzi w wyniku wiązania się wapnia z receptorami CaSR na powierzchni komórek przytarczyc.

W wyniku spadku stężenia wapnia w surowicy następuje pobudzenie przytarczyc do produkcji parathormonu, a jego efekty biologiczne prowadzą do zwiększenia wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach dalszych oraz do hydroksylacji kalcydiolu - 25(OH)D w cewkach bliższych nerek.

Hydroksylacja zachodzi przy udziale enzymu 1 α -hydroksylazy i prowadzi do powstania aktywnego metabolitu witaminy D - kalcytriolu - 1,25(OH) $_2$ D. Aktywna postać witaminy D powoduje zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforu w jelitach i wchłaniania zwrotnego w nerkach, a ponadto stymuluje osteoblasty i resorpcję kostną przez osteoklasty, uwalniając zapasy wapnia z kości.

Niedobór lub brak parathormonu prowadzi do hipokalcemii (zbyt niskiego stężenia wapnia we krwi) wynikającej ze zmniejszonej mobilizacji wapnia z kości, zmniejszonej biosyntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w nerkach (niedobory parathormonu prowadzą do zmniejszenia aktywności 1α -hydroksylazy w nerkach), zmniejszonego wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego z powodu niedoborów $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i zmniejszonego wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach nerkowych. Jednocześnie zmniejszenie klirensu nerkowego fosforanów prowadzi do hiperfosfatemii (zbyt wysokiego stężenia fosforanów we krwi), której następstwem jest obniżenie stężenia wapnia i zmniejszenie syntezy kalcytriolu, a więc procesów i tak już zaburzonych niedoborem parathormonu. Wynikiem hipokalcemii jest nadpobudliwość nerwowo-mięśniowa, podczas gdy hiperfosfatemia prowadzi do odkładnia nierozpuszczalnych kompleksów fosforanu wapnia w tkankach miękkich takich jak mózg, naczynia krwionośne czy nerki [4], [10], [11].



Rysunek 1. Schemat przedstawiający prawidłową regulację homeostazy wapniowo-fosforanowej z udziałem parathormonu (PTH), źródło własne.

2.2.3. Czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej niedoczynności przytarczyc

Do czynników ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc należą:

- czynniki zależne od pacjenta (niedobór witaminy D, płeć żeńska, młody wiek),
- czynniki związane z chorobą podstawową (nowotwór złośliwy, nadczynność tarczycy czy wielkość przytarczyc),
- czynniki związane z samym zabiegiem (powtórna operacja, rozległość operacji, doświadczenie chirurga) [4].

Niedobory witaminy D w okresie przedoperacyjnym mogą prowadzić do przerostu i zwiększonego ukrwienia gruczołów przytarczycznych, dlatego pacjenci przygotowujący się do zabiegu powinni uzupełnić niedobory witaminy do wartości rekomendowanych [stężenie kalcydiolu - 25(OH)D w surowicy > 30 ng/ml] [3].

Meta-analiza danych pochodzących z 25 badań wskazuje, że czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc jest autotransplantacja przytarczyc w trakcie operacji tarczycy [12]. Z tego powodu zaleca się pozostawić wszystkie przytarczycy *in situ*, a ich autoprzeszczep ograniczyć do przypadków, kiedy wycięcie przytarczyc nastąpiło niezamierzenie w trakcie operacji [4]. Uważa się, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym decydującym o wystąpieniu hipokalcemii i trwałej niedoczynności przytarczyc jest stężenie PTH w surowicy oznaczane w czasie 12–24 godzin po operacji. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że jeżeli stężenie parathormonu przekraczało 10 pg/ml (1,05 pmol/l) w ciągu 12-24 godzin od operacji, ryzyko rozwoju przewlekłej niedoczynności przytarczyc było niskie, natomiast jeżeli wynosiło poniżej 10 pg/ml miało mniejszą wartość predykcyjną, jednak ryzyko rozwoju przewlekłej niedoczynności przytarczyc wynosiło mniej niż 50% [13]. W celu zmniejszenia ryzyka niezamierzonego wycięcia przytarczyc podczas zabiegu zalecane są śródoperacyjne techniki wizualizacyjne (z wykorzystaniem fluorescencji) [3].

W innym opracowaniu wykazano, że do czynników ryzyka wystąpienia pooperacyjnej przewlekłej niewydolności przytarczyc należą:

- niski poziom parathormonu w pierwszym dniu po operacji,
- nowotwór,
- brak doświadczenia chirurga,
- rozległy zabieg operacyjny,
- gruczoły przytarczyczne zidentyfikowane w próbce histologicznej [45].

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC

2.3.1. OBJAWY I PRZEBIEG PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC

Przewlekła niedoczynność przytarczyc może przez długi czas przebiegać bezobjawowo. Po zabiegu usunięcia tarczycy niedoczynność przytarczyc w większości przypadków ustępuje w okresie do 6 miesięcy. Jeżeli utrzymuje się przez okres ponad 12 miesięcy klasyfikowana jest jako przewlekła (trwała) niedoczynność przytarczyc. Główne objawy wynikają z hipokalcemii i należą do nich: parestezje, które objawiają się pieczeniem, kłuciem, mrowieniem, napady tężyczkowe, tężyczka utajona lub równoważniki tężyczki.

W poniższej tabeli podano listę najczęstszych powikłań towarzyszących przewlekłej niewydolności przytarczyc, na podstawie danych literaturowych [4].

Tabela 2. Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłej niewydolności przytarczyc [4].

Powikłanie	Częstość występowania* (mediana %)
Zaćma	17
Infekcje	11
Nefrokalcynoza/ kamica nerkowa	15
Niewydolność nerek	12
Drgawki	11
Depresja	9
Choroba niedokrwienna serca	7
Arytmie	7

*w oparciu o dane literaturowe pochodzące od 18 973 pacjentów.

Szczegółowe informacje dotyczące objawów i przebiegu choroby zamieszczone zostały w Aneksie (rozdz. 9.1).

2.3.2. DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań laboratoryjnych oraz w oparciu o wywiad lekarski i ewentualne objawy kliniczne. Zabieg usunięcia tarczycy i późniejsze napady tężyczkowe są wskazaniem dla diagnostyki w kierunku niedoczynności przytarczyc.

Hipokalcemia z hiperfosfatemią i stężeniem parathormonu poniżej dolnej granicy normy stanowią kryterium rozpoznania niedoczynności przytarczyc, zaburzenie utrzymujące się > 12 miesięcy jest definiowane jako przewlekłe. Rozpoznanie opiera się na wynikach uzyskanych dwukrotnie z co najmniej dwutygodniowym odstępem i 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]),
- niskie lub nieoznaczalne stężenie parathormonu (przy zastosowaniu testów drugiej lub trzeciej generacji) [3], [4].

Szczegółowe informacje diagnostyki choroby zamieszczone zostały w Aneksie (rozdz. 9.1.2).

2.4. ROKOWANIE W PRZEWLEKŁEJ NIWYDOLNOŚCI PRYTARCZYC

Rokowanie w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc jest trudne do określenia, z uwagi na fakt, że schorzenie to należy do chorób rzadkich, a metodologia badań i stosowane definicje (na przykład dotyczące powikłań i współchorobowości) nie są spójne. W ogólnosiłowym rejestrze pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc opartym na danych pochodzących od 492 pacjentów, kamienie nerkowe odnotowano u 11% pacjentów, z których 6% miało również przewlekłą chorobę nerek w wywiadzie. W grupie pacjentów, u których uzyskano wyniki badań obrazowych, zwapnienia zaobserwowano u 12%. Zwapnienia występowały najczęściej w nerkach (30%), a następnie w mózgu (23%) i układzie sercowo-naczyniowym (18%) [94]. Zwapnienia w obrębie nerek mogą prowadzić do upośledzenia ich funkcji, a częstość występowania przewlekłej choroby nerek w analizowanej populacji wynosi od 2,5% do 41% [28]. U chorych z samoistną niedoczynnością przytarczyc istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek (4. stopień nasilenia) i schyłkowej niewydolności nerek (5. stopień nasilenia) [3], [4], [29]. U osób z niedoczynnością przytarczyc wykazano również szybszą progresję przewlekłej choroby nerek (HR:1,62; $p<0,001$) i tym samym szybszą progresję do stadium schyłkowej niewydolności nerek (HR: 1,95; $p<0,001$) [95]. Zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu przewlekłej niewydolności przytarczyc może prowadzić do choroby niedokrwiennej serca lub udaru [28]. U chorych obserwowane jest również zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i choroba dwubiegunowa [52].

Dane literaturowe wskazują, że na rokowanie pacjentów wpływa stopień wyrównania biochemicznego w wyniku zastosowanego leczenia. W jednym z badań wykazano, że prawidłowo kontrolowana choroba zmniejszała istotnie statystycznie ryzyko współchorobowości oraz hospitalizacji, w porównaniu z chorymi

u których nie uzyskano prawidłowego wyrównania biochemicznego w przebiegu niewydolności przytarczyc [46].

Wpływ choroby na długość życia pacjentów

Nie ma jednoznacznych danych pozwalających określić, czy przewlekła niedoczynność przytarczyc wpływa na długość życia chorych. Dostępne dane nie są jednoznaczne i wskazują na zwiększenie śmiertelności w analizowanej populacji chorych [32], [53], podczas gdy inne badania nie wykazują takiego wpływu [50], [51], [54].

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ PRYTARCZYC

Przewlekła niewydolność przytarczyc wiąże się z obniżoną jakością życia chorych. Opierając się na wynikach badań, w których porównywano jakość życia chorych z niedoczynnością przytarczyc z normatywną populacją referencyjną wykazano, że analizowane schorzenie powodowało istotne obniżenie jakości życia oceniane z wykorzystaniem formularza SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*), stosowanego w chorobach przewlekłych [56]. Porównując wyniki uzyskane w populacji chorych z niewydolnością przytarczyc do raportowanych w populacji osób zdrowych dopasowanych względem wieku i płci, wykazano znaczące obniżenie we wszystkich analizowanych domenach kwestionariusza SF-36 (tj. funkcjonowaniu fizycznym, ograniczeniu w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia, vitalności, funkcjonowania społecznego, ograniczeniu w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych) [57], [58]. Podobne wyniki raportowano w badaniu randomizowanym, w którym jakość życia chorych oceniana z wykorzystaniem formularza SF-36 była obniżona w większości domen, natomiast wynik w sumarycznej skali psychicznej nie różnił się istotnie w porównaniu z grupą referencyjną [61]. Jednak to właśnie objawy neuropsychiatryczne (mgła mózgowa, zaburzenia pamięci, trudności w koncentracji) stanowią jeden z głównych powodów obniżonej jakości życia chorych z niedoczynnością przytarczyc [3].

Osoby z niedoczynnością przytarczyc leczone terapią konwencjonalną raportują obniżoną jakość życia i doświadczają znaczących krótkoterminowych objawów i długoterminowych powikłań, które zakłócają ich codzienne funkcjonowanie [47].

Obniżenie jakości życia pacjentów z niedoczynnością przytarczyc obserwowano również w badaniach z grupą kontrolną [56]. Pogorszenie samopoczucia wiązało się z nasileniem odczucia niepokoju [60]. Odczucie lęku i depresji było również nasilone w badaniu, porównującym jakość życia chorych z niewydolnością przytarczyc z populacją referencyjną [57].

Do czynników obniżających jakość życia chorych w trakcie konwencjonalnej terapii należy również znaczna ilość tabletek przyjmowanych dziennie przez chorych oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego związane z suplementacją wapniem [7].

Jak dotąd nie powiązano obniżonej jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc z etiologią choroby. Wykazano natomiast, że osoby z nieprawidłowo kontrolowaną przewlekłą niewydolnością przytarczyc (raportowaną przez pacjentów na podstawie utrzymujących się objawów lub nieprawidłowego wyrównania biochemicznego raportowanego przez ich lekarzy pomimo stosowania terapii konwencjonalnej) przez okres powyżej 12 miesięcy, zgłaszają większy wpływ choroby, a większe nasilenie objawów obniża jakość życia pacjentów i ich stan zdrowia [96].

W odniesieniu do preparatów zawierających rekombinowany parathormon, wyniki nie są jednoznaczne. U pacjentów leczonych rhPTH(1-84) przez okres 5 lat wykazano poprawę jakości życia ocenianą z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 [59], podczas gdy w randomizowanym badaniu III fazy jakość życia nie uległa znamiennej poprawie w wyniku 6-miesięcznej terapii rhPTH(1-84) [61]. W celu lepszej oceny pacjentów z analizowanym schorzeniem stworzona została skala *HPES-Symptom* (ang. *Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom*), pozwalająca na ocenę skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc. W skali HPES, jak również w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, wszystkie kluczowe domeny uległy istotnej statystycznie poprawie w wyniku stosowania innego analogu PTH - palopegteryparatydu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [62].

Podsumowując, obniżenie jakości życia stanowi duże ograniczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Pogorszeniu podlega zarówno komponenta funkcjonowania fizycznego, jak również psychicznego, co wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych i ich pracę zawodową. Wyrównanie biochemiczne z zastosowaniem konwencjonalnej terapii nie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów, jednak terapia z zastosowaniem analogów PTH może oprócz korzyści klinicznych zapewniać pacjentom znaczącą poprawę samooceny kluczowych domen jakości życia.

2.6. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC

Epidemiologia przewlekłej niedoczynności przytarczyc na świecie

Częstość występowania niewydolności przytarczyc różni się znacząco w zależności od źródła danych. Rozpowszechnienie niewydolności przytarczyc wynosi od 6,4 do 40/100 000 osobolat i jest większe w krajach z niedoborem jodu [45]. Różnice w częstości występowania wynikają m. in. z definicji niewydolności przytarczyc, które są bardzo różnorodne. Szacuje się, że Unii Europejskiej częstość występowania niedoczynności przytarczyc wynosi 2,1/10 000 w przypadku etiologii pozabiegowej i 1,2/10 000 w przypadku etiologii innej niż spowodowana zabiegiem chirurgicznym, co daje sumarycznie 3,2/10 000 (95% CI: 2,4; 4,1/10 000) - dane za rok 2020. Na tej podstawie można spodziewać się, że w roku 2030 częstość występowania niedoczynności przytarczyc wyniesie 3,5/10 000 [88].

Zapadalność jest dużo trudniejsza do oszacowania, wśród hospitalizowanych pacjentów w Danii wynosiła 0,8/100 000 osobolat, natomiast w Indiach wśród pacjentów z idiopatyczną niewydolnością przytarczyc została oszacowana na poziomie 2,6/100 000 osobolat [45].

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych [49] i Danii [50], [51], w których oszacowano częstość występowania i zapadalność na niewydolność przytarczyc, z rozróżnieniem na etiologię pozabiegową i niechirurgiczną. Należy podkreślić, że zabiegi chirurgiczne w obrębie szyi stanowią około 75% wszystkich przypadków niedoczynności przytarczyc [3].

Tabela 3. Epidemiologia niewydolności przytarczyc na świecie [49], [50], [51].

Parametr	Niedoczynność przytarczyc	Pozabiegowa niedoczynność przytarczyc	Niechirurgiczna niedoczynność przytarczyc
Częstość występowania	37/100 000 osobolat [49]*	29/100 000 osobolat [49]*	8/100 000 osobolat [49]*
	-	22/100 000 osobolat [50]^	2,3/100 000 osobolat [51]^
Zapadalność	0,8/100 000 osobolat [50]^	-	-
Śmiertelność	-	HR=0,98 [95%CI: 0,76; 1,26] [50]^	HR=1,25 [95%CI: 0,90; 1,73] [51]^

*-Stany Zjednoczone, ^-Dania

Dane opublikowane w roku 2013 szacowały liczbę pacjentów w Stanach Zjednoczonych z przewlekłą (trwającą ponad 6 miesięcy) niewydolnością przytarczyc na około 77 000 [48]. Należy podkreślić, że liczne opracowania przytaczają dane dotyczące częstości występowania niewydolności przytarczyc, nie oceniając u jakiego odsetka chorych utrzymuje się przewlekła postać tego schorzenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych dotyczących częstości występowania przewlekłej niewydolności przytarczyc w Europie.

Tabela 4. Częstość występowania przewlekłej niewydolności przytarczyc w Europie [53], [55].

Kraj	Referencja	Chorobowość
Szkocja	[53]	40/100 000 - ogółem 23/100 000 - pooperacyjna 17/100 000 - nieoperacyjna
Włochy	[55]	27/100 000 - ogółem

Przejściowa hipokalcemia po całkowitym wycięciu tarczycy rozpoznawana jest nawet w przypadku 83% operacji, jednak niedoczynność przytarczyc utrzymuje się trwale (powyżej 6 miesięcy) w 0,12-12,1% przypadków [3]. W opracowaniu, w którym analizowano tylko próby obejmujące ponad 500 pacjentów, zapadalność na pozabiegową przewlekłą niewydolność przytarczyc wynosiła od 0,3% do 16,7% [45].

Badania przeprowadzone w oparciu o metodę delficką (ang. *Delphi method*), przeprowadzone w roku 2019 w 3 krajach europejskich (Wielka Brytania, Szwecja i Portugalia) pozwalają oszacować odsetek pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, u których nie udaje się uzyskać kontroli choroby przy pomocy terapii konwencjonalnej na 32%-39% [89]. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy w Belgii i Holandii w roku 2020 szacuje ten odsetek na 15,9%-35,8% [90]. Należy podkreślić, że dużym problemem jest brak spójnej definicji niewłaściwej kontroli choroby w badaniach, będącej przyczyną rozbieżności raportowanych danych.

Epidemiologia przewlekłej niewydolności przytarczyc w Polsce

Szacuje się, że częstość występowania niewydolności przytarczyc w Polsce wynosi 8,34/100 000 osobolat, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie do 20. roku życia i 10,01/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie > 20. roku życia [44].

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Detriol® [43], pozwalające na określenie liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E20 (niedoczynność przytarczyc).

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E20 (niedoczynność przytarczyc) [43].

Rozpoznanie (ICD-10)	Rok				
	2018	2019	2020	2021	2022 (pierwsze półrocze)
E20 Niedoczynność przycarczyc	5234	5590	4889	5125	3469

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc może dotyczyć nawet do 10% pacjentów. Występowanie ciężkiej, pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, odpornej na leczenie konwencjonalne szacowane jest na 1-2 chorych z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc [44].

Niedoczynność przytarczyc jako choroba rzadka

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie niedoczynności przytarczyc do grona chorób rzadkich tj. występujących z częstością ≤ 5 na 10 000 osób zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [64]. Należy podkreślić, że przewlekła postać tego schorzenia dotyczy jeszcze niższego odsetka pacjentów. Niewydolność przytarczyc została wpisana na listę chorób sierocych zarówno przez Komisję Europejską, jak również przez Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH) w Stanach Zjednoczonych [3].

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [63].**

Oszacowanie populacji kwalifikującej się do terapii palopegteryparatydem

Uwzględniając liczbę ludności w Polsce w roku 2023 (dane Głównego Urzędu Statystycznego; GUS) oraz opinie ekspertów, w opracowaniu analitycznym AOTMiT oszacowano, że liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii palopegteryparatydem w pierwszym roku oszacowana została przez AOTMiT na 75 (50-100) pacjentów w pierwszym roku, a liczba nowych przypadków rocznie będzie wynosić 8 (5-10) osób [33]. Analogiczne wartości zostały wskazane przez ekspertów ankietowanych przez Zamawiającego [101] (por. rozdz. 9.3).

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Niedoczynność przytarczyc generuje duże obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, związane z koniecznością leczenia objawów choroby oraz współchorobowości. Pacjenci wymagają zwiększonej liczby wizyt ambulatoryjnych, porad lekarzy specjalistów, częściej korzystają z szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz wymagają hospitalizacji.

Głównym źródłem danych na temat obciążenia społecznego i ekonomicznego w odniesieniu do niedoczynności przytarczyc są dwa badania przedstawione poniżej. Jedno z nich przeprowadzono w oparciu o rejestry dorosłych pacjentów z przewlekłą (trwającą co najmniej rok) niedoczynnością przytarczyc leczonych konwencjonalną terapią w wybranych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i kilku krajach europejskich. Spośród 614 chorych, u 74,4% chorych niedoczynność przytarczyc była wynikiem zabiegu chirurgicznego, terapię rekombinowanym parathormonem przyjmowało jedynie 7,4% chorych [46]. W drugim z badań analizie poddano 374 dorosłych pacjentów w Stanach Zjednoczonych, u których niedoczynność przytarczyc utrzymywała się przez okres co najmniej 6 miesięcy. U 78% chorych niedoczynność przytarczyc była wynikiem zabiegu, a leczenie rekombinowanym PTH otrzymywało tylko 15% chorych [47].

U chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc oceniano częstość objawów towarzyszących chorobie. Do najczęstszych fizycznych objawów choroby należały: zmęczenie, skurcze/ból/zmęczenie mięśni, objawy tężyczkowe, parestezje, ból stawów/kości i ból/uczucie ciężkości w kończynach. Spośród objawów kognitywnych pacjenci zgłaszali najczęściej mgłę mózgową, trudności w koncentracji, zaburzenia pamięci i snu, natomiast do głównych problemów emocjonalnych należały: niepokój, strach, nadwrażliwość emocjonalna i pogorszenie nastroju [46], [47].

W badaniu Chen i wsp. 2019 u prawie połowy chorych raportowano współchorobowość w okresie 12 miesięcy trwania przewlekłej niewydolności przytarczyc. Zaburzenia równowagi wapniowo-fosforanowej raportowano u 21,2% chorych, najczęściej występowała hipokalcemia (16,4%). U pacjentów zdiagnozowano też choroby metaboliczne i sercowo-naczyniowe (ogółem 20,2% pacjentów), głównie nadciśnienie. U 16,8% osób rozpoznano schorzenia neuropsychiatryczne, a u 5,7% choroby nerek [46]. W drugim z badań, współchorobowość raportowano u 69% pacjentów, z których u 66% rozpoznano arytmie sercowe, a u 35,5% kamice nerkową [47]. Wyniki badań prowadzonych na całym świecie

pozwalają szacować częstość powikłań nerkowych w przebiegu niewydolności przytarczyc na poziomie: 10,3% do 41% w odniesieniu do przewlekłej choroby nerek, 11,5% do 51% w odniesieniu do kamicy nerkowej/nefrokalcynozy i 21% do 39,1% w odniesieniu do hiperkalciurii [45].

W jednym z badań znaczący wpływ przewlekłej niewydolności przytarczyc na życie raportowało 45% chorych. Przed chorobą zatrudnienie na pełny etat lub część etatu raportowało 68% osób, po diagnozie już tylko 58% pacjentów. Po rozpoznaniu choroby więcej pacjentów zgłaszało niezdolność do pracy (4,5% przed chorobą i 14% po diagnozie), było na emeryturze (6% vs 10%) lub zgłaszało brak zatrudnienia (1% vs 5%), w tej ostatniej grupie 72% osób uważało, że przyczyną braku zatrudnienia jest niedoczynność przytarczyc. Do głównych przyczyn wpływających na zmianę statusu zatrudnienia zgłaszanych przez chorych należały m. in. zmęczenie i zaburzenia koncentracji. Choroba wpływała również na produktywność 78% badanych. Zatrudnieni chorzy byli średnio nieobecni przez 6 ± 14 dni w roku, z czego średnio 65,5 dnia w ciągu roku nie byli w pełni wydajni w pracy. Choroba wpływała również na życie domowe - 85% osób zgłaszało trudności w codziennych pracach domowych [47].

Negatywny wpływ choroby na zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności był również zgłaszany przez opiekunów osób z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Odsetek opiekunów pracujących w pełnym wymiarze godzin zmniejszył się z 51% przed rozpoznaniem niedoczynności przytarczyc u pacjenta do 41% w momencie raportowania danych [96].

Objawy związane z niedoczynnością przytarczyc i towarzyszące jej choroby wiązały się z koniecznością hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym przez 79% pacjentów. Średnia liczba wizyt na oddziałach ratunkowych wynosiła 6 ± 15 , a w przypadku chorych z poważniejszym przebiegiem choroby 13 ± 24 . Średni czas hospitalizacji z powodu niedoczynności przytarczyc w życiu wynosił $8 \pm 16,5$ dnia, z czego 44% chorych przybywało w szpitalu w okresie krótszym niż 10 dni, a 19% przez dłuższy okres czasu. Czas trwania hospitalizacji korelował z nasileniem objawów choroby. Roczny wskaźnik wizyt na oddziałach ratunkowych był wyższy niż w populacji ogólnej (0,8 vs 0,4), podobnie jak roczny wskaźnik hospitalizacji (1,3 dnia vs 0,6 dnia) [47].

Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji 90,7% chorych korzystało z zasobów opieki medycznej (*healthcare resource utilization; HRU*), w związku z niedoczynnością przytarczyc. Co najmniej jednej wizyty ambulatoryjnej wymagało 87,8% chorych, 41% przynajmniej raz wymagało wizyty na ostrym dyżurze, a 19,5% chorych było w tym czasie co najmniej raz hospitalizowane. Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych wynosiła $3,3 \pm 2,2$ na rok, liczba specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych wynosiła $3,1 \pm 3,0$ na rok. Oprócz porad endokrynologicznych, pacjenci wymagali konsultacji z nefrologiem (17,9%), oftalmologiem (15,5%), psychiatrą (12,7%), kardiologiem (12,4%) i neurologiem (11,9%). W

grupie chorych, u których konieczna była wizyta na ostrym dyżurze, średnia liczba takich wizyt wynosiła $2,4 \pm 1,8$ i częściej była związana samą chorobą niż towarzyszącymi jej schorzeniami. W grupie wymagającej hospitalizacji, średnia liczba przyjęć do szpitala wynosiła $1,5 \pm 1,4$, a jej przyczynami były głównie schorzenia współtowarzyszące [46].

W poniższej tabeli przedstawiono ryzyko hospitalizacji związane z powikłaniami i współchorobowością u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc w oparciu o badania przeprowadzone w populacji pacjentów w Danii [50], [51], [52].

Tabela 6. Ryzyko hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością przytarczyc [50], [51], [52].

Ryzyko hospitalizacji z wymienionych przyczyn	Pozabiegowa niedoczynność przytarczyc HR [95%CI]	Niechirurgiczna niedoczynność przytarczyc HR [95%CI]
Choroby nerek	3,67 [2,41; 5,59] [50]	3,39 [1,67; 6,88] [51]
Niewydolność nerek	3,10 [1,73; 5,55] [50]	6,01 [2,45; 14,75] [51]
Kamica nerkowa	4,02 [1,64; 9,90] [50]	-
Choroby sercowo-naczyniowe	-	1,91 [1,29; 2,81] [51]
Choroba niedokrwienności	1,09 [0,83; 1,45] [50]	2,01 [1,31; 3,09] [51]
Schorzenia neuropsychiatryczne	1,26 [1,01; 1,56] [52]	2,45 [1,78; 3,35] [51]
Depresja i choroba dwubiegunowa	2,01 [1,16; 3,50] [52]	-
Infekcje	1,42 [1,20; 1,67] [52]	1,94 [1,55; 2,44] [51]
Drgawki	3,82 [2,15; 6,79] [52]	10,05 [5,39; 18,72] [51]
Zaćma	1,17 [0,66; 2,09] [52]	4,21 [2,13; 8,34] [51]
Złamania	1,03 [0,83; 1,29] [52]	-

HR - ang. *hazard ratio* (ryzyko względne)

Uwzględniając powyższe dane, uwagę zwraca szczególnie podwyższone ryzyko hospitalizacji z powodu drgawek i schorzeń nerkowych.

Podczas 12-miesięcznego okresu trwania badania wykazano, że istotnie statystycznie więcej chorych z niewyrównaną chorobą (57,6%) doświadczyło co najmniej jednego przypadku współchorobowości (zaburzenie równowagi wapniowo-fosforanowej, schorzenia sercowo-naczyniowe, nerkowe, mózgowie) w porównaniu do pacjentów z prawidłowo kontrolowaną chorobą (42,5%). Pacjenci z niewyrównaną chorobą względem chorych z prawidłową jej kontrolą doświadczali również istotnie częściej ($p < 0,05$): co najmniej jednej hospitalizacji (27,9% vs 16,3%), co najmniej jednej wizyty na ostrym dyżurze (47,7% vs 38,5%) oraz wizyt ambulatoryjnych (3,6 vs 2,6) [46].

2.7. METODY LECZENIA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRZYTARCZYC

Celem terapii przewlekłej niedoczynności przytarczyc jest:

- złagodzenie objawów hipokalcemii,
- utrzymanie stężenia wapnia w surowicy na czczo w niskim zakresie normy - 2,1-2,6 mmol/l (8,4-10,4 mg/dl) (lub nieznacznie poniżej tego zakresu),
- utrzymanie poziomu fosforanów w surowicy na czczo w wysokim zakresie normy - 0,9-1,6 mmol/l (2,8-5,0 mg/dl) (lub nieznacznie powyżej tego zakresu),
- zapobieganie hiperkalcemii,
- uniknięcie lub minimalizacja hiperkalciurii,
- utrzymanie iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej górnej granicy normy ($<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ lub $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$),
- uniknięcie ektopowej kalcyfikacji nerek i innych tkanek miękkich [3], [16].

Konwencjonalna terapia

Konwencjonalna terapia przewlekłej niedoczynności przytarczyc obejmuje doustną suplementację preparatami wapnia i hydroksylowanymi pochodnymi witaminy D, w dawkach dostosowanych indywidualnie do pacjenta, w oparciu o ocenę kliniczną [3], [4].

Preparaty wapnia

Przeciętne zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc wynosi 1,0-3,0 g $\text{Ca}^{2+}/\text{dobę}$. Stosowane są następujące preparaty:

- węglan wapnia,
- cytrynian wapnia,
- laktoglukonian wapnia [3], [4].

Najczęściej stosowanym preparatem jest węglan wapnia, w którym wapń elementarny stanowi 40%. Laktoglukonian wapnia zawiera jedynie 13% wapnia elementarnego. Cytrynian wapnia jest wskazany u osób achlorhydrią, u pacjentów przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej lub z nietolerancją węglanu wapnia (objawiającą się zaparciami) [3], [4].

Hydroksylowane pochodne witaminy D

Przeciętne zapotrzebowanie na kalcytriol wynosi 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Kalcytriol jest najpowszechniej stosowanym aktywnym analogiem witaminy D w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc. Alternatywnie można stosować alfakalcydol, wymagający aktywacji w wątrobie. Kalcytriol działa około

dwukrotnie silniej niż alfakalcydol, jednak jego efektywny czas działania jest krótszy i wynosi 24-36 godzin vs 5-7 dni w przypadku alfakalcydolu [3], [4].

Dawki preparatów wapnia jak i hydroksylowanych pochodnych witaminy D muszą zostać indywidualnie dostosowane do pacjenta. W tym celu stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone w odstępach 1-2 tygodniowych podczas rozpoczynania leczenia, jak również w przypadku zmiany stosowanych preparatów [3], [4].

Dodatkowe leczenie

U chorych może istnieć konieczność zastosowania dodatkowych leków, do których należą:

- diuretyki tiazydowe,
- leki wiążące fosforany,
- preparaty magnezu [3], [4].

Diuretyki tiazydowe stosowane są w celu ograniczania hiperkalciurii, z uwagi na zwiększanie reabsorpcji wapnia w dystalnych cewkach nerkowych. Ich stosowanie wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, hipomagnezdemii i hiponatremii. Szczególną ostrożność należy zachować podczas wprowadzania tiazydów u chorych z autoimmunologicznym zespołem poliendokrynnym typu 1 [3], [4].

Wprowadzenie leków wiążących fosforany (sewelamer, węglan lantanu) można rozważyć w przypadku znaczącej hiperfosfatemii. Jednak w większości przypadków dieta niskofosforanowa jest wystarczająca do utrzymania prawidłowego stężenia fosforanów [3], [4].

W leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc może być również wprowadzone stosowanie preparatów magnezu, głównie w grupie chorych z mutacjami aktywującymi receptor wapniowy. U wszystkich chorych zalecane jest również stosowanie witaminy D3 (cholekalcyferolu) w dawkach zgodnych z rekomendacjami dla populacji osób zdrowych, ze względu na jej niekalcemiczne działania [3], [4].

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością przytarczyc są narażeni na liczne komplikacje, wynikające zarówno z samej choroby, jak również z działań niepożądanych konwencjonalnej terapii doustnie stosowanymi preparatami wapnia i hydroksylowanymi pochodnymi witaminy D [50], [52]. W wielu przypadkach trudno rozróżnić, czy obserwowane komplikacje takie jak kalcyfikacje ektopowe lub kamica nerkowa są wynikiem samej choroby czy stosowanych wysokich dawek preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D, czy też są wypadkową obu powyższych [16].

Terapia z wykorzystaniem peptydów parathormonu

Jeszcze do niedawna, niedoczynność przytarczyc była ostatnią chorobą klasyfikowaną jako klasyczna niedoczynność wydzielania wewnętrznego, dla której terapia brakującym hormonem nie była zarejestrowana. W roku 2015 amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) zarejestrowała pierwszy hormon stosowany w niedoczynności przytarczyc - ludzki rekombinowany parathormon rhPTH(1-84), który jest polipeptydem złożonym z 84 aminokwasów, a więc odpowiada naturalnie wydzielanemu przez przytarczycę parathormonowi [22]. Jeden z preparatów rhPTH(1-84) został warunkowo (z powodu ograniczonej ilości danych dotyczących bilansu korzyści-ryzyka) dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) w 2017 roku [23]. Lek wskazany jest jako terapia dodana do preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D w przypadku, gdy ich zastosowanie nie jest wystarczające do uzyskania prawidłowej kontroli choroby. Podawany jest w postaci iniekcji podskórnej, raz na dobę, charakteryzuje się jednak krótkim okresem półtrwania (około 3 godzin) [23]. Do końca roku 2024 zakończono jednak jego światową produkcję, w związku z czym na chwilę obecną nie może być już uwzględniany jako terapia pacjentów w analizowanym wskazaniu [24].

Wczesne badania, w których stosowano inny analog PTH, teryparatyd [PTH(1-34)], wykazały jego przewagę nad konwencjonalną terapią w utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia w surowicy i wydalania wapnia w moczu, a pacjenci leczeni parathormonem nie otrzymywali równocześnie kalcytriolu [27]. Jednakże stosowanie raz na dobę analogów PTH o krótkim okresie półtrwania, takich jak teryparatyd, którego okres półtrwania wynosi poniżej 3 godzin, powoduje „efekt bolusa” z szerokimi wahaniami hormonalnymi charakteryzującymi się początkowym ponadfizjologicznym poziomem PTH (maksymalne obserwowane stężenie), po którym następuje szybki spadek do poziomów subterapeutycznych. Badania z wykorzystaniem dwukrotnego dziennego podawania teryparatydu wykazały lepszą kontrolę kalcemiczną niż codzienne podawanie, przy czym lepszą kontrolę uzyskano dzięki ciągłej infuzji za pomocą pompy podskórnej. Chociaż teryparatyd jest obecnie zarejestrowany tylko do leczenia osteoporozy, **badania te uzmysłowiły potrzebę opracowywania terapii, które zapewniałyby stały, prawidłowy poziom PTH przez całą dobę, przy jednocześnie rzadkim podawaniu (1x dobę) [88].**

W listopadzie 2023 roku EMA zarejestrowała stosowanie palopegteryparatydu jako terapii zastępczej parathormonem wskazanej do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [25]. Palopegteryparatyd jest prolekiem, w którym rhPTH(1-34) - biologicznie aktywny N-końcowy fragmentu parathormonu jest sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego z wykorzystaniem technologii TransCon Linker. Po wprowadzeniu do organizmu, z palopegteryparatydu odczepiany jest PTH(1-34) -

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



fragment 1-34 parathormonu nazywany teryparatydem, który jest kluczowy dla wiązania z receptorem i wywoływania efektów biologicznych. Lek podawany jest w postaci iniekcji podskórnej, raz na dobę, a zastosowana technologia pozwala na utrzymywanie poziomu parathormonu w zakresie fizjologicznym przez 24 godziny [2], [25].

2.7.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE TERAPII

Informacje dotyczące oceny wyników leczenia i monitorowania pacjentów przedstawione zostały w Aneksie (rozdz. 9.1.3).

2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI PRZYTARCZYC

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2026 roku [41], w Polsce w leczeniu niedoczynności przytarczyc refundowany jest tylko aktywny metabolit witaminy D - kalcytriol, produkt leczniczy Detriol® (kapsułki miękkie), w ramach refundacji aptecznej. Szczegółowe wskazanie do stosowania obejmuje: „hipokalcemię spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjną, idiopatyczną i rzekomą niedoczynność przytarczyc)” [42].

Palopegteryparatyd nie jest aktualnie (styczeń 2026) refundowany w Polsce w leczeniu niewydolności przytarczyc, jak również w żadnym innym wskazaniu. Również drugi rekombinowany parathormon – rhPTH(1-84) nie jest na chwilę obecną refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Produkcja jednego z preparatów rhPTH(1-84) dopuszczonego do obrotu przez EMA w terapii niewydolności przytarczyc została zakończona w grudniu 2024 roku [24].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

Szczegółowy opis zidentyfikowanych wytycznych przedstawiony został w Aneksie (rozdz. 9.1.4).

Podsumowanie wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc

Odszukane wytyczne zgodnie podają, że wobec chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc zalecana jest terapia konwencjonalna z wykorzystaniem preparatów wapnia oraz hydroksylowanych pochodnych witaminy D. Najczęściej stosowanym suplementem wapnia jest węglan wapnia, a najczęściej rekomendowaną hydroksylowaną pochodną witaminy D jest kalcytriol. Leki te podawane są w dawkach zindywidualizowanych, ustalanych w zależności od stężenia wapnia w surowicy krwi, doustnie, codziennie, w dawkach podzielonych [3]-[9], [99], [102], [103]. Dodatkowo zalecane jest stosowanie witaminy D, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dla populacji osób zdrowych [3], [4]-[6], [8], [9], [97], [99], [102], [103]. W przypadku hiperkalciurii rekomendowane jest stosowanie diuretyków tiazydowych [3], [4]-[6], [7], [9], [97] dodatkowo u niektórych chorych może być konieczne zastosowanie leków wiążących fosforany lub podawanie preparatów magnezu [3], [9], [97].

W przypadku niepowodzenia terapii konwencjonalnej wytyczne zalecają rozważenie wdrożenia terapii z wykorzystaniem parathormonu. Większość wytycznych jako wskazanie do terapii PTH zaleca: **nieprawidłową kontrolę stężenia wapnia w surowicy podczas terapii konwencjonalnej lub konieczność stosowania wysokich dawek preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D, hiperkalciurię, kamicę nerkową, nefrokalcynozę lub zaburzoną funkcję nerek, hiperfosfatemię i/lub podniesiony iloczyn wapniowo-fosforanowy, zaburzenia wchłaniania jelitowego i znacząco obniżoną jakość życia** [3], [4]-[6], [7], [8], [97], [99], [102], [103]. Wysokie dawki preparatów wapnia definiowane są jako wapń elementarny > 2 g/dobę [4], [97] lub > 2,5 g/dobę [3]; hydroksylowana pochodna witaminy D > 2 µg/dobę [4], [97] lub kalcytriol w dawce > 2,0 µg/dobę lub alfakalcydol w dawce > 3,0 µg/dobę [3].

Odszukane wytyczne odnoszą się głównie do stosowania parathormonu w postaci rhPTH(1-84) - polipeptydu zbudowanego z 84 reszt aminokwasowych, który został zarejestrowany w leczeniu pacjentów z niewydolnością przytarczyc przez FDA i EMA. Ponieważ jednak w grudniu 2024 roku zakończono jego światową produkcję, nie może być na chwilę obecną uwzględniany jako terapia pacjentów w analizowanym wskazaniu [24]. Zidentyfikowane rekomendacje podkreślają skuteczność innego analogu PTH w analizowanym wskazaniu - teryparatydu [PTH(1-34)], jednak nie zawierają rekomendacji w odniesieniu do tego preparatu, ponieważ do czasu wydania wszystkich odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, nie posiadał on rejestracji w analizowanym wskazaniu (jedynie w leczeniu osteoporozy) [26].

W najnowszych wytycznych Międzynarodowego Panelu Ekspertów z 2025 roku [99], Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ang. *European Society of Endocrinology*) [102] oraz *Associazione Medici Endocrinologi* [103] wymieniono palopegteryparatyd jako zaawansowaną opcję w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konwencjonalna terapia jest nieodpowiednia lub nietolerowana. Podkreślono, że palopegteryparatyd jest jedynym preparatem zarejestrowanym i dostępnym dla dorosłych z niedoczynnością przytarczyc i jego zastosowanie może normalizować stężenie wapnia w surowicy, fosforu i wapnia w moczu. Może również znacznie zmniejszyć zapotrzebowanie na aktywne suplementy witaminy D i wapnia, jednocześnie poprawiając jakość życia [102], [103].

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Standardowa terapia z zastosowaniem preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D może być skuteczna w wyrównaniu poziomu wapnia w surowicy, zwykle wymaga jednak stosowania powyższych preparatów w bardzo wysokich dawkach, co podczas długotrwałego leczenia może zwiększać ryzyko hiperkalcemii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy i ektopowych złaznień tkanek miękkich [34].

Należy podkreślić, że nie u wszystkich pacjentów udaje się wyrównać poziom wapnia w surowicy, pomimo dostosowywania dawek i podawania leków w wysokich dawkach. Dodatkowo, konwencjonalna terapia nie prowadzi do poprawy jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc [60], [58], [61] i nie odwraca nieprawidłowości w przebudowie kości charakterystycznej dla tej choroby [35].

Tym samym, konwencjonalna terapia nie stanowi terapii zastępczej dla przyczyny choroby, jaką jest brak lub niedobór parathormonu wynikający z niedoczynności przytarczyc.

Powikłania towarzyszące chorobie mogą wynikać nie tylko samej niewydolności przytarczyc, ale również z efektów stosowania hydroksylowanych pochodnych witaminy D i preparatów wapnia w bardzo wysokich dawkach. Podczas terapii konwencjonalnej może dochodzić do zaburzenia równowagi wapniowo-fosforanowej, co wiąże się z ryzykiem powstawania zwapnień w tkankach miękkich. Powikłania mogą być również związane z brakiem biologicznych efektów wywoływanych przez wiązanie parathormonu z receptorem w tkankach innych niż nerki i kości [4]. Nieprawidłowo kontrolowana choroba zwiększa również ryzyko współchorobowości i hospitalizacji [46], a konieczność przyjmowania leków w ramach leczenia konwencjonalnego kilka razy na dobę może prowadzić do niestosowania się chorych do zaleceń terapii i tym samym obniżać stopień kontroli choroby.

W związku z powyższym, konieczna jest dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych wobec pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, szczególnie dla tych chorych, u których trudno jest osiągnąć wyrównanie homeostazy wapniowo-fosforanowej terapią konwencjonalną lub pacjentów, u których wymagane jest stosowanie wysokich dawek preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D, a także chorych o znacznie obniżonej jakości życia będącej wynikiem choroby.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, ciężką, nieodpowiednio kontrolowaną z zastosowaniem preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D lub wymagającą stosowania wysokich dawek ww. terapii konwencjonalnej, wytyczne praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.8) zalecają stosowanie terapii z zastosowaniem parathormonu - opcje wymieniane w wytycznych to PTH(1-84) lub rzadziej PTH(1-34). Niemniej jednak produkcja rekombinowanego PTH(1-84) posiadającego zarejestrowane wskazanie do stosowania w przewlekłej niewydolności przytarczyc (produkt leczniczy Natpar®) została zakończona w grudniu 2024 [24], [86]. Z kolei analogi PTH o krótkim okresie półtrwania - teryparatyd PTH(1-34) są zarejestrowane jedynie do stosowania w leczeniu osteoporozy, a ponadto nie utrzymują one stężeń PTH w zakresie fizjologicznym przez 24 godziny. **Zatem istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba na refundację w Polsce zarejestrowanej i komercyjnie dostępnej terapii substytucyjnej, zapewniającej ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie palopegteryparatydu (TransCon PTH; produkt leczniczy Yorvipath®, roztwór do wstrzykiwań) jako terapii zastępczej parathormonem wskazanej do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (przewlekłą), u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca [2]. **Należy zaznaczyć, że Yorvipath® posiada status leku sierocego, a ponadto jest aktualnie jedyną zarejestrowaną w Unii Europejskiej i dostępną w sprzedaży terapią parathormonem, wskazaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc** [26], [86].

Palopegteryparatyd jest hormonalnym lekiem zastępczym stosowanym w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Przewlekła niedoczynność przytarczyc wiąże się z niedoborem parathormonu, regulującego poziom wapnia we krwi, co prowadzi do hipokalcemii i wynikających z niej zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, serca, mięśni i problemów z kośćmi. Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony 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 endogenne parathormon. Terapia uzupełnia niedobory PTH u chorych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, co prowadzi do przywrócenia prawidłowego poziomu wapnia we krwi [2]. Co istotne, w warunkach fizjologicznych PTH(1-34) jest w kontrolowany sposób odszczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą 24-godziną 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 [88].

Dawkowanie palopegteryparatydu i czas trwania terapii [2]

Rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Yorvipath®

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).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc

Efektywność stosowania palopegteryparatydu jako terapii zastępczej oceniano w randomizowanym, zamaskowanym badaniu klinicznym III fazy (PaTHway), w którym brały udział osoby dorosłe z niedoczynnością przytarczyc. Pacjenci randomizowani byli w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej palopegteryparatyd w dawce początkowej 18 µg/dobę lub placebo; w obu grupach w połączeniu z terapią konwencjonalną (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dostosowywanie dawki leków było oparte o stężenie wapnia w surowicy, czas trwania badania wynosił 26 tygodni (czyli ponad 6 miesięcy). U 85% chorych choroba była wynikiem zabiegu w okolicy szyi. Należy podkreślić, że u 82% pacjentów włączonych do badania choroba nie była prawidłowo kontrolowana podczas stosowania terapii konwencjonalnej (tzn. chorzy wymagali wysokich dawek leków, występowały u nich poważne objawy choroby lub powikłania nerkowe).

Wyniki badania o akronimie PaTHway [62]

Główny złożony punkt końcowy był definiowany jako: odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym (2,07-2,64 mmol/l lub 8,3-10,6 mg/dl),

niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed tygodniem 26. Kluczowe pozostałe punkty końcowe obejmowały raportowaną przez uczestników ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (w oparciu o kwestionariusz HPES) oraz ocenę jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu* w porównaniu do placebo* w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, na podstawie badania o akronimie PaTHway [62], [91].

Punkt końcowy		Grupa badana, palopegteryparatyd*, N=61; n (%)	Grupa kontrolna, placebo*, N=21; n (%)	Różnica [95% CI]	Wartość p
Odpowiedź w 26. tygodniu [główny punkt końcowy]	populacja ogólna	48 (78,7%)	1 (4,8%)	74,0% [60,4%; 87,6%]	<0,0001
	populacja, w której terapia konwencjonalna nie zapewniała właściwej kontroli choroby	39 (76,5%) N=51	0 N=16	-	<0,0001
Odpowiedź dla składowych złożonego punktu końcowego					
Stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym#		49 (80,3%)	10 (47,6%)	32,7% [9,2%; 56,3%]	-
Niezależność od hydroksylowanej pochodnej witaminy D^		60 (98,4%)	5 (23,8%)	74,6% [56,1%; 93,1%]	-
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia**		57 (93,4%)	1 (4,8%)	88,7% [77,7%; 99,7%]	-
Brak zwiększenia dawki badanego leku^^		57 (93,4%)	12 (57,1%)	36,4% [14,2%; 58,5%]	-

*w obydwu grupach stosowano również terapię konwencjonalną.

#zakres prawidłowy stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin wynosił (2,07-2,64 mmol/l lub 8,3-10,6 mg/dl).

^ wszystkie codzienne stałe dawki czynnej witaminy D równe zero oraz stosowanie dawek jakiegokolwiek hydroksylowanej pochodnej witaminy D według potrzeb przez ≤ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu.

** średnie codzienne stałe dawki pierwiastkowego wapnia ≤ 600 mg oraz stosowanie dawek preparatów wapnia według potrzeb przez ≤ 7 dni w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu.

^^ brak zwiększenia dawki palopegteryparatydu w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu.

U istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd osiągnięto główny punkt końcowy, oznaczający normalizację stężenia wapnia w surowicy bez konieczności stosowania konwencjonalnej terapii i konieczności zmiany dawkowania palopegteryparatydu, podobne wyniki uzyskano w populacji pacjentów, u których kontrola choroby podczas terapii konwencjonalnej była nieprawidłowa. Wskutek zastosowanej terapii możliwe było odstawienie terapeutycznych dawek wapnia u 93,4% chorych i brak konieczności stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D u 98,4% chorych, przy utrzymaniu stężenia wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie u ponad 80% pacjentów. W grupie kontrolnej, stosującej jedynie terapię konwencjonalną stężenie wapnia w surowicy w zakresie normy udało się uzyskać u niespełna połowy chorych.

W wyniku terapii palopegteryparatydem wykazano znaczącą poprawę w kluczowych domenach kwestionariusza HPES i podskali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Co istotne poprawa obserwowana była już po 10 tygodniach od wprowadzenia leczenia palopegteryparatydem. W grupie badanej wykazano też normalizację w wydalaniu wapnia w dobowej zbiórce moczu. Po roku terapii wykazano również istotną poprawę parametru pozwalającego ocenić funkcję nerek, jakim jest wskaźnik przesączania kłębuszkowego. Wyniki te wskazują, że terapia zastępcza z wykorzystaniem palopegteryparatydu może mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji nerek u chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, szczególnie u chorych z początkowymi zaburzeniami pracy nerek [62], [92].

Terapia była dobrze tolerowana, żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych, a do najczęściej raportowanych w grupie badanej zdarzeń niepożądanych (najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu) należały: reakcja w miejscu podania i ból głowy [62], [91].

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że terapia zastępcza palopegteryparatydem prowadzi do normalizacji stężenia wapnia w surowicy i pozwala odstawić terapię konwencjonalną u zdecydowanej większości pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Podkreślić należy również poprawę jakości życia chorych leczonych palopegteryparatydem w porównaniu ze stosowaniem placebo. Co istotne, palopegteryparatyd jest aktualnie jedyną zarejestrowaną w Unii Europejskiej i dostępną w sprzedaży terapią parathormonem, wskazaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Refundacja palopegteryparatydu we wnioskowanej populacji chorych pozwoli pacjentom z niewyrównanymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej lub stosującymi terapię konwencjonalną w wysokich dawkach uzyskać prawidłową kontrolę choroby i odstawić leczenie konwencjonalne, które podczas długotrwałego stosowania w wysokich dawkach może prowadzić do współchorobowości.

4. KOMPARATORY - INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - palopegteryparatydu, w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Yorvipath®) stosowanego jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [66] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [65], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Jako potencjalne komparatory dla palopegteryparatydu, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, rozważono wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz stosowane jako opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszej linii przewlekłej niewydolności przytarczyc rekomendują terapię konwencjonalną obejmującą [3], [4]-[6], [7], [8], [9]:

- preparaty wapnia (preferowany jest węglan wapnia, cytrynian wapnia - wskazany u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego, opcjonalnie laktoglukonian wapnia),
- hydroksylowane pochodne witaminy D (kalcytriol, opcjonalnie alfakalcydol).

U niektórych pacjentów, terapia konwencjonalna może być uzupełniona stosowaniem diuretyków tiazydowych (u chorych z hiperkalciurią), leków wiążących fosforany (u chorych z hiperfosfatemią) lub preparatów magnezu. Witamina D3 (cholekalcyferol), powinna być stosowana u wszystkich pacjentów, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dla populacji osób zdrowych.

W wybranych przypadkach, u chorych rekomendowana jest terapia z wykorzystaniem rekombinowanego parathormonu:

- rhPTH(1-84) - peptyd zbudowany z 84 reszt aminokwasowych,
- rhPTH(1-34) - peptyd zbudowany z 34 reszt aminokwasowych (teryparatyd), który jest rzadko wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.8).

Terapia PTH rekomendowana jest w przypadku:

- niewystarczającej kontroli stężenia wapnia w surowicy,
- konieczności stosowania dużych dawek wapnia ($> 2 \text{ g/dobę}$)/ hydroksylowanej pochodnej witaminy D ($> 2 \text{ µg/dobę}$) do utrzymania kontroli stężenia wapnia w surowicy [4], [97],
- hiperkalciurii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy, lub zmniejszonego klirensu kreatyniny/eGFR ($> 60 \text{ ml/min}$),
- hiperfosfatemii $> 6,5 \text{ mg/dl}$ i/lub iloczynu wapniowo-fosforanowego $> 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$),
- zaburzeń czynności przewodu pokarmowego związanych ze złym wchłanianiem,
- obniżonej jakości życia.

Należy podkreślić, że terapia PTH jest stosowana wraz z terapią konwencjonalną, a jej stosowanie pozwala z czasem znacząco obniżyć dawki lub wręcz odstawić preparaty wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D.

Na chwilę obecną (styczeń 2026), w Polsce we wskazaniu „niedoczynność przytarczyc” refundowany jest jedynie aktywny metabolit witaminy D (kalcytriol), z poziomem odpłatności 30% [41], dla którego szczegółowe wskazanie obejmuje chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc). Doustne preparaty wapnia i magnezu dostępne są dla wszystkich pacjentów bez recepty [33].

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 [24], [86]. W związku z powyższym został on wykluczony z grona komparatorów.

Drugi z rekombinowanych PTH - teryparatyd - PTH(1-34) jak dotąd zatwierdzony był jedynie do stosowania w leczeniu osteoporozy [26]. Z tego powodu lek ten zasadniczo nie jest wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej jako opcja rekomendowana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. W 2023 roku preparat Forsteo® (teryparatyd) uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego w leczeniu niedoczynności przytarczyc [71], niemniej jednak rozpatrywane wskazanie [71], [87] dotyczyło osoby dorosłej z

pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc, podczas gdy wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Yorvipath® dotyczy osób z **przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, niezależnie od przyczyny**, zatem jest jedynie częściowo zbieżne z analizowaną populacją dla teryparatydu. Ponadto z informacji przedstawionej w opracowaniu analitycznym AOTMiT [87] wynika, że zlecenie wpłynęło do agencji w przedmiotowym wskazaniu dla produktu leczniczego Forsteo®, gdyż zostało złożonych 5 wniosków o refundację w ramach importu docelowego (poprzednie 4 były pozytywnie rozpatrzone, **w latach 2020-2021 dla 1 pacjenta** na łączną liczbę 21 ampułko-strzykawek). **Oznacza to, że w momencie przeprowadzania oceny w 2023 roku, beneficjentem był zaledwie jeden pacjent. Podobnie, opinie eksperckie dotyczące szacunkowego wykorzystania leku Forsteo® wskazują, że lek mogą stosować tylko pojedynczy pacjenci w ramach importu docelowego, w przypadku którego konieczne jest składanie indywidulanych wniosków.**

Zatem stosowanie Forsteo® (teryparatyd) nie stanowi/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 powyższym, na chwilę obecną nie istnieje alternatywna dla palopegteryparatydu [PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego] terapia parathormonem, zatwierdzona do stosowania, dostępna i refundowana w Polsce. Z tego powodu, terapia innym niż produkt leczniczy Yorvipath® analogiem parathormonu, została wykluczona z grona komparatorów dla interwencji wnioskowanej.

Z grona komparatorów wykluczono również preparaty stanowiące jedynie uzupełnienie terapii konwencjonalnej, stosowane u wybranych pacjentów np. z towarzyszącą hiperkalciurią czy hiperfosfatemią do których należą: diuretyki tiazydowe, leki wiążące fosforany czy preparaty magnezu.

Uwzględniając wytyczne kliniczne, należy podkreślić, że 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 [3], [4]-[6], [7], [8], [9]. Dodanie do terapii konwencjonalnej rhPTH pozwala na lepszą kontrolę choroby, zmniejszenie ryzyka powikłań i obniżenie dawek preparatów stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej, a w wielu przypadkach ich odstawienie. 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). Taki wybór komparatora został potwierdzony przez ankietowanych ekspertów (por. rozdz. 9.3).

Należy podkreślić, że **take podejście jest zgodne z przedstawionym w opracowaniu analitycznym AOTMiT, w którym uznano, że dla terapii teryparatydem nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc, a za właściwy komparator uznano brak aktywnego leczenia substytucyjnego (tj. stosowanie jedynie refundowanych preparatów z aktywnym metabolitem witaminy D oraz nierefundowanych preparatów wapnia) [44].**

Podsumowując, jako interwencję alternatywną do porównania z produktem leczniczym Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań), początkowo dodanym do terapii konwencjonalnej w leczeniu przewlekłej niewydolności przytarczyc, wybrano zastosowanie braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia wraz z hydroksylowaną pochodną witaminy D).

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym, niezależnie od terapii konwencjonalnej,
- odsetek pacjentów, który nie wymaga suplementacji hydroksylowaną pochodną witaminy D,
- odsetek pacjentów, który nie wymaga 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,
- b) ocena jakości życia warunkowanej stanem zdrowia, w oparciu o kwestionariusz SF-36 oraz ocena skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc w oparciu o kwestionariusz HPES,
- c) 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/działania niepożądanych,
 - wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia) 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 analizowanej interwencji. 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 [88].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. PALOPEGTERYPARATYD W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej (palopegteryparatyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, przeszukano stronę internetową AOTMiT. Nie poszukiwano stanowisk wydanych dla komparatora, ponieważ jako technologię alternatywną wybrano brak aktywnego leczenia (placebo) dodane do terapii konwencjonalnej, stanowiącej standard opieki pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Poniżej przedstawiono jednak wszystkie stanowiska wydane przez Radę Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT dla produktów leczniczych rozpatrywanych we wskazaniu „niedoczynność przytarczyc”.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).

Substancja	Stanowisko	
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [67]	Brak rekomendacji [67]

Jak do tej pory (styczeń 2026) zarówno Rada Konsultacyjna (RK), Rada Przejrzystości (RP) przy AOTMiT jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji w zakresie stosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc [67]. W lutym 2024 roku palopegteryparatyd we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc stanowił przedmiot opracowania analitycznego AOTMiT w ramach „Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024” [33], niemniej jednak nie znalazł się finalnie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [98].

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT, dotyczące leków rozpatrywanych przez AOTMiT we wskazaniu „niedoczynność przytarczyc”, również tych, które rozpatrywane były w ramach procedury importu docelowego.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Tabela 9. Interwencje rozpatrywane przez AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).

Substancja	Rok	Wskazanie/ procedura	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Teryparatyd	2023	Dorośli z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc (wskazanie pozarejestrycyjne) W ramach importu docelowego	Pozytywna rekomendacja [68]	Pozytywna rekomendacja [69]
	2018	Osteoporoza	Pozytywna rekomendacja [70]	Pozytywna rekomendacja [71]
	2012		Negatywna rekomendacja [72]	Negatywna rekomendacja [73]
Kalcytriol	2023	Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)	Negatywna rekomendacja [74]	Pozytywna rekomendacja [75]
Kalcytriol	2015	Niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia, lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod W ramach importu docelowego	Pozytywna rekomendacja [76]	Pozytywna rekomendacja [77]

Należy podkreślić, że teryparatyd [PTH(1-34)] uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości [68] i Prezesa AOTMiT [69] na import docelowy we wskazaniu pozarejestryjnym jakim jest stosowanie u dorosłych pacjentów z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc. Decyzja podjęta została w oparciu o korzyści kliniczne, opinie ekspertów klinicznych i niewielką liczbę chorych z ciężką niedoczynnością przytarczyc po operacji. Podkreślono, że w Polsce jak dotąd analogi parathormonu nie są stosowane [68].

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (Yorvipath®, palopegteryparatyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Nie poszukiwano stanowisk wydanych dla komparatora, ponieważ jako technologię alternatywną wybrano brak aktywnego leczenia (placebo) dodane do terapii konwencjonalnej, stanowiącej standard opieki pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [78] Agencja nie zaleciła finansowania palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, których stan nie jest odpowiednio kontrolowany za pomocą terapii konwencjonalnej (tj. aktywnych metabolitów witaminy D i suplementów wapnia). PBAC uznał, że palopegteryparatyd jest lepszy w porównaniu z wyznaczonym komparatorem w postaci terapii konwencjonalnej pod względem skuteczności i prawdopodobnie nie gorszy pod względem bezpieczeństwa. Jednak PBAC uznał, że model ekonomiczny przedstawiony w zgłoszeniu jest wysoce niepewny i może nie nadawać się do podejmowania decyzji, biorąc pod uwagę jego zależność od wyników przewlekłej choroby nerek i, przy cenie zaproponowanej w zgłoszeniu, i ryzyku, że palopegteryparatyd nie jest opłacalny. PBAC uznał, że prognozowane wykorzystanie było prawdopodobnie przeszacowane i uznał, że konieczne będzie zawarcie umowy o podziale ryzyka w celu złagodzenia ryzyka stosowania w warunkach pierwszej linii leczenia. W lipcu 2025 roku agencja podtrzymała tę decyzję [104]	Marzec 2025, Lipiec 2025
<i>Canada's Drug Agency (CDA)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [79] Agencja prowadzi ocenę zasadności finansowania palopegteryparatydu w przewlekłej niedoczynności przytarczyc u dorosłych, której nie można odpowiednio kontrolować za pomocą terapii konwencjonalnej	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [80] NICE prowadzi ocenę zasadności finansowania palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc	Spodziewana data publikacji - lipiec 2026
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [81] Agencja prowadzi ocenę zasadności finansowania palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [82]	-
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [83] Po początkowym wczesnym zezwoleniu na dostęp do terapii palopegteryparatydem, agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania tego leku w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konieczna jest terapia zastępcza PTH i których nie można optymalnie kontrolować za pomocą terapii witaminowo-wapniowej.	Wrzesień 2024

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [84] G-Ba rekomenduje finansowanie palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Podkreślono jednak, że dodatkowa korzyść ocenianej interwencji nie została udowodniona	Czerwiec 2024
<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [85]	-

W czerwcu 2024 roku niemiecka G-Ba wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc [84] a we wrześniu 2024 roku francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania tego leku w leczeniu dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konieczna jest terapia zastępcza PTH i których nie można optymalnie kontrolować za pomocą terapii witaminowo-wapniowej [83]. Z kolei australijska agencja PBAC w marcu i lipcu 2025 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie refundacji palopegteryparatydu w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, których stan nie jest odpowiednio kontrolowany za pomocą terapii konwencjonalnej, głównie z uwagi na zaproponowaną cenę i niepewność modelu ekonomicznego [78], [104].

Zasadność finansowania palopegteryparatydu w analizowanym wskazaniu jest obecnie oceniana przez brytyjską agencję NICE (spodziewana data wydania decyzji to lipiec 2026) [80], kanadyjską CDA [79] oraz szkocką SMC [81].

Pozostałe światowe agencje HTA, tj. AWMSG [82] oraz NCPE [85] nie wydały dotychczas rekomendacji dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany program lekowy „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20 z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)”.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorviphath® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorviphath-epar-product-information_pl.pdf.
- [3] Misiorowski W, Dedecjus M, Konstantynowicz J i wsp. Management of hypoparathyroidism: a position statement of the Expert Group of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol. Pol.* 2023; 74(5):447-467.
- [4] Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML i wsp. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12):2568–2585.
- [5] Khan AA, Guyatt G, Ali DS i wsp. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022; 37:2663-2677.
- [6] Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force. *Arch Endocrinol Metab.* 2022; 66(5):604-610.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1.>, styczeń 2026.
- [11] Kmieć P, Sworczak K. Korzyści i zagrożenia wynikające z suplementacji witaminą D. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2017;11(1): 38-46.
- [12] Wang B, Zhu CR, Liu H, Wu J. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: a meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(8):e0221173.
- [13] Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI i wsp. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12):2615-2629.
- [14] Cusano NE, Bilezikian JP. Update on hypoparathyroidism. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31(4):381–387.
- [15] Mannstadt MM, Mitchell DM. Clinical manifestations of hypoparathyroidism. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT. ed. *The Parathyroids.* Academic Press, London 2015: 761–770.
- [16] Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE i wsp. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6):2313-2324.
- [17] Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL i wsp. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism - definitions and management. *Endocr Pract.* 2015; 21(6):674–685.
- [18] Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4):783–796.
- [19] Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O i wsp. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity.* 2010; 32(4):479-487.
- [20] Raue F, Pichl J, Dörr HG i wsp. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(6):760–765.
- [21] Piranavan P, Li Y, Brown E i wsp. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(2):550-556.
- [22] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125511s000lbl.pdf, styczeń 2026.
- [23] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar>, styczeń 2026.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



- [24] 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.
- [25] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yorvipath>, styczeń 2026.
- [26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf, styczeń 2026.
- [27] Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996; 276:631–636.
- [28] Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(5):822–831.
- [29] Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ i wsp. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol*. 2019; 90(2):285–292.
- [30] Starr JR, Tabacco G, Majeed R i wsp. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int*. 2020; 31(2):327–333.
- [31] Puliani G, Hasenmajer V, Sciarra F i wsp. Impaired immune function in patients with chronic postsurgical hypoparathyroidism: results of the EMPATHY study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(5):e2215–e2227.
- [32] Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2018; 105(10):1313–1318.
- [33] AOTMiT. YORVIPATH (palopegteryparatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Opracowanie analityczne.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Tabacco G, Tay YKD, Cusano NE i wsp. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1–84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(7):2748–2756.
- [38] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D55-D59/D59-/D59.5>, styczeń 2026.
- [39] <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/>, styczeń 2026.
- [40] <https://www.orpha.net/pl/disease>, styczeń 2026.
- [41] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> styczeń 2026
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol®.
- [43] AWA dla Detriol® https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/AWA/7_AWA_OT.423.0.1.2023_Detriol_BIP_REOPTR.pdf#page=14&zoom=100,62,234, styczeń 2026.
- [44] 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.
- [45] 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.

- [46] Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Econ.* 2019; 22:1141-1152.
- [47] Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014; 20:671-679.
- [48] Powers J, Joy K, Ruscio A i wsp. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(12): 2570–2576.
- [49] Clarke BL, Leibson C, Emerson J i wsp. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:S182 (Abstract SA1070).
- [50] 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.
- [51] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L i wsp. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30:1738–1744.
- [52] 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.
- [53] Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2018; 33:478-485.
- [54] Kim SH, Rhee Y, Kim YM i wsp. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5):1-10.
- [55] Cianferotti L, Parri S, Gronchi G i wsp. Prevalence of chronic hypoparathyroidism in a Mediterranean region as estimated by the analysis of anonymous healthcare database. *Calcif Tissue Int.* 2018; 103:144-150.
- [56] Büttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review. *Endocrine* 2017; 58:14–20.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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; 99(10):3694–3699.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej. https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDnkODhjOWFiOTZi, styczeń 2026.
- [64] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>, styczeń 2026.
- [65] 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.

Yorvipath® (palopegteriparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



- [66] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, styczeń 2026.
- [67] BIP AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>, styczeń 2026.
- [68] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/SRP/U_38_274_25092023_s_115_Forsteo_import%20docelowy%20prop_zacz.pdf, styczeń 2026.
- [69] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/061/REK/RP_116_2023_Forsteo%20PO%20KOREKCIE_REOPTR.pdf, styczeń 2026.
- [70] [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/120/SRP/U_28_278_180730_stanowisko_76_FORSTEO_\(teriparatid_um\)_import.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/120/SRP/U_28_278_180730_stanowisko_76_FORSTEO_(teriparatid_um)_import.pdf), styczeń 2026.
- [71] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/120/REK/RP_74_2018_FORSTEO.pdf, styczeń 2026.
- [72] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/065/SRP/U_21_251_120903_stanowisko_64_Forsteo.pdf, styczeń 2026.
- [73] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/065/REK/RP_54_2012_Forsteo.pdf, styczeń 2026.
- [74] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/SRP/U_16_111_17042023_s_45_Detriol_wniosek%20refundacyjny_zacz_REOPTR.pdf, styczeń 2026.
- [75] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/007/REK/2023_04_20_BP_Rekomendacja_nr_45_2023_Detriol_publicacja_egz_do_podpisu_RTM_272_REOPTR.pdf, styczeń 2026.
- [76] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/281/SRP/U_8_99_150317_stanowisko_26_Rocaltrol_calcitriolum_import.pdf, styczeń 2026.
- [77] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/281/REK/RP_17_2015_Rocaltrol.pdf, styczeń 2026.
- [78] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-03/pbac-web-outcomes-03-2025.pdf>, styczeń 2026.
- [79] <https://www.cda-amc.ca/palopegteriparatide>, styczeń 2026.
- [80] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11454>, styczeń 2026.
- [81] <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/palopegteriparatide-yorvipath-full-smc2887/>, styczeń 2026.
- [82] <https://awttc.nhs.wales/>, styczeń 2026.
- [83] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3545560/fr/yorvipath-palopegteriparatide-hypoparathyroidie-chronique, styczeń 2026.
- [84] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6660/2024-06-20-AM-RL-XII_Palopegteriparatid_D-1010_BAnz.pdf, styczeń 2026.
- [85] <https://www.ncpe.ie/>, styczeń 2026.
- [86] <https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/>, styczeń 2026.
- [87] 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.
- [88] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yorvipath-epar-public-assessment-report_en.pdf, styczeń 2026.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] Global Value Dossier. Palopegteriparatide. 2024.
- [92] 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; 41:2500-2518.
- [93] Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Res.* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-766.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



- [94] Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L i wsp. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(2):297-316.
- [95] Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L i wsp. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021; 38(4):1876–1888.
- [96] Siggelkow H, Clarke BL, Germak J i wsp. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 92(2):159–168.
- [97] Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML i wsp. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research* 2022, 37(12); 2568–2585. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.4691>, styczeń 2026
- [98] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf
- [99] Khan AA, Ali DS, Bilezikian JP i wsp. Best practice recommendations for the diagnosis and management of hypoparathyroidism. *Metabolism - Clinical and Experimental*, Volume 0, Issue 0, 156335. [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(25\)00204-5/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(25)00204-5/fulltext), styczeń 2026
- [100] 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>
- [101] Ankieta skierowana do Ekspertów
- [102] 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.
- [103] Associazione Medici Endocrinologi. GUIDELINES ON THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF POST-SURGICAL HYPOPARATHYROIDISM IN ADULTS. Istituto Superiore di Sanità 2025
- [104] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/palopegteriparatide-psd-july-2025.pdf>

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia palopegteryparatydem stosowanym jako terapia zastępcza parathormonem wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZY (ICD-10: E20 z wyłączeniem E20.1 - rzekoma niedoczynność przytarczyc)” (ICD-10: E20)” [1].....	14
Tabela 2. Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłej niewydolności przytarczyc [4].	22
Tabela 3. Epidemiologia niewydolności przytarczyc na świecie [49], [50], [51].	26
Tabela 4. Częstość występowania przewlekłej niewydolności przytarczyc w Europie [53], [55].	27
Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E20 (niedoczynność przytarczyc) [43].	28
Tabela 6. Ryzyko hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością przytarczyc [50], [51], [52].	31
Tabela 7. Skuteczność kliniczna palopegteryparatydu* w porównaniu do placebo* w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc, na podstawie badania o akronimie PaTHway [62], [91].	41
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).	48
Tabela 9. Interwencje rozpatrywane przez AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).	49
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (styczeń 2026).	50
Tabela 11. Badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce niedoczynności przytarczyc [4], [10].	61
Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (stan na styczeń 2026).	65
Tabela 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath®.	76
Tabela 14. Wyniki ankiety dotyczącej epidemiologii niedoczynności przytarczyc oraz zapisów w proponowanym programie lekowym, skierowanej do ekspertów.....	81

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przedstawiający prawidłową regulację homeostazy wapniowo-fosforanowej z udziałem parathormonu (PTH), źródło własne.....	20
--	----

9. ANEKS

9.1. PROBLEM ZDROWOTNY

9.1.1. OBJAWY I PRZEBIEG PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZYC

Główne objawy choroby wynikają z hipokalcemii i należą do nich: parestezje, które objawiają się pieczeniem, kłuciem, mrowieniem, napady tężyczkowe, tężyczka utajona lub równoważniki tężyczki. Jednym z możliwych objawów hipokalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc jest napad tężyczkowy, który charakteryzuje się niekontrolowanymi skurczami mięśni, wywołanymi nadmierną pobudliwością nerwowo-mięśniową wynikającą m. in. z niedoborów wapnia. Pierwszym objawem tężyczki jest uczucie mrowienia, odczuwane głównie w opuszkach palców rąk i wokół ust. Później pojawiają się bolesne skurcze mięśniowe, rozpoczynające się od rąk i definiowane jako tzw. ręka położnika, czyli maksymalne zgięcie wszystkich stawów 4. i 5. palca, przy jednoczesnym wyproście kciuka, palca wskazującego i środkowego. Kolejno skurcze obejmują przedramiona, ramiona i twarz (z zaangażowaniem mięśni powiek i ust - usta karpia) oraz klatkę piersiową i kończyny dolne (ustawienie końsko-szpotawe). W tężyczce utajonej objawy są praktycznie niewidoczne, a można ją rozpoznać po 3 symptomach: objawie Chvostka (skurcz mięśni twarzy po uderzeniu młoteczkiem w nerw twarzowy ~2 cm do przodu od płatka ucha tuż poniżej wyrostka jarzmowego), objawie Trousseau („ręka położnika” po uciśnięciu ramienia przez 3 min mankietem sfigmomanometru napompowanym do 20 mmHg powyżej ciśnienia skurczowego) oraz wywołaniu napadu tężyczkowego przez hiperwentylację, powodującą zasadowicę (wzrost pH krwi). Do równoważników tężyczki zaliczane są natomiast skurcz mięśni krtani lub oskrzeli, skurcz powiek, światłowstręt i podwójne widzenie, skurcz tętnic wieńcowych, brzusznych (wywołujący ból brzucha), obwodowych (rzekomy objaw Raynauda) lub mózgowych (manifestujący się napadem migreny lub chwilową utratą świadomości) [10].

Należy podkreślić, że ostra hipokalcemia może pojawić się bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w obrębie przedniej części szyi, a jej objawem jest zwykle napad tężyczkowy, który może stanowić zagrożenie życia. Jednak objawy kliniczne hipokalcemii są w większym stopniu zależne od szybkości obniżania wapnia w surowicy niż od jego bezwzględnego stężenia. W związku z tym, napad tężyczkowy może wystąpić w wyniku nawet niewielkiego spadku poziomu wapnia po operacji, który następuje szybko, podczas gdy dużo niższe stężenia wapnia u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc mogą nie dawać objawów klinicznych w postaci tężyczki [3].

Przewlekła hipokalcemia prowadzi często do mniej specyficznych objawów, do których zaliczane są zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego - parestezje, skurcze miokloniczne pojedynczych

grup mięśni. Brak równowagi dwuwartościowych kationów może też prowadzić do mgły mózgowej czy wydłużenia odcinka QT w zapisie elektrokardiogramu. Nieleczona hipokalcemia i hiperfosfatemia, utrzymujące się przez długi okres czasu mogą prowadzić do zwapnień tkanek miękkich (w jądrach podstawnych mózgu, w nerkach, ale również w stawach, skórze naczyń krwionośnych i narządzie wzroku) [3], [4], [14], [15].

Przewlekła hipokalcemia może prowadzić do zaburzeń neurologicznych (płaszawica, parkinsonizm, spastyczne porażenie poprzeczne) i psychicznych (takich jak upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, nerwica, psychozy). Mogą również występować zmiany w tkankach pochodzenia ektodermalnego takie jak: zaćma warstwowa, sucha, szorstka sucha, łamliwość włosów, bruzdkowanie poprzeczne, bielactwo lub rozwarstwienie paznokci, ubytki szkliwa zębów [10].

Powikłania nerkowe i kostne

Ponieważ głównymi narządami docelowymi, które ulegają regulacji przez parathormon są nerki i kości, to właśnie ich w pierwszej kolejności dotyczą konsekwencje niedoczynności przytarczyc.

U chorych występują objawy nerkowe, prowadzące do odkładania wapnia w nerkach w postaci złogów w układach kielichowo-miedniczkowych lub w miąższu nerek jako nefrokalcynoza, co z czasem prowadzi do upośledzenia funkcji nerek. U chorych z niedoczynnością przytarczyc częstość przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*; CKD) wynosi od 2,5% do 41%, w zależności od metodologii badania i definicji CKD. Do czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek w przebiegu niedoczynności przytarczyc należą: dłuższy czas choroby, wyższy średni iloczyn wapniowo-fosforanowy ($2,80 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) i większa częstość epizodów hiperkalcemii [28]. U pacjentów z samoistną niedoczynnością przytarczyc obserwowano większe ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby nerek w stadium 4. i 5. w porównaniu z grupą kontrolną [3], [4], [29].

Przewlekła niewydolność przytarczyc jest związana z wartościami gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*; BMD) powyżej średniej dla odpowiadających płci, wiekiem i wartością BMI (ang. *body mass index*; wskaźnik masy ciała) osób zdrowych. Obserwowane są zaburzenia zarówno w obszarze kości zbitnej jak i gąbczastej, biopsje kości wskazują na zwiększenie grubości kości zbitnej i objętości kości gąbczastej. Zmniejszona jest przebudowa kości, co wynika z niedoborów parathormonu, a każdy cykl przebudowy jest związany z dodatnim bilansem kostnym. Pomimo osłabionego remodelingu kości, nie istnieją jednoznaczne dowody na zwiększenie ryzyka złamań u pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc [3], [4]. Wykazano, że wskaźnik wytrzymałości materiału kostnego oceniany z wykorzystaniem mikroindentacji był niższy w analizowanej populacji w porównaniu z grupą kontrolną i uległ poprawie w wyniku terapii rekombinowanym parathormonem [rhPTH(1-84)] [30].

Powikłania sercowo-naczyniowe

Hipokalcemia może prowadzić do nieprawidłowości elektrokardiograficznych, w tym wydłużenia skorygowanego odstępu QT (ang. *corrected QT interval*; QTc). W rzadkich przypadkach obserwowana jest kardiomiopatia i zastoinowa niewydolność serca. U pacjentów z niechirurgiczną niewydolnością przytarczyc raportowano zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych, choroby niedokrwiennej serca, arytmii sercowych i udaru. Zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu przewlekłej niewydolności przytarczyc było związane z niższym ważonym w czasie stężeniem wapnia zjonizowanego w surowicy, zwiększoną liczbą epizodów hiperkalcemii i dłuższym czasem trwania choroby [28]. Nadrzędną rolę w wywoływaniu powikłań sercowo-naczyniowych przypisuje się hipokalcemii, jednak potencjalny wpływ może mieć również utrata wpływu PTH na mięśnie gładkie tętnic, komórki śródbłonna, kardiomiocyty i układ przewodzący serca [4].

Zaćma

Zaćma w przebiegu niewydolności przytarczyc występuje 2 do 4 razy częściej niż w populacji ogólnej, a czynnikami jej wystąpienia jest niechirurgiczna etiologia schorzenia i dłuższy czas trwania choroby. Najprawdopodobniej jest wynikiem zmian w składzie elektrolitów w ciele szklistym, a chirurgiczna interwencja może być wymagana u chorych już w wieku 35 lat [4].

Zwapnienia jąder podstawnych

Pomimo, iż zwapnienia jąder podstawnych nie są zaliczane do najczęstszych powikłań w analizowanej populacji, szacuje się, że mediana częstości ich występowania może wynosić 28%, podczas gdy średnie rozpowszechnienie w populacji ogólnej wynosi około 12%. Częściej dotyczy pacjentów z samoistną niż pozabiegową postacią choroby. Konsekwencje obserwowanych zwapnień nie zostały dotychczas poznane [4].

Schorzenia neurologiczne

Przewlekła niedoczynność przytarczyc wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń lękowych, depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Objawy nerwowo-mięśniowe niewydolności przytarczyc występują u 40-60% chorych i obejmują drgawki, napady tężyczkowe i sztywność mięśni. Drgawki są częste u młodych osób, głównie z chorobą o etiologii samoistnej. Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego są wynikiem hipokalcemii, która obniża próg depolaryzacji błony komórkowej, co zwiększa pobudliwość neuronów [3], [4].

Infekcje

Przewlekłej niewydolności przytarczyc towarzyszy również podwyższone ryzyko infekcji, szczególnie zakażeń układu moczowego i układu oddechowego. Czynniki ryzyka stanowią: dłuższy czas trwania

choroby, hiperfosfatemia i zwiększona liczba epizodów hiperkalcemii. Infekcje rzadziej są raportowane w przebiegu choroby o etiologii pozabiegowej niż samoistnej. Mechanizmy odpowiedzialne za zwiększone ryzyko infekcji u chorych nie są jasne, ale najprawdopodobniej związane z regulacją funkcjonowania komórek układu odpornościowego przez szlaki sygnałowe zależne od poziomu wapnia [3], [4], [31].

9.1.2. DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRYTARCZCZ

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań laboratoryjnych oraz w oparciu o wywiad lekarski i ewentualne objawy kliniczne. Zabieg usunięcia tarczycy i późniejsze napady tężyczkowe są wskazaniem dla diagnostyki w kierunku niedoczynności przytarczyc. Hipokalcemia z hiperfosfatemią i stężeniem parathormonu poniżej dolnej granicy normy stanowią kryterium rozpoznania niedoczynności przytarczyc, zaburzenie utrzymujące się > 12 miesięcy jest definiowane jako przewlekłe. Rozpoznanie opiera się na wynikach uzyskanych dwukrotnie z co najmniej dwutygodniowym odstępem i 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]),
- niskie lub nieoznaczalne stężenie parathormonu (przy zastosowaniu testów drugiej lub trzeciej generacji).

Rozpoznanie oparte na wynikach badań biochemicznych mogą towarzyszyć objawy tężyczki/ równoważników tężyczkowych i zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego [3], [4].

W diagnostyce pacjentów można wykonać test Ellswortha i Howarda. W poniższej tabeli przedstawiono badania pomocnicze w diagnostyce niedoczynności przytarczyc.

Tabela 11. Badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce niedoczynności przytarczyc [4], [10].

Grupa pacjentów	Opis
Badanie krwi	<i>dodatkowe oznaczenia potwierdzające diagnozę:</i> - hiperfosfatemia - niskie stężenie 1,25(OH) ₂ D w osoczu
Badanie moczu	- zwiększenie wydalania fosforanów i cAMP po podaniu egzogennej parathormonu - podwyższony poziom wapnia w dobowej zbiórce moczu
EKG	- w hipokalcemii wydłużenie odstępu QT
Badania obrazowe	- możliwość wykazania zwapnień w jądrach podstawnych mózgu i innych tkankach miękkich, zagęszczenie struktury kostnej (osteoskleroza) - w USG nerek możliwe wykazanie nefrokalcyozu w przebiegu hiperkalcemii

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Grupa pacjentów	Opis
Badanie przewodnictwa nerwowego i elektromiografia	- obniżenie progu pobudliwości i chronaksji nerwów oraz występowanie spontanicznych dwufazowych potencjałów o dużej częstotliwości w mięśniach szkieletowych
Badanie okulistyczne	- ocena w kierunku występowania zaćmy

cAMP - cykliczny adenozymonofosforan, EKG - elektrokardiogram, USG - badanie ultrasonograficzne.

W dalszym postępowaniu diagnostycznym pacjentów z rozpoznaniem niedoczynności przytarczyc zalecane są:

- wywiad z pacjentem (przebyta operacja lub naświetlanie w obrębie szyi, choroby endokrynologiczne, zaburzenia neurologiczne, drgawki, zaburzenia widzenia, schorzenia sercowo-naczyniowe, częste infekcje, zaburzenia stanu psychicznego),
- wywiad rodzinny (historia niedoczynności przytarczyc w rodzinie),
- badanie przedmiotowe (ektopowe zwapnienia, objawy tężyczkowe, bielactwo, kandydoza błon śluzowych),
- uzupełniające badania laboratoryjne (stężenie magnezu, kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny lub eGFR - ang. *estimated glomerular filtration rate*; szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego),
- obrazowanie (gęstość mineralna kości w badaniu densytometrycznym),
- badania genetyczne (jeżeli obraz kliniczny sugeruje podłoże genetyczne) [3].

Rozpoznanie różnicowe

Hipokalcemia występuje również w rzekomej niewydolności przytarczyc oraz może towarzyszyć krzywicy/osteomalacji w przebiegu hipowitaminozy lub zaburzeń metabolizmu witaminy D. W tych przypadkach obserwowane jest jednak podwyższone stężenie parathormonu w surowicy. Rzekoma niedoczynność przytarczyc charakteryzuje się hipokalcemią i wysokim stężeniem fosforanów, pomimo podniesionego poziomu PTH. Niedobory witaminy D powodują upośledzenie wchłaniania jelitowego i biodostępności fosforanów, a stężenie parathormonu jest wtórnie podwyższone [3].

W przypadku kwalifikacji do leczenia palopegteryparatydem w ramach proponowanego programu lekowego [1] wymagane są następujące badania diagnostyczne:

- oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy,
- oznaczenie stężenia albumin w surowicy,
- oznaczenie stężenia parathormonu,
- oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy,
- oznaczenie stężenia 25(OH) witaminy D w surowicy,

- oznaczenie stężenia magnezu w surowicy,
- oznaczenie poziomu aminotransferazy alaninowej,
- oznaczenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej,
- oznaczenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej,
- w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego lub oświadczenie o niebyciu w ciąży,
- ocena nerkowej retencji fosforanu,
- ocena hiperkalciurii,
- ultrasonografia jamy brzusznej.

9.1.3. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE TERAPII

Podstawową metodą oceny wyników leczenia jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy lub skorygowanego względem stężenia albuminy, które decyduje o dostosowaniu dawki stosowanych leków. Podczas ustalania dawkowania wapnia i kalcytriolu zalecane jest przeprowadzanie oznaczeń raz w tygodniu lub nawet częściej, aż do ustabilizowania tego parametru. Preparaty wapnia powinny być podawane w kilku dawkach dziennych, aby utrzymać jego stabilny poziom w ciągu doby. Należy również pamiętać, że na wahania stężenia wapnia w surowicy wpływają liczne czynniki takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, stres czy wysiłek fizyczny [3], [16].

Po ustaleniu schematu dawkowania leków, u dobrze ustabilizowanych pacjentów ocena parametrów biochemicznych (stężenie w surowicy: wapnia, potasu, magnezu, fosforanów, albuminy, kreatyniny) może być wykonywana raz lub dwa razy w roku. Zwykle jednak zaleca się przeprowadzenie powyższych oznaczeń co 3 do 6 miesięcy [3], [16].

Monitorowanie czynności nerek obejmuje ocenę wydalania wapnia i kreatyniny w dobowej zbiorce moczu wraz z wyznaczeniem klirensu kreatyniny. Oznaczenia te powinny być wykonywane w odstępach tygodniowych do miesięcznych podczas dostosowywania dawki i raz w roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi po osiągnięciu stabilnej dawki, z uwagi na możliwość wystąpienia hiperkalciurii. U pacjentów z kamicą nerkową lub nefrokalcynozą w wywiadzie zalecane są badania obrazowe nerek (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) przeprowadzane kontrolnie co 3-5 lat lub w przypadku wystąpienia dolegliwości bólów lub dyzurycznych [3], [16].

W ramach badań kontrolnych zalecane są również badania okulistyczne w kierunku zaćmy korowej, przeprowadzane raz na rok/ 2 lata oraz zawsze w przypadku niewyraźnego widzenia lub nadwrażliwości na światło [3], [16].

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Zalecane jest również obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (w kierunku zwapnienia jąder podstawnych i innych miejsc zwapnień ektopowych w ośrodkowym układzie nerwowym), nie jest jednak jasne czy zwapnienia te wymagają regularnego monitorowania [3], [16].

U pacjentów z niedoczynnością przytarczyc obserwowana jest zwykle zwiększona gęstość mineralna kości i zaburzenia mikrostruktury kości. W związku z tym wskazane jest przeprowadzanie badań densytometrycznych co 2 lata [3], [16].

9.1.4. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce (najnowsze dostępne) i na świecie dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc (opublikowane w ciągu ostatnich 8 lat).

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (stan na styczeń 2026).

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc						
Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego Kraj: Polska	2023 [3]	Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w sprawie postępowania w niedoczynności przytarczyc <u>Leczenie przewlekłe - ogólne zalecenia:</u> - doustna suplementacja preparatami wapnia, - stosowanie hydroksylowanych pochodnych witaminy D, w dawkach zindywidualizowanych, - u pacjentów z hiperkalcemią stosowane są dodatkowo diuretyki tiazydowe. Najważniejsze zalecenia dotyczące <u>leczenia przewlekłej niedoczynności przytarczyc</u> zebrane zostały w tabeli poniżej.						
		<table><tr><td rowspan="3">Preparaty wapnia Przeciętne zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu niedoczynności przytarczyc to 1,0-3,0 g Ca²⁺/ dobę</td><td>Węglan wapnia (<i>Calcium carbonicum</i>), 40% Ca²⁺, 3-6 g/dobę (1,2-2,4 g Ca²⁺) podawany w 3-4 dawkach, najlepiej z posiłkami dla lepszego wchłaniania i działania jako środek wiążący fosforany</td></tr><tr><td>Cytrynian wapnia (<i>Calcium citricum</i>), ~20% Ca²⁺, wskazany u osób z achlorhydrią lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego</td></tr><tr><td>Laktoglukonian wapnia (<i>Calcium lactogluconans</i>), 13% Ca²⁺</td></tr></table>	Preparaty wapnia Przeciętne zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu niedoczynności przytarczyc to 1,0-3,0 g Ca ²⁺ / dobę	Węglan wapnia (<i>Calcium carbonicum</i>), 40% Ca ²⁺ , 3-6 g/dobę (1,2-2,4 g Ca ²⁺) podawany w 3-4 dawkach, najlepiej z posiłkami dla lepszego wchłaniania i działania jako środek wiążący fosforany	Cytrynian wapnia (<i>Calcium citricum</i>), ~20% Ca ²⁺ , wskazany u osób z achlorhydrią lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego	Laktoglukonian wapnia (<i>Calcium lactogluconans</i>), 13% Ca ²⁺		
		Preparaty wapnia Przeciętne zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu niedoczynności przytarczyc to 1,0-3,0 g Ca ²⁺ / dobę		Węglan wapnia (<i>Calcium carbonicum</i>), 40% Ca ²⁺ , 3-6 g/dobę (1,2-2,4 g Ca ²⁺) podawany w 3-4 dawkach, najlepiej z posiłkami dla lepszego wchłaniania i działania jako środek wiążący fosforany				
				Cytrynian wapnia (<i>Calcium citricum</i>), ~20% Ca ²⁺ , wskazany u osób z achlorhydrią lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego				
			Laktoglukonian wapnia (<i>Calcium lactogluconans</i>), 13% Ca ²⁺					
		<table><tr><td rowspan="2">Hydroksylowane pochodne witaminy D</td><td>Kalcetriol w dawce 0,25-2 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach Opcjonalnie stosowany alfakalcydol w dawce 0,5-6 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach</td></tr><tr><td>Witamina D3 (cholekalcyferol)</td></tr></table>	Hydroksylowane pochodne witaminy D	Kalcetriol w dawce 0,25-2 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach Opcjonalnie stosowany alfakalcydol w dawce 0,5-6 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach	Witamina D3 (cholekalcyferol)			
		Hydroksylowane pochodne witaminy D		Kalcetriol w dawce 0,25-2 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach Opcjonalnie stosowany alfakalcydol w dawce 0,5-6 µg/dobę, podawany w kapsułkach, w jednej lub dwóch dawkach				
			Witamina D3 (cholekalcyferol)					
		<table><tr><td>Diuretyki tiazydowe</td><td>Stosowane, jeżeli jest to konieczne do kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i nasilać hipomagnezemię</td></tr><tr><td>Leki wiążące fosforany</td><td>Sewelamer, węglan lantanu, w przypadkach gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemii (fosfor nieorganiczny > 6,5 mg/dl) mogą być stosowane glinowe leki alkalinizujące</td></tr><tr><td>Preparaty magnezu</td><td>250-1000 mg elementarnego Mg²⁺ w 2 dawkach pomiędzy posiłkami (nie należy łączyć z preparatami wapnia)</td></tr></table>	Diuretyki tiazydowe	Stosowane, jeżeli jest to konieczne do kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i nasilać hipomagnezemię	Leki wiążące fosforany	Sewelamer, węglan lantanu , w przypadkach gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemii (fosfor nieorganiczny > 6,5 mg/dl) mogą być stosowane glinowe leki alkalinizujące	Preparaty magnezu	250-1000 mg elementarnego Mg ²⁺ w 2 dawkach pomiędzy posiłkami (nie należy łączyć z preparatami wapnia)
		Diuretyki tiazydowe	Stosowane, jeżeli jest to konieczne do kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i nasilać hipomagnezemię					
Leki wiążące fosforany	Sewelamer, węglan lantanu , w przypadkach gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemii (fosfor nieorganiczny > 6,5 mg/dl) mogą być stosowane glinowe leki alkalinizujące							
Preparaty magnezu	250-1000 mg elementarnego Mg ²⁺ w 2 dawkach pomiędzy posiłkami (nie należy łączyć z preparatami wapnia)							
W wytycznych nie podano zaleceń dotyczących stosowania teryparatydu [rhPTH(1-34)] jak i palopegteryparatydu (zapewniającego 24-godzinne uwalnianie PTH) we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ w roku 2023 PTH(1-34) nie był jeszcze zatwierdzony do leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc.								

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		Z uwagi na brak dostępności rekombinowanego parathormonu [rhPTH(1-84)] na terenie Polski w roku 2023, w wytycznych nie uwzględniono również zaleceń dotyczących stosowania rhPTH(1-84) w leczeniu niedoczynności przytarczyc. Autorzy opracowania, uwzględniając wyniki metaanalizy badań z roku 2022 [36] dotyczące porównania stosowania parathormonu w analizowanym wskazaniu względem terapii konwencjonalnej, podkreślili, że terapia parathormonem pozwala na: -zmniejszenie dawki wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D co najmniej o 50% u znacznej liczby pacjentów (u niektórych chorych możliwe było całkowite odstawienie kalcytriolu), -obniżenie stężenia fosforanów w surowicy, które może przyczyniać się do zmniejszania ryzyka występowania zwapnień ektopowych. Przytoczono także wyniki innej metaanalizy, w której wykazano istotną poprawę jakości życia w wyniku terapii parathormonem w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym [37] oraz podkreślono, że terapia parathormonem prawdopodobnie nie powoduje istotnych działań niepożądanych (niska jakość dowodów), obserwowano jednak zwiększenie epizodów hiperkalcemii w porównaniu z terapią konwencjonalną [36]. Podano też wskazania do leczenia z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego parathormonu rhPTH(1-84) w niedoczynności przytarczyc, w roku 2023 obowiązujące wobec wybranych przypadków niedoczynności przytarczyc: -niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy, -konieczność stosowania dużych dawek wapnia (>2,5 g wapnia elementarnego/dobę)/kalcytriolu (>2,0 µg/dobę)/alfakalcydolu (>3,0 µg/dobę) do utrzymania kontroli stężenia wapnia w surowicy, -hiperkalciuria, kamica nerkowa, nefrokalcynoz, lub zmniejszony klirens kreatyniny/eGFR (> 60 ml/min), -hiperfosfatemia > 6,5 mg/dl i/lub iloczyn wapniowo-fosforanowy > 55 mg²/dP² (4,4 mmol²/l²), -zaburzenia czynności przewodu pokarmowego związane ze złym wchłanianiem, -obniżona jakość życia. W wytycznych podkreślono, że leczenie z zastosowaniem rekombinowanego parathormonu - rhPTH(1-84) rozpoczyna się od dawki 50 µg podawanej podskórnie i zwiększanej o 25 µg co 4 tygodnie, aż do maksymalnie 100 µg na dobę (pod kontrolą kalcemii). U kobiet w ciąży i karmiących mogą być stosowane preparaty wapnia, witamina D3 i hydroksylowane pochodne witaminy D. Nie zaleca się natomiast diuretyków tiazydowych. Również terapia parathormonem nie jest zalecana, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
International Task Force Międzynarodowe	2022 [4] (wytyczne opisane też w referencjach [5] i [6])	Stanowisko panelu ekspertów zajmujących się leczeniem niedoczynności przytarczyc Rekomendacja GRADE*: Przewlekła niedoczynność przytarczyc definiowana jest jako trwająca powyżej 12 miesięcy. Eksperti sugerują stosowanie konwencjonalnej terapii jako leczenia pierwszej linii (słaba siła rekomendacji, niska jakość dowodów). W przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na konwencjonalną terapię, należy rozważyć zastosowanie parathormonu. Najważniejsze zalecenia dotyczące konwencjonalnej terapii stosowanej w niedoczynności przytarczyc zebrane zostały w tabeli poniżej (rekomendacje un-GRADE)*.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preparat</th><th>Dawka</th><th>Uwagi</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Węglan wapnia lub cytrynian wapnia</td><td>Zakres od 500-3000 mg 3 x dobę, najlepiej z posiłkami w celu zwiększenia efektu wiązania fosforanów</td><td>Cytrynian wapnia wskazany u osób leczonych inhibitorami pompy protonowej</td></tr> <tr> <td>Witamina D3 (cholekalcyferol)</td><td>W dawkach 1000-100 000 IU/dobę, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D</td><td>Okres półtrwania - 4-6 godzin</td></tr> <tr> <td>Witamina D2 (ergokalcyferol)</td><td>W dawce 50 000 IU/tygodniowo do dziennie, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D</td><td>Okres półtrwania - 4-6 godzin</td></tr> <tr> <td>Kalcytriol</td><td>0,25-3 µg/dobę w dwóch dawkach</td><td>Okres półtrwania - 5-8 godzin</td></tr> <tr> <td>Alfakalcydol</td><td>0,5-6 µg/dobę</td><td>Okres półtrwania - 3-6 godzin</td></tr> <tr> <td>Diuretyki tiazydowe</td><td>25-100 mg/dobę</td><td>Okres półtrwania - 6-12 godzin Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię</td></tr> </tbody> </table> U pacjentów, u których konwencjonalna terapia nie zapewnia właściwej kontroli choroby należy rozważyć terapię parathormonem. Nieprawidłowa kontrola definiowana jest jako jedno z poniższych: • objawowa hipokalcemia, • hiperfosfatemia, • niewydolność nerek, • hiperkalcuria, • niska jakość życia. Terapia PTH może być również korzystna wobec chorych słabo stosujących się do terapii, z zaburzeniami wchłaniania, osób nietolerujących wysokich dawek wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D oraz pacjentów wymagających wysokich dawek terapii konwencjonalnej (wapni > 2 g/dobę lub hydroksylowane pochodne witaminy D > 2 µg/dobę). Powołano się na wyniki meta-analizy badań RCT, w której porównywano stosowanie terapii PTH i konwencjonalnego leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością przytarczyc. W badaniach wykazano, że terapia z zastosowaniem PTH pozwalała na zmniejszenie dawki wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D o co najmniej 50% u większości pacjentów. Raportowano też znaczące zmniejszenie stężenia fosforanów w wyniku terapii PTH, co może skutkować zmniejszeniem ryzyka zwapnień ektopowych u pacjentów. Wyniki wskazują również na poprawę jakości życia w zakresie zdrowia fizycznego pacjentów leczonych PTH [36]. W wytycznych podano, że jedną z form PTH stosowanego w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc jest rhPTH(1-84), podczas gdy PTH(1-34) pomimo wykazania skuteczności w analizowanym wskazaniu we wstępnych badaniach, nie został zarejestrowany do leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc (stan na rok 2022). Zaznaczono, że w przypadku PTH(1-34) wymagane jest częste podawanie (2x dobę lub za pomocą pompy) [4].	Preparat	Dawka	Uwagi	Węglan wapnia lub cytrynian wapnia	Zakres od 500-3000 mg 3 x dobę, najlepiej z posiłkami w celu zwiększenia efektu wiązania fosforanów	Cytrynian wapnia wskazany u osób leczonych inhibitorami pompy protonowej	Witamina D3 (cholekalcyferol)	W dawkach 1000-100 000 IU/dobę, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D	Okres półtrwania - 4-6 godzin	Witamina D2 (ergokalcyferol)	W dawce 50 000 IU/tygodniowo do dziennie, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D	Okres półtrwania - 4-6 godzin	Kalcytriol	0,25-3 µg/dobę w dwóch dawkach	Okres półtrwania - 5-8 godzin	Alfakalcydol	0,5-6 µg/dobę	Okres półtrwania - 3-6 godzin	Diuretyki tiazydowe	25-100 mg/dobę	Okres półtrwania - 6-12 godzin Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię
Preparat	Dawka	Uwagi																					
Węglan wapnia lub cytrynian wapnia	Zakres od 500-3000 mg 3 x dobę, najlepiej z posiłkami w celu zwiększenia efektu wiązania fosforanów	Cytrynian wapnia wskazany u osób leczonych inhibitorami pompy protonowej																					
Witamina D3 (cholekalcyferol)	W dawkach 1000-100 000 IU/dobę, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D	Okres półtrwania - 4-6 godzin																					
Witamina D2 (ergokalcyferol)	W dawce 50 000 IU/tygodniowo do dziennie, z uwzględnieniem poziomu 25(OH) witaminy D	Okres półtrwania - 4-6 godzin																					
Kalcytriol	0,25-3 µg/dobę w dwóch dawkach	Okres półtrwania - 5-8 godzin																					
Alfakalcydol	0,5-6 µg/dobę	Okres półtrwania - 3-6 godzin																					
Diuretyki tiazydowe	25-100 mg/dobę	Okres półtrwania - 6-12 godzin Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię																					

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		Jednocześnie przytoczono pozytywne wyniki badania II i III fazy dotyczące TransCon PTH - proleku składającego się z PTH (1–34) przejściowo sprzężonego z cząsteczką nośnika glikolu polietylenowego, zapewniającego stabilny poziom PTH [4]. *Zalecenia przygotowano zgodnie z metodologią GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) w oparciu o przeglądy systematyczne. Zastosowano też mniej ustrukturyzowane podejście oparte na przeglądach narracyjnych dla zaleceń innych niż GRADE (un-GRADE).
European Society of Endocrinology Europa	2025 [102]	Stanowisko ekspertów Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego Zaleca się leczenie wszystkich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których występują objawy hipokalcemii i/lub stężenie wapnia skorygowane o albuminy wynosi $< 2,0 \text{ mmol/l}$ ($< 8,0 \text{ mg/dl}$) $\approx$ wapń zjonizowany (iCa^{2+}) $< 1,00 \text{ mmol/l}$. Sugeruje się zaoferowanie leczenia pacjentom z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, nawet jeśli pozornie nie występują objawy, jeśli stężenie wapnia skorygowane o albuminy mieści się w zakresie od $2,0 \text{ mmol/l}$ ($8,0 \text{ mg/dl}$ lub $\text{iCa}^{2+} 1,00 \text{ mmol/l}$) do dolnej granicy zakresu referencyjnego, aby ocenić, czy może to poprawić ich samopoczucie. (Dobra praktyka kliniczna) Zaleca się leczenie witaminą D: - zaleca się leczenie aktywnym analogiem witaminy D, jeśli jest dostępny (np. alfakalcydolem lub kalcytriolem). (⊕⊕⊕⊕) - w przypadku braku dostępności aktywnych analogów witaminy D sugeruje się leczenie ponadfizjologicznymi dawkami kalcyferolu (najlepiej cholekalcyferolu, czyli witaminy D₃). (⊕⊕⊕⊕) - zaleca się miareczkowanie dawek analogów witaminy D w celu utrzymania stężenia wapnia w zakresie docelowym, u pacjentów bez objawowej hipokalcemii i z biomarkerami w zakresie docelowym. Zalecamy zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia: - sugeruje się, aby osoby dorosłe (niebędące w ciąży) spożywały około 800–1000 mg wapnia elementarnego dziennie (Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności); - sugeruje się stosowanie suplementów wapnia, jeśli nie można osiągnąć docelowego poziomu wapnia we krwi poprzez leczenie aktywnymi analogami witaminy D w połączeniu z odpowiednią podażą wapnia w diecie. (⊕⊕⊕⊕); - zaleca się, aby suplementacja wapnia elementarnego w dawce powyżej 500 mg dziennie była przyjmowana w mniejszych dawkach i rozłożona na cały dzień. Zaleca się terapię substytucyjną PTH pacjentom z przewlekłą niedoczynnością tarczycy, u których objawy utrzymują się pomimo zoptymalizowanego leczenia (aktywną) witaminą D i odpowiedniej podaży wapnia. (⊕⊕⊕⊕): - sugeruje się miareczkowanie dawki terapii substytucyjnej PTH w celu uzyskania stałego stężenia wapnia w docelowym zakresie, bez konieczności jednoczesnego leczenia aktywną witaminą D lub suplementacji wapnia; - sugeruje się rozważenie leczenia substytucyjnego PTH u pacjentów z jednym z poniższych objawów, pomimo zoptymalizowanego leczenia konwencjonalnego: • częste wahania poziomu wapnia lub objawowa hipokalcemia

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		• pogorszenie jakości życia spowodowane przewlekłą hipokalemią • obniżona czynność nerek (eGFR < 60 ml/min na 1,73 m²) • Hiperkalciuria (wydalanie wapnia > 7,5 mmol/24 godz. [300 mg/24 godz.] u mężczyzn i > 6,25 mmol/24 godz. u kobiet [250 mg/24 godz.] lub > 0,1 mmol/kg/24 godz. [4 mg/kg/24 godz.] u obu płci) • Hiperfosfatemia W przypadku rozpoczęcia terapii substytucyjnej PTH sugeruje się ocenę efektów leczenia po 6–12 miesiącach, w zależności od celów leczenia. (Dobra praktyka kliniczna) W przypadku hiperkalciurii sugeruje się podjęcie działań mających na celu obniżenie wydalania wapnia z moczem, które mogą obejmować zmniejszenie dawek suplementów wapnia i/lub aktywowanych analogów witaminy D, niskie spożycie chlorku sodu (<6 g NaCl lub <2,4 g sodu/dobę) i/lub dodanie leczenia diuretykiem tiazydowym. Jeśli te działania nie przyniosą skutku w normalizacji hiperkalciurii przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia wapnia w zakresie docelowym, sugeruje się terapię substytucyjną PTH. (⊕○○○) Wytyczne wskazują, że palopegteryparatyd, jest jedynym obecnie dostępnym analogiem parathormonu zatwierdzonym przez EMA i FDA, i stanowi istotny postęp w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc. 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.
Associazione Medici Endocrinologi Włochy	2025 [103]	Wytyczne odnoszą się do leczenia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. 1) U dorosłych z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc panel uznaje, że nie ma wystarczającej liczby dowodów, aby zalecić stosowanie teryparatydu (rhPTH 1-34) dodanego do konwencjonalnego leczenia wapniem i kalcytriolem (<i>Jakość dowodów: bardzo niska</i>). • Można jednak rozważyć jego użycie (<i>off-label</i>) w sytuacjach: ○ gdy odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca, ○ oraz gdy następuje pogorszenie zdrowia fizycznego lub psychicznego (obniżenie jakości życia). Siła rekomendacji: Brak wystarczających dowodów, aby zalecić lub odradzić interwencję (wapń + kalcytriol) ani porównanie (teryparatyd vs. rhPTH 1-34). 2) U osób dorosłych z niedoczynnością przytarczyc po operacji i zaparciami, zespół ekspertów sugeruje stosowanie kalcytriolu i cytrynianu wapnia w porównaniu do kalcytriolu i węglanu wapnia. (<i>Jakość dowodów: niska</i>). Siła rekomendacji: warunkowa na korzyść porównania (cytrynian wapnia i kalcytriol) 3) U osób dorosłych z niedoczynnością przytarczyc po zabiegu operacyjnym panel zaleca stosowanie rhPTH (1-84) w połączeniu z konwencjonalną terapią kalcytriolem i węglanem wapnia. (<i>Jakość dowodów: niska</i>). Siła rekomendacji: Warunkowa na korzyść porównania (rhPTH 1-84 + węglan wapnia i kalcytriol).

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc					
		4) U dorosłych z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, panel zaleca stosowanie palopegteryparatydu w przypadkach, gdy konwencjonalna terapia kalcytrolem i węglanem wapnia jest niewystarczająca. Niewystarczalność odnosi się do następujących stanów: • niedostateczna kompensacja biochemiczna (hipokalcemia i/lub hiperfosfatemia i/lub hiperkalciuria) przy maksymalnej tolerowanej dawce wapnia i kalcytriolu; • trudności lub możliwe działania niepożądane, które są źle tolerowane podczas przyjmowania dużych dawek lub wielokrotnych dawek dziennie, jeśli jest to konieczne do kontroli choroby, z uwzględnieniem czynników takich jak wiek i choroby współistniejące; • utrzymywanie się objawów związanych z hipokalcemią pomimo stosowania dużych dawek terapii zastępczej i/lub niska jakość życia (mierzona za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy). Choć dane w literaturze naukowej są ograniczone, wskazują one, że u pacjentów z niewydolnością nerek (eGFR 30–60 l/min) z nefrokalcynozą lub kamicą nerkową występuje nowo występujący lub postępujący spadek współczynnika filtracji kłębuszkowej. Sila rekomendacji; Warunkowa na korzyść palopegteryparatydu. Palopegteryparatyd 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.					
European Society of Endocrinology Europa	2021 [7]	Stanowisko ekspertów Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w ramach PARAT 2021 (ang. Educational Program of Parathyroid Disorders) Wobec chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc zalecana jest terapia konwencjonalna z wykorzystaniem preparatów wapnia i hydroksylowanych pochodnych witaminy D, przedstawiona w poniższej tabeli. <table><tr><th rowspan="2">Preparaty wapnia</th><th>Węglan wapnia, 40% Ca²⁺</th></tr><tr><td>Cytrynian wapnia, glukonian wapnia lub octan wapnia mogą być preferowane u chorych leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka</td></tr><tr><th>Hydroksylowane pochodne witaminy D</th><td>Kalcytriol w dawce 0,5-1 µg/dobę, podawany dwa razy na dobę Alfakalcydol w dawce 0,5-2 µg/dobę, podawany raz na dobę</td></tr></table> Stosowanie drugiej linii leczenia w analizowanej populacji powinno być rozpatrywane w przypadku: • nieprawidłowej kontroli stężenia wapnia w surowicy, • konieczności stosowania dobowej dawki wapnia przekraczającej 2,5 g/dobę lub wysokich dawek hydroksylowanych pochodnych witaminy D, w celu utrzymania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy lub kontroli objawów choroby,	Preparaty wapnia	Węglan wapnia, 40% Ca ²⁺	Cytrynian wapnia, glukonian wapnia lub octan wapnia mogą być preferowane u chorych leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka	Hydroksylowane pochodne witaminy D	Kalcytriol w dawce 0,5-1 µg/dobę, podawany dwa razy na dobę Alfakalcydol w dawce 0,5-2 µg/dobę, podawany raz na dobę
Preparaty wapnia	Węglan wapnia, 40% Ca ²⁺						
	Cytrynian wapnia, glukonian wapnia lub octan wapnia mogą być preferowane u chorych leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka						
Hydroksylowane pochodne witaminy D	Kalcytriol w dawce 0,5-1 µg/dobę, podawany dwa razy na dobę Alfakalcydol w dawce 0,5-2 µg/dobę, podawany raz na dobę						

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc					
		- hiperkalcemii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy lub zaburzonej funkcji nerek, - hiperfosfatemii i/lub podniesionego iloczynu wapniowo-fosforanowego, - schorzeń żołądkowo-jelitowych powodujących zaburzenia wchłaniania jelitowego, - znacząco obniżonej jakości życia. Opcje leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc niepoddającej się leczeniu konwencjonalnemu obejmują: <table><tr><td>Diuretyki tiazydowe</td><td>Stosowane w celu kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię, a ich korzyści kliniczne w analizowanym wskazaniu nie zostały jak dotąd udokumentowane</td></tr><tr><td rowspan="2">Terapia PTH</td><td>rhPTH(1-84), zarejestrowany w leczeniu niewydolności przytarczyc wobec chorych opornych na terapię konwencjonalną</td></tr><tr><td>rhPTH(1-34) - teryparatyd, który zapewnia skuteczną kontrolę stężenia wapnia w surowicy, ale dane dotyczące wpływu na funkcję nerek i metabolizm kostry są ograniczone (stan na rok 2021)</td></tr></table> W wytycznych wspomniano jedynie, że aktualnie w trakcie opracowywania i badań klinicznych są analogi PTH o wydłużonym działaniu (TransCon PTH).	Diuretyki tiazydowe	Stosowane w celu kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię, a ich korzyści kliniczne w analizowanym wskazaniu nie zostały jak dotąd udokumentowane	Terapia PTH	rhPTH(1-84), zarejestrowany w leczeniu niewydolności przytarczyc wobec chorych opornych na terapię konwencjonalną	rhPTH(1-34) - teryparatyd, który zapewnia skuteczną kontrolę stężenia wapnia w surowicy, ale dane dotyczące wpływu na funkcję nerek i metabolizm kostry są ograniczone (stan na rok 2021)
Diuretyki tiazydowe	Stosowane w celu kontroli hiperkalcemii. Mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i hipomagnezemię, a ich korzyści kliniczne w analizowanym wskazaniu nie zostały jak dotąd udokumentowane						
Terapia PTH	rhPTH(1-84), zarejestrowany w leczeniu niewydolności przytarczyc wobec chorych opornych na terapię konwencjonalną						
	rhPTH(1-34) - teryparatyd, który zapewnia skuteczną kontrolę stężenia wapnia w surowicy, ale dane dotyczące wpływu na funkcję nerek i metabolizm kostry są ograniczone (stan na rok 2021)						
Canadian and International Consensus Kanada + międzynarodowe	2019 [8]	Stanowisko kanadyjskich i międzynarodowych ekspertów zajmujących się leczeniem niedoczynności przytarczyc Wobec chorych z przewlekłą niewydolnością przytarczyc zalecana jest terapia konwencjonalna z wykorzystaniem preparatów wapnia, hydroksylowanych pochodnych witaminy D oraz witaminy D. Niepowodzenie konwencjonalnej terapii definiowane jest jako: - brak możliwości utrzymania stężenia wapnia w surowicy w dolnej połowie zakresu referencyjnego bez objawów hipokalcemii, - brak możliwości utrzymania stężenia fosforu w surowicy w zakresie referencyjnym, - brak możliwości utrzymania iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej wartości 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), - brak możliwości utrzymania stężenia magnezu w surowicy w zakresie referencyjnym, - brak możliwości utrzymania wydalania wapnia z moczem w zakresie referencyjnym (z uwzględnieniem masy ciała i płci), - niesatysfakcjonująca jakość życia. <u>Poziom dowodów naukowych: niski do umiarkowanego</u> Stosowanie terapii parathormonem w analizowanej populacji powinno być rozpatrywane w przypadku: - nieprawidłowej kontroli stężenia wapnia w surowicy, - konieczności stosowania dobowej dawki wapnia przekraczającej 2,5 g/dobę lub dobowej dawki aktywnej formy witaminy D (kalcytriolu) > 1,5 µg/dobę, w celu utrzymania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy, - hiperkalcemii, kamicy nerkowej (lub ryzyka jej wystąpienia), nefrokalcynozy, obniżonego klirensu kreatyniny lub eGFR (< 60 ml/min),					

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc								
		- hiperfosfatemii i/lub iloczynu wapniowo-fosforanowego przekraczającego 55 mg²/dP² (4,4 mmolP²/P²), - obniżonej jakości życia, - zaburzeń wchłaniania jelitowego. <i>Poziom dowodów naukowych: niski</i> W zaleceniach odniesiono się do PTH zatwierdzonego do stosowania w przewlekłej niewydolności przytarczyc przez FDA w roku 2015, nie wydając rekomendacji dotyczących teryparatydu - PTH(1-34), z uwagi na brak zatwierdzenia go w roku 2019 w analizowanym wskazaniu.								
American Thyroid Association Stany Zjednoczone	2018 [9]	Stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycy Najważniejsze zalecenia dotyczące <u>długoterminowego leczenia przewlekłej niedoczynności przytarczyc</u> zebrane zostały w tabeli poniżej. <table><tr><td>Preparaty wapnia</td><td>Stosowane w zakresie dawek do 3500 mg wapnia elementarnego na dobę, zwykle w dawce 1500 mg na dobę, w dawkach rozdzielonych na 2-3 w ciągu dnia</td></tr><tr><td>Hydroksylowane pochodne witaminy D / witamina D</td><td>Kalcetriol (w zakresie dawek 0,25-4 µg/dobę, zwykle w dawce 0,25 µg/dobę), nie jest zalecany u kobiet w ciąży i karmiących Witamina D2 - ergokalcylferol lub witamina D3 - cholecalcylferol</td></tr><tr><td>Leki wiążące fosforany</td><td>Stosowane w przypadku znaczącej hiperfosfatemii</td></tr><tr><td>Diuretyki tiazydowe</td><td>Hydrochlorotiazyd w dawce 12,5-50 mg/dobę, w celu prewencji hiperkalcemii i zmniejszenia całkowitej dawki suplementacji preparatami wapnia</td></tr></table> W wytycznych nie podano zaleceń dotyczących stosowania teryparatydu [rhPTH(1-34)] jak i palopegteryparatydu (zapewniającego 24-godzinne uwalnianie PTH) we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ w roku 2018 PTH(1-34) nie był jeszcze zatwierdzony do leczenia przewlekłej niewydolności przytarczyc, a jedynie w leczeniu osteoporozy. W wytycznych nie podano zaleceń dotyczących stosowania rhPTH(1-84), podkreślono jednak, że stosowanie tego preparatu pozwala na znaczące zmniejszenie dawek terapii konwencjonalnej i prowadzi do poprawy jakości życia. Podkreślono również potencjalne ryzyko rozwoju kostniakomięśniaka (łac. <i>osteosarcoma</i>) podczas stosowania rhPTH(1-84). W związku z tym, FDA monitoruje stosowanie rhPTH(1-84) w ramach „Programu oceny ryzyka i strategii ograniczania ryzyka”. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>	Preparaty wapnia	Stosowane w zakresie dawek do 3500 mg wapnia elementarnego na dobę, zwykle w dawce 1500 mg na dobę, w dawkach rozdzielonych na 2-3 w ciągu dnia	Hydroksylowane pochodne witaminy D / witamina D	Kalcetriol (w zakresie dawek 0,25-4 µg/dobę, zwykle w dawce 0,25 µg/dobę), nie jest zalecany u kobiet w ciąży i karmiących Witamina D2 - ergokalcylferol lub witamina D3 - cholecalcylferol	Leki wiążące fosforany	Stosowane w przypadku znaczącej hiperfosfatemii	Diuretyki tiazydowe	Hydrochlorotiazyd w dawce 12,5-50 mg/dobę, w celu prewencji hiperkalcemii i zmniejszenia całkowitej dawki suplementacji preparatami wapnia
Preparaty wapnia	Stosowane w zakresie dawek do 3500 mg wapnia elementarnego na dobę, zwykle w dawce 1500 mg na dobę, w dawkach rozdzielonych na 2-3 w ciągu dnia									
Hydroksylowane pochodne witaminy D / witamina D	Kalcetriol (w zakresie dawek 0,25-4 µg/dobę, zwykle w dawce 0,25 µg/dobę), nie jest zalecany u kobiet w ciąży i karmiących Witamina D2 - ergokalcylferol lub witamina D3 - cholecalcylferol									
Leki wiążące fosforany	Stosowane w przypadku znaczącej hiperfosfatemii									
Diuretyki tiazydowe	Hydrochlorotiazyd w dawce 12,5-50 mg/dobę, w celu prewencji hiperkalcemii i zmniejszenia całkowitej dawki suplementacji preparatami wapnia									
Second International Workshop Międzynarodowe	2022 [97]	Wytyczne Second International Workshop Wytyczne oparte o skalę GRADE:								

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		U pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc zespół sugeruje terapię konwencjonalną jako terapię pierwszego rzutu (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości). Komentarz: Gdy terapia konwencjonalna zostanie uznana za niezadowalającą, zespół rozważa zastosowanie parathormonu. Komentarz nieoparty o skalę GRADE: U pacjentów z niedoczynnością przytarczyc zespół proponuje: - leczenie wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, w celu podniesienia stężenia wapnia w surowicy do zakresu docelowego, tj. dolnej połowy prawidłowego zakresu referencyjnego lub tuż poniżej prawidłowego zakresu referencyjnego. W tej chwili nie jest jasne, jak najlepiej zrównoważyć dawki wapnia w stosunku do dawek aktywnego analogu witaminy D. - złagodzenie objawowej hipokalcemii przy jednoczesnym unikaniu hiperkalcemii. - unikanie hiperkalcemii podczas miareczkowania terapii wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, dążąc do niskich prawidłowych poziomów wapnia w osoczu. Zespół proponuje osiągnięcie 24-godzinnej stężenia wapnia w moczu <6,25 mmol/24 godziny lub 250 mg/24 godziny dla dorosłych kobiet i <7,5 mmol/24 godziny lub 300 mg/24 godziny dla dorosłych mężczyzn. Dane z populacji ogólnej wykazały związek między hiperkalcemią a rozwojem kamieni nerkowych — takie dane nie istnieją u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Jednak członkowie panelu wnioskują, że hiperkalcemia może być związana z wyższym ryzykiem kamieni nerkowych również u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc i dlatego starają się unikać hiperkalcemii; - unikaj hiperfosfatemii. Członkowie panelu przepisują suplementy wapnia z posiłkami, aby służyły jako środki wiążące fosforany, wdrażają dietę niskofosforanową u dorosłych, jeśli to konieczne, i rozważnie stosują aktywną terapię analogową witaminy D. Brak danych na temat stosowania innych rodzajów środków wiążących fosforany w niedoczynności przytarczyc. Hiperfosfatemia może być związana ze zwiększoną częstością występowania ektopowego zwapnienia, ale obecnie nie ma na to dowodów w przewlekłej niedoczynności przytarczyc; - należy leczyć w celu normalizacji poziomu magnezu w osoczu. Suplementy magnezu można stosować zgodnie z tolerancją pacjenta. Dążyć do osiągnięcia poziomu 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w normalnym zakresie referencyjnym (75–125 nmol/l). Rozważyć leczenie hiperkalcemii diuretykami tiazydowymi w połączeniu z dietą niskosodową z dokładnym monitorowaniem ciśnienia krwi (BP), magnezu w surowicy, potasu i czynności nerek; - rozważyć terapię zastępczą PTH u pacjentów, u których konwencjonalna terapia nie zapewnia odpowiedniej kontroli. Nieodpowiednią kontrolę uważa się za jedno z następujących: (i) objawową hipokalcemię, (ii) hiperfosfatemie, (iii) niewydolność nerek, (iv) hiperkalcemię lub (v) słabą jakość życia. - osoby słabo przestrzegające zaleceń lub ze złym wchłanianiem lub nietolerancją dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D mogą również odnieść korzyści z terapii PTH. Osoby wymagające dużych dawek terapii konwencjonalnej (tj. wapnia >2 g/dzień lub aktywnej witaminy D >2 µg/dzień) mogą również odnieść korzyści z terapii PTH. Badania kliniczne ludzkiego PTH (1–34) w niedoczynności przytarczyc wykazały korzystne efekty terapii zastępczej PTH. Syntetyczny PTH (1–34) był skuteczny w zwiększaniu stężenia wapnia w surowicy, obniżaniu wydalania wapnia z moczem i zwiększaniu wydalania fosforanów.

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		W wytycznych nie podano zaleceń dotyczących stosowania palopegteryparatydu (zapewniającego 24-godzinne uwalnianie PTH) we wnioskowanym wskazaniu Silne zalecenie zostało wydane, gdy pożądane efekty były znacznie większe niż niepożądane efekty lub odwrotnie i jest sformułowane jako „zalecamy”. Słabe zalecenie zostało wydane, gdy istniała niska pewność dowodów lub ścisła równowaga między pożądanymi i niepożądanymi efektami i jest sformułowane jako „sugerujemy”. Nieocenione w skali GRADE zalecenia są przedstawiane jako „propozycje”. Zamiarem było osiągnięcie konsensusu w sprawie wszystkich zaleceń. Nie przewidziano głosowania.
<i>Khan i wsp. 2025 – Międzynarodowy Panel Ekspertów</i>	2025 [99]	Leczenie niedoczynności przytarczyc – pierwsza linia leczenia dzieci i dorosłych Utrzymaj poziom wapnia (skorygowanego lub zjonizowanego) na dolnej granicy normy lub nieznacznie poniżej dolnej granicy normy Przepisz suplementy wapnia z jedzeniem. Segmentacja wapniem elementarnym (węglan wapnia preferowany u dzieci): <4 roku życia – płynny 40-60 mg/kg/dobę podzielony na 3 dawki dziennie; 4-10 roku życia – płynny lub do życia 800-1000 mg dziennie, podzielone na 3 dawki dziennie; >10 roku życia – 100 mg dziennie podzielone na 3-4 dawki dziennie; Dorośli – 500-3000 mg dziennie, podzielone na 3 dawki dziennie. Aktywna witamina D (kalcytriol, alfakalcydiol): <4 roku życia – płynny kalcytriol (0,02-0,1 µg/kg/dobę, podzielony na 3 dawki dziennie; 4-10 roku życia – doustny kalcytriol, w dawkach części 0,25 µg, podzielony na 3 dawki dziennie; >10 roku życia – dawki jak dla dorosłych, podzielone na 3-4 dawki dziennie ; Dorośli – rozpoczęcie stosowania kalcytriolu od 0,25 µg/dziennie (wyższe dawki powinny być podawane w postaci podzielonej 2-3x dziennie), alfakalcydiol w początkowej dawce 0,5 µg/dobę. Koryguj poziom witaminy D (cel” 75-125 nmol/l, 30-50 ng/ml). Koryguj nieprawidłowości w poziomie magnezu w surowicy. Ograniczenia terapii konwencjonalnej: • Nie zapobiega wahaniom stężenia wapnia w surowicy. • Konieczność dostosowania podczas ćwiczeń, menstruacji, okresów zwiększonego zapotrzebowania na wapń. • Aktywna witamina D zwiększa stężenie fosforu w surowicy i wapnia w moczu. • Może nie łagodzić całkowicie objawów ani nie poprawiać jakości życia i wiąże się z dużym obciążeniem pigułkami i działaniami niepożądanymi. • Może zwiększać ryzyko długotrwałych powikłań. Terapia zaawansowana u dorosłych

Organizacja Kraj/ Region	Rok wydania wytycznych/ referencja	Zalecane postępowanie dotyczące terapii wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc
		Terapia zastępcza z zastosowaniem palopegteriparatydu – do rozważenia jeśli konwencjonalna terapia jest nieodpowiednie lub nietolerowana. Należy dostosowywać dawkę od 18 µg dziennie, podawanych podskórnie. a) Jeśli skorygowany albuminą wapń w surowicy jest poniżej zakresu docelowego – zwiększ palopegteriparatyd o 3 µg co 7 dni - Przed 7 dniami – zwiększ wapń i aktywowaną witaminę D b) Jeśli skorygowany albuminą wapń w surowicy jest prawidłowy – kontynuuj palopegteriparatyd do 7. dnia - W 7. dniu – zmniejsz aktywowaną witaminę D + zwiększ palopegteriparatyd o 3 µg dziennie - Jeśli nie przyjmujesz aktywnej witaminy D, zmniejsz wapń o 1500 mg dziennie + zwiększ palopegteriparatyd o 3 µg c) Jeśli skorygowany poziom wapnia w surowicy o albuminę jest wysoki – przerwij lub zmniejsz dawkę aktywowanej witaminy D - Jeśli nie przyjmujesz aktywowanej witaminy D, zmniejsz wapń - Jeśli nie przyjmujesz aktywowanej witaminy D i wapnia, zmniejsz dawkę palopegteriparatydu Dzień choroby lub pominięta dawka terapii PTH: • Sprawdź poziom wapnia i albuminy w surowicy, najlepiej na czczo lub z objawami – monitoruj codziennie przez 3–5 dni pod nadzorem lekarza. - PTH (1–34) (teryparatyd) – zażyj pominiętą dawkę, jeśli mniej niż 12 godzin od zaplanowanego czasu, sprawdź poziom wapnia i albuminy w surowicy i zażyj dodatkową dawkę PTH, jeśli to konieczne. - Palopegteriparatyd – nie zażywaj pominiętej dawki, sprawdź poziom wapnia w surowicy skorygowany o albuminę i zażyj dodatkową dawkę węglanu wapnia lub cytrynianu 600 mg BID, TID lub cztery razy dziennie (QID) w razie potrzeby pod nadzorem lekarza. Zaprzeszanie terapii PTH wraz z rozpoczęciem terapii konwencjonalnej <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>

eGFR - ang. *estimated glomerular filtration rate* (szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego), FDA - ang. *Food and Drug Administration* (Agencja ds. Żywności i Leków), PTH - parathormon, rhPTH - rekombinowany parathormon.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej - zostało zamieszczone w rozdziale 2.8.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej - Yorvipath® (palopegteryparatyd).

Tabela 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [2] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Hemostaza wapnia, parathormony i analogi, kod ATC: H05AA05.
Mechanizm działania	Endogenne parathormony są wydzielane przez przytarczycę jako polipeptyd o długości 84 aminokwasów. PTH wywiera działanie za pośrednictwem receptorów parathormonu na powierzchni komórek, na przykład ulegających ekspresji w tkance kości, nerek i nerwów. Aktywacja PTH1R stymuluje obrót kostny, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i wydalenie fosforanów w nerkach oraz ułatwia syntezę czynnej witaminy D. Palopegteryparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksy-polietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit, PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R jak endogenne PTH. W warunkach fizjologicznych PTH jest w kontrolowany sposób odczepiany od palopegteryparatydu zapewniając ciągłą ekspozycję ogólnoustrojową na aktywny PTH.
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Yorvipath® to terapia zastępcza parathormonem wskazana do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarzy lub wykwalifikowany personel medyczny doświadczony w diagnostyce oraz leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Dawkowanie Zalecane dawki produktu leczniczego Yorvipath® odnoszą się do mikrogramów PTH(1-34). Dawka powinna być dostosowana indywidualnie na podstawie stężenia wapnia w surowicy. Optymalna dawka po dostosowaniu to minimalna dawka wymagana do zapobiegania hipokalcemii. Jest to dawka, która utrzymuje stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie bez potrzeby suplementacji czynnymi formami witaminy D lub wapniem w zakresie prawidłowym wykraczającym poza zalecaną suplementację żywieniową dla populacji ogólnej (ogólnie mniej niż 600 mg na dobę). Dawki czynnych postaci witaminy D i suplementów wapnia będą wymagać dostosowania przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Yorvipath® na podstawie wartości wapnia w surowicy. Pacjenci otrzymujący maksymalną dawkę produktu leczniczego Yorvipath® wynoszącą 60 µg na dobę, którzy doświadczają ciągłej hipokalcemii, mogą wymagać jednoczesnego podawania terapeutycznego wapnia i (lub) czynnych postaci witaminy D. <i>Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Yorvipath®</i> Stężenie 25(OH) witaminy D w surowicy powinno być w zakresie prawidłowym, a stężenie wapnia w surowicy powinno być stabilne w zakresie prawidłowym lub nieco poniżej zakresu prawidłowego (1,95–2,64 mmol/l [7,8–10,6 mg/dl]) na co najmniej 1 wartość laboratoryjną na co najmniej dwa tygodnie przed pierwszą dawką leczenia. <i>Rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Yorvipath®</i> Zalecana dawka początkowa wynosi 18 µg raz na dobę ze stopniowym dostosowaniem dawki o 3 µg co 7 dni. Zakres dawki wynosi od 6 do 60 µg na dobę. Podczas rozpoczynania leczenia

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [2] Interwencja wnioskowana
	produktem leczniczym Yorvipath® dawki czynnych postaci witaminy D lub suplementów wapnia powinny zostać dostosowane. Szczegółowy schemat dostosowania dawki produktu leczniczego Yorvipath®, czynnych postaci witaminy D lub suplementów wapnia został zamieszczony w ChPL Yorvipath®. <i>Dostosowanie i podtrzymywanie dawki produktu leczniczego Yorvipath®</i> Dawkę produktu leczniczego Yorvipath® można stopniowo zwiększać o 3 µg, jeżeli upłynęło co najmniej 7 dni od wcześniejszej zmiany dawki. Nie wolno zwiększać dawki częściej niż co 7 dni. Dawkę produktu leczniczego Yorvipath® można stopniowo zmniejszać o 3 µg nie częściej niż co 3 dni w odpowiedzi na hiperkalcemię. Dawka podtrzymująca powinna być dawką, która zapewnia stężenie wapnia w surowicy w zakresie prawidłowym bez potrzeby suplementacji czynną witaminą D lub dawkami terapeutycznymi wapnia. Opcjonalnie można kontynuować suplementację wapniem wystarczającą do spełnienia wymogów dietetycznych (≤ 600 mg na dobę). Stężenie wapnia i 25(OH) witaminy D w surowicy należy oznaczać zgodnie ze standardem opieki po osiągnięciu dawki podtrzymującej. Suplementacja 25(OH) witaminą D (nieczynną witaminą D) może być konieczna w celu osiągnięcia prawidłowych stężeń w surowicy. Stężenie wapnia w surowicy musi być monitorowane w trakcie dostosowywania dawki. Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć 7 dni po pierwszej dawce, oraz należy przestrzegać prawidłowego dawkowania produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D oraz suplementu wapnia. Po każdej kolejnej zmianie dawki produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D lub suplementów wapnia należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy w ciągu od 7 do 14 dni; pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych hipokalcemii lub hiperkalcemii. Dawki produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D i (lub) suplementów wapnia należy dostosować zgodnie ze schematami zamieszczonymi w ChPL Yorvipath®. Dostosowywanie dawek produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D oraz suplementów wapnia należy dokonywać tego samego dnia. W przypadku wystąpienia bardzo dużego stężenia wapnia w surowicy ($\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl]), leczenie należy wstrzymać na 2 do 3 dni, a następnie ponownie sprawdzić stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli kolejne stężenie wapnia w surowicy jest $< 3,00$ mmol/l [< 12 mg/dl], należy wznowić dostosowywanie dawki produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D oraz suplementów wapnia, stosując najnowszą uzyskaną wartość stężenia wapnia w surowicy. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy pozostaje $\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl], należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Yorvipath® na dodatkowe 2 do 3 dni, a następnie ponownie sprawdzić stężenie wapnia w surowicy. <i>Pominięcie dawki</i> Jeśli pominięto dawkę o mniej niż 12 godzin, należy ją podać jak najszybciej. Jeśli dawkę pominięto o więcej niż 12 godzin, należy ją pominąć, a następną dawkę podać zgodnie z planem. <i>Przerwanie lub odstawienie produktu leczniczego Yorvipath®</i> Należy unikać przerywania codziennego podawania w celu zminimalizowania wahań stężenia parathormonu w surowicy. Przerwanie lub odstawienie leczenia może spowodować hipokalcemię. Po przerywaniu lub odstawieniu leczenia na 3 lub więcej kolejnych dni należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii oraz rozważyć oznaczenie wapnia w surowicy. Jeżeli jest to wskazane, należy wznowić leczenie suplementami wapnia i czynną witaminą D. Wznowić leczenie przepisaną dawką jak najszybciej po przerwaniu. Podczas wznowiania leczenia po przerwie oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i dostosować dawki produktu leczniczego Yorvipath®, czynnej witaminy D oraz suplementów wapnia. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki zależnie od wieku. <i>Zaburzenie czynności wątroby</i>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)																											
	Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [2] Interwencja wnioskowana																											
	Produkt leczniczy Yorvipath® nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i u tych pacjentów powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności.																											
	<i>Zaburzenie czynności nerek</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min. W przypadku stosowania produktu leczniczego Yorvipath® u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej < 45 ml/min zalecane jest częstsze oznaczanie stężenia wapnia w surowicy. Produkt leczniczy Yorvipath® nie był badany u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml/min).																											
	<i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Yorvipath® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.																											
	<i>Sposób podawania</i> 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).																											
	<i>Dawki > 30 µg na dobę (kolejne wstrzyknięcia)</i> Wszystkie dawki > 30 µg na dobę należy podawać jako dwie pojedyncze dawki wstrzykiwane kolejno w różne miejsca wstrzyknięć (tabela poniżej). Zaleca się stosowanie innego wstrzykiwacza produktu leczniczego Yorvipath® do drugiego wstrzyknięcia danego dnia, nawet jeżeli dwa wstrzykiwacze mają przycisk tego samego koloru (taka sama moc).																											
	<table><tr><th>Dawka</th><th>Schemat dawkowania</th><th>Połączenie wstrzykiwaczy</th></tr><tr><td>33 µg/dobę</td><td>15 µg/dobę + 18 µg/dobę</td><td rowspan="4">Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk)*</td></tr><tr><td>36 µg/dobę</td><td>18 µg/dobę + 18 µg/dobę</td></tr><tr><td>39 µg/dobę</td><td>18 µg/dobę + 21 µg/dobę</td></tr><tr><td>42 µg/dobę</td><td>21 µg/dobę + 21 µg/dobę</td></tr><tr><td>45 µg/dobę</td><td>21 µg/dobę + 24 µg/dobę</td><td>Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk) + Jeden fabrycznie napełniony produkt leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)**</td></tr><tr><td>48 µg/dobę</td><td>24 µg/dobę + 24 µg/dobę</td><td rowspan="4">Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)</td></tr><tr><td>51 µg/dobę</td><td>24 µg/dobę + 27 µg/dobę</td></tr><tr><td>54 µg/dobę</td><td>27 µg/dobę + 27 µg/dobę</td></tr><tr><td>57 µg/dobę</td><td>27 µg/dobę + 30 µg/dobę</td></tr><tr><td>60 µg/dobę</td><td>30 µg/dobę + 30 µg/dobę</td><td></td></tr></table>	Dawka	Schemat dawkowania	Połączenie wstrzykiwaczy	33 µg/dobę	15 µg/dobę + 18 µg/dobę	Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk)*	36 µg/dobę	18 µg/dobę + 18 µg/dobę	39 µg/dobę	18 µg/dobę + 21 µg/dobę	42 µg/dobę	21 µg/dobę + 21 µg/dobę	45 µg/dobę	21 µg/dobę + 24 µg/dobę	Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk) + Jeden fabrycznie napełniony produkt leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)**	48 µg/dobę	24 µg/dobę + 24 µg/dobę	Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)	51 µg/dobę	24 µg/dobę + 27 µg/dobę	54 µg/dobę	27 µg/dobę + 27 µg/dobę	57 µg/dobę	27 µg/dobę + 30 µg/dobę	60 µg/dobę	30 µg/dobę + 30 µg/dobę	
	Dawka	Schemat dawkowania	Połączenie wstrzykiwaczy																									
	33 µg/dobę	15 µg/dobę + 18 µg/dobę	Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk)*																									
	36 µg/dobę	18 µg/dobę + 18 µg/dobę																										
	39 µg/dobę	18 µg/dobę + 21 µg/dobę																										
42 µg/dobę	21 µg/dobę + 21 µg/dobę																											
45 µg/dobę	21 µg/dobę + 24 µg/dobę	Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz produktu leczniczego Yorvipath® 294 µg/0,98 ml (pomarańczowy przycisk) + Jeden fabrycznie napełniony produkt leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)**																										
48 µg/dobę	24 µg/dobę + 24 µg/dobę	Dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze produktu leczniczego Yorvipath® 420 µg/1,4 ml (bordowy przycisk)																										
51 µg/dobę	24 µg/dobę + 27 µg/dobę																											
54 µg/dobę	27 µg/dobę + 27 µg/dobę																											
57 µg/dobę	27 µg/dobę + 30 µg/dobę																											
60 µg/dobę	30 µg/dobę + 30 µg/dobę																											
* Produkt leczniczy Yorvipath® 294 mikrogramy/0,98 ml dostarcza dawki 15, 18 lub 21 µg PTH(1-34) (z pomarańczowym przyciskiem)																												
** Produkt leczniczy Yorvipath® 420 mikrogramów/1,4 ml dostarcza dawki 24, 27 lub 30 µg PTH(1-34) (z bordowym przyciskiem)																												
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) Przezroczysty i bezbarwny o pH 3,7–4,3. Yorvipath® 168 mikrogramów/0,56 ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera palopegteryparatyd równoważny 168 mikrogramom PTH(1-34) w 0,56 ml rozpuszczalnika*. Stężenie oparte na zawartości PTH(1-34) wynosi 0,3 mg/ml. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza dawki 6, 9 lub 12 mikrogramów PTH(1-34). Yorvipath® 294 mikrogramy/0,98 ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera palopegteryparatyd równoważny 294 mikrogramom PTH(1-34) w 0,98 ml rozpuszczalnika*.																											

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [2] Interwencja wnioskowana
	Stężenie oparte na zawartości PTH(1-34) wynosi 0,3 mg/ml. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza dawki 15, 18 lub 21 mikrogramów PTH(1-34). Yorvipath® 420 mikrogramów/1,4 ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera palopegteryparatyd równoważny 420 mikrogramom PTH(1-34) w 1,4 ml rozpuszczalnika*. Stężenie oparte na zawartości PTH(1-34) wynosi 0,3 mg/ml. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza dawki 24, 27 lub 30 mikrogramów PTH(1-34). * Moc wskazuje ilość PTH(1-34) bez uwzględniania łącznika mPEG.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z rzekomą niedoczynnością przytarczyc.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<i>Hiperkalcemia</i> Podczas stosowania produktu leczniczego Yorvipath® zgłaszano przypadki ciężkich zdarzeń hiperkalcemii. Ryzyko hiperkalcemii jest największe podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki. W trakcie leczenia należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperkalcemii. Jeżeli wystąpi ciężka hiperkalcemia, leczenie powinno być zgodne z wytycznymi klinicznymi i należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Yorvipath®. <i>Hipokalcemia</i> Podczas stosowania produktu leczniczego Yorvipath® zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii. Ryzyko hiperkalcemii jest największe po nagłym odstawieniu leczenia, ale może wystąpić w dowolnym momencie. W trakcie leczenia należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii. Jeżeli wystąpi ciężka hipokalcemia, leczenie powinno być zgodne z wytycznymi klinicznymi i należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Yorvipath® i dostosować stale lub doraźne dawki czynnej witaminy D i (lub) suplementów wapnia. <i>Stosowanie jednocześnie z glikozydami nasercowymi</i> Hiperkalcemia z dowolnego powodu może predysponować do toksyczności naparstnicy. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Yorvipath® jednocześnie z glikozydami nasercowymi (takimi jak digoksyna lub digitoksyna) należy monitorować stężenia wapnia oraz glikozydu nasercowego w surowicy, a pacjentów obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności naparstnicy. <i>Ciężka choroba nerek lub wątroby</i> Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku tych pacjentów produkt leczniczy Yorvipath® powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Pacjenci z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej < 45 ml/min mogą być bardziej podatni na hiperkalcemię oraz przemijające obniżenie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej, szczególnie na początku leczenia. Jeżeli leczenie jest rozpoczynane u takich pacjentów, zaleca się monitorowanie stężeń wapnia w surowicy. <i>Stosowanie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kostniakomięsaka</i> Produkt leczniczy Yorvipath® nie był badany i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów: - z nowotworami szkieletu oraz przerzutami w kościach, - którzy otrzymują lub otrzymywali radioterapię układu kostnego, - z niewyjaśnionym wzrostem poziomu aktywności fosfatazy alkalicznej swoistej dla kości, - z chorobami metabolicznymi kości, którzy są narażeni na podwyższone bazowe ryzyko (np. choroba kości Pageta). <i>Stosowanie u pacjentów z osteoporozą</i> Badania przesiewowe i monitorowanie pod kątem osteoporozy powinno być zgodne z lokalnymi praktykami klinicznymi w przypadku każdego pacjenta ze zwiększonym ryzykiem złamań z powodu kruchości kości.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



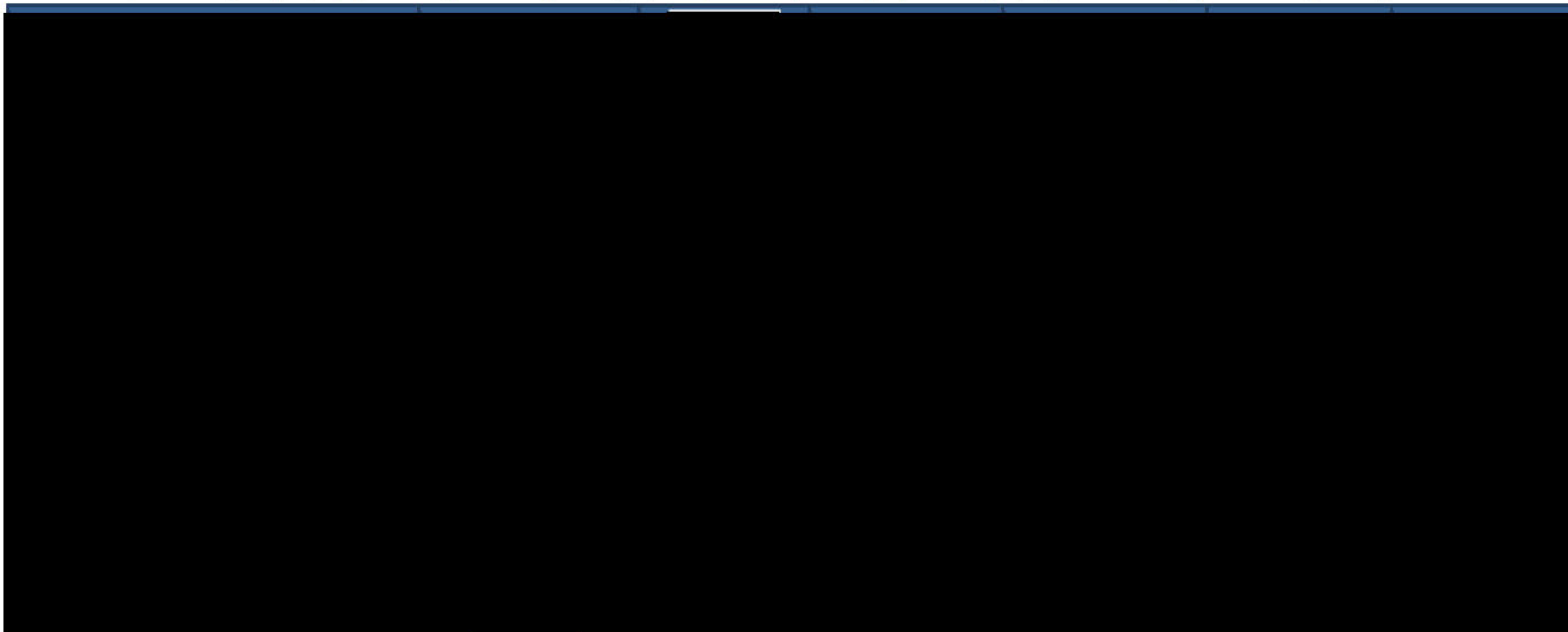
Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań) [2] Interwencja wnioskowana
	<i>Zawartość sodu</i> Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.
Działania niepożądane	<i>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</i> 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%). Dokładny opis działań niepożądanych znajduje się w ChPL [2].
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z założoną zatyczką wstrzykiwacza w celu ochrony przed światłem. <i>Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu</i> Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Pozostawić zatyczkę wstrzykiwacza na fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem. Produkt leczniczy Yorvipath® należy wyrzucić po 14 dniach.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S Tuborg Boulevard 12 DK-2900 Hellerup Dania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1766/001 EU/1/23/1766/002 EU/1/23/1766/003 EU/1/23/1766/004 EU/1/23/1766/005 EU/1/23/1766/006
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2023
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



9.3. WYNIKI ANKIET SKIEROWANYCH DO EKSPERTÓW

Tabela 14. Wyniki ankiety dotyczącej epidemiologii niedoczynności przytarczyc oraz zapisów w proponowanym programie lekowym, skierowanej do ekspertów.

The table content is completely redacted with a solid black rectangle.

Yorvith® (palogeteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



9.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Yorvith® (palogeteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	styczeń 2026

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?	Tak, rozdz. 2.1.
Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?	Tak, rozdz. 2.2.
Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?	Tak, rozdz. 2.3.
Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?	Tak, rozdz. 2.3.
Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?	Tak, rozdz. 2.3.
Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
Czy opisano naturalny przebieg choroby?	Tak, rozdz. 2.4.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1 i Aneks
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3., 2.4. i 2.5, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8. i Aneks
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8. i Aneks
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2. i Aneks
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.

Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?	Tak, rozdz. 2.7.2.
Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?	Tak, rozdz. 3 i 2.
Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?	Tak, rozdz. 4.
Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?	Tak, rozdz. 4.
Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?	Tak, rozdz. 2.9.
Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?	Tak, rozdz. 4.
Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić): • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry?	Tak, rozdz. 4.
Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?	Tak, rozdz. 4.
Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?	Tak, rozdz. 4.
Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?	Tak, rozdz. 5.
Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?	Tak, rozdz. 2 i 5.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatów) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.