



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

ODPOWIEDZI NA WYMOGI MINIMALNE
UZUPEŁNIENIE

Kraków, lipiec 2026

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OTOW.4131.7.2026.4.TG) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych:

- Yorvipath, palopegteriparatidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 168 mcg/0,56 ml, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05714765032439,
 - Yorvipath, palopegteriparatidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 294 mcg/0,98 ml, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05714765032446,
 - Yorvipath, palopegteriparatidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 420 mikrogramów/1,4 ml, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05714765032453,
- w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2)”.

Uwagi AOTMiT:

1. Uwaga do całości analiz

Treść: „Analizy oparto na pierwotnej wersji programu lekowego. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz do zaakceptowanej wersji programu lekowego”.

Odpowiedź: W poniższej tabeli zamieszczono porównanie wersji programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z NIEDOCZYNNOSCIĄ PRZYTARCZYC (ICD-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2)” dla wnioskowanej interwencji zamieszczonej w analizach, względem finalnej wersji uzgodnionej z MZ. W dalszej części odpowiedzi zamieszczono komentarz odnośnie różnic pomiędzy obydwojema wersjami i ocenę ich wpływu na zakres przedłożonych analiz.

Wcześniejsza wersja programu lekowego uwzględniona w APD/AKL	Wersja finalna uzgodniona z MZ
ŚWIADCZENIOB IORCY	
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. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowane są osoby dorosłe ze zdiagnozowaną niedoczynnością przytarczyc, spełniające wszystkie kryteria ogólne (1.1) oraz najmniej jedno z kryteriów szczegółowych – z wyjątkiem pkt. 8 (1.2).
1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji: - wiek ≥ 18 lat, - niedoczynność przytarczyc rozpoznana na podstawie kryteriów biochemicznych i klinicznych, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, - trwały charakter choroby (co najmniej 6 miesięcy) a w uzasadnionych przypadkach wcześniej, - stosowanie terapii konwencjonalnej (aktywne analogi witaminy D oraz preparaty wapnia) uznane zostało za nieskuteczne, - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stanowiących przeciwwskazanie w oparciu o aktualną ChPL.	1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji: - wiek ≥ 18 lat; - niedoczynność przytarczyc rozpoznana na podstawie kryteriów biochemicznych i klinicznych, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami; - trwały charakter choroby (co najmniej 6 miesięcy, a po leczeniu chirurgicznym przedniej części szyi co najmniej 12 miesięcy od zabiegu); - stosowanie terapii konwencjonalnej (aktywne analogi witaminy D oraz preparaty wapnia, w tym również nieskuteczność terapii z zastosowaniem octanu wapnia lub cytrynianu wapnia – u pacjentów z udowodnionym lub podejrzanym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka i achlorhydrią oraz u osób przewlekle leczonych

Wcześniejsza wersja programu lekowego uwzględniona w APD/AKL	Wersja finalna uzgodniona z MZ
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 µg na dobę lub alfakalcydol >3 µg/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 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ 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 pętlowe), 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 kościomięsaka, 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, 6) 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.	wysokimi dawkami inhibitorów pompy protonowej) uznane zostało za nieskuteczne i udokumentowane w historii choroby; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stanowiących przeciwwskazanie w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 6) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym, zalecana jest świadoma kontrola urodzeń, zgodnie z aktualną ChPL. 1.2. Kryteria szczegółowe kwalifikacji: 1) objawowa hipokalcemia, powodująca konieczność częstych hospitalizacji lub interwencji medycznych; 2) niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy; 3) konieczność stosowania wysokich dawek terapeutycznych wapnia lub aktywnych pochodnych witaminy D w celu utrzymania kontroli stężenia wapnia w surowicy (wapń elementarny >2500 mg/dobę, kalcytriol >2 µg/dobę lub alfakalcydol >3 µg/dobę); 4) hiperfosfatemia lub iloczyn wapniowofosforanowy $>55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$); 5) hiperkalciuria, kamica nerek lub nefrokalcynoza; 6) pogarszająca się wydolność nerek $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min.}$; 7) współwystępowanie chorób znacząco wpływających na wchłanianie wapnia/witaminy D (np. choroba trzewna, zapalne choroby jelit, stan po leczeniu bariatrycznym), stosowanie leków zaburzających metabolizm witaminy D (np. leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, stosowane w terapii HIV/AIDS) lub homeostazę wapniową (np. diuretyki pętlowe), co uniemożliwia wystarczającą kontrolę stężenia wapnia w surowicy; 8) znacząco obniżona jakość życia w ocenie lekarza (na podstawie ogólnie dostępnego kwestionariusza lub kwestionariusza dotyczącego pacjentów z niedoczynnością przytarczyc) - jeśli współwystępuje z co najmniej jednym innym kryterium szczegółowym. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) ciąża lub karmienie piersią; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają ją 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; 6) 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.
Dawkowanie	

Wcześniejsza wersja programu lekowego uwzględniona w APD/AKL	Wersja finalna uzgodniona z MZ
Dawkowanie palopegteryparytydu, aktywnych pochodnych witaminy D i suplementów wapnia powinno zostać dostosowane zgodnie z aktualną ChPL i w oparciu o decyzję lekarza prowadzącego. Stosowanie palopegteryparytydu nie wyklucza możliwości stosowania aktywnych metabolitów witaminy D lub preparatów wapnia.	Dawkowanie palopegteryparytydu zgodnie z aktualną ChPL.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
1. Badania przy kwalifikacji: 1) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy, 2) oznaczenie stężenia albumin w surowicy, 3) oznaczenie stężenia PTH w surowicy, 4) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy, 5) oznaczenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), 6) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym oznaczenie hCG w surowicy lub oświadczenie pacjentki o niebyciu w ciąży, 7) ocena hiperkalcemii (FECa lub wydalanie wapnia w dobowej zbiórce moczu [DZM]), 8) USG jamy brzusznej z oceną nerek. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki oraz w razie konieczności zmiany wcześniej ustalonego dawkowania – w zależności od stanu klinicznego co 3-14 dni (minimum): 1) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy, 2) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy, oraz dodatkowo badania (gdy jest to konieczne): 3) oznaczenie albumin w surowicy. 2.2. Badania wykonywane co 6 miesięcy lub częściej, w zależności od sytuacji klinicznej: 1) ocena stanu klinicznego pacjenta; 2) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy, 3) oznaczenie stężenia albumin w surowicy, 4) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy, 5) oznaczenie kreatyniny w surowicy. 2.3. Badania wykonywane co 12 miesięcy: 1) USG jamy brzusznej z oceną nerek; 2) ocena hiperkalcemii (FECa lub wydalanie wapnia w DZM). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia, 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.	1. Badania przy kwalifikacji: 1) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy; 2) oznaczenie stężenia albumin w surowicy; 3) oznaczenie stężenia parathormonu (PTH) w surowicy; 4) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy; 5) oznaczenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR); 6) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym oznaczenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy; 7) ocena hiperkalcemii (frakcyjne wydalanie wapnia -FECa lub wydalanie wapnia w dobowej zbiórce moczu -DZM); 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej oraz bilirubiny całkowitej; 9) USG jamy brzusznej z oceną nerek. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki oraz w razie konieczności zmiany wcześniej ustalonego dawkowania a – w zależności od stanu klinicznego co 3-14 dni (minimum): 1) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy; 2) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy; oraz dodatkowo badania (gdy jest to konieczne): 3) oznaczenie albumin w surowicy. 2.2. Badania wykonywane co 6 miesięcy lub częściej, w zależności od sytuacji klinicznej: 1) ocena stanu klinicznego pacjenta; 2) oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy; 3) oznaczenie stężenia albumin w surowicy; 4) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy; 5) oznaczenie kreatyniny w surowicy. 2.3. Badania wykonywane co 12 miesięcy lub rzadziej, w zależności od sytuacji klinicznej: 1) USG jamy brzusznej z oceną nerek – w zależności od sytuacji klinicznej; 2) ocena hiperkalcemii (FECa lub wydalanie wapnia w DZM) - w zależności od sytuacji klinicznej. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Porównanie wersji programu lekowego przedstawionej w APD/AKL z ostateczną wersją uzgodnioną z Ministerstwem Zdrowia wskazuje, że zmiany mają przede wszystkim charakter **doprecyzujący i**

organizacyjny, a nie fundamentalnie zmieniający docelową populację pacjentów lub miejsce wnioskowanej interwencji w ścieżce leczenia.

Modyfikacje obejmują:

- doprecyzowanie czasu trwania choroby wymaganej do kwalifikacji (w tym wprowadzenie wymogu ≥ 12 miesięcy od zabiegów chirurgicznych przedniej części szyi);
- uszczegółowienie warunku nieskuteczności terapii konwencjonalnej;
- ograniczenie możliwości kwalifikacji wyłącznie na podstawie obniżonej jakości życia poprzez wymóg współwystępowania co najmniej jednego dodatkowego kryterium klinicznego;
- rozszerzenie zakresu badań wykonywanych przy kwalifikacji o parametry czynności wątroby;
- większą elastyczność dotyczącą częstości wykonywania części badań kontrolnych.

Wpływ na analizę kliniczną

Wprowadzone zmiany nie wpływają na mechanizm działania ocenianej technologii ani na sposób definiowania efektów zdrowotnych. Populacja objęta analizą nadal odpowiada grupie pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc niewystarczająco kontrolowaną leczeniem standardowym, czyli populacji ocenianej w dostępnych badaniach klinicznych palopegteryparatydu. W związku z tym nie ma podstaw do modyfikacji przyjętych założeń PICO, jak również na reprezentatywność populacji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Wpływ na analizę ekonomiczną

Opisywane zmiany nie powodują istotnych różnic w przebiegu terapii ani sposobie jej finansowania. Nie ma możliwości stwierdzenia ich wpływu na uwzględnione w modelu wyniki zdrowotne, które zostały określone na podstawie wyników badania PaTHway.

Wpływ na wybór komparatora

Zmiany wprowadzone do finalnej wersji programu lekowego **nie wpływają na wybór komparatora**. Zarówno w wersji wcześniejszej, jak i ostatecznej palopegteryparatyd jest przeznaczony dla pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną, dlatego właściwym komparatorem pozostaje placebo + standardowe leczenie obejmujące aktywne pochodne witaminy D oraz preparaty wapnia. Modyfikacje programu dotyczą w głównej mierze doprecyzowania kryteriów kwalifikacji i monitorowania, nie zmieniając miejsca ocenianej technologii w aktualnym algorytmie leczenia.

Wpływ na populację analizowaną

Spośród wprowadzonych zmian największe znaczenie potencjalnie ma modyfikacja kryterium dotyczącego jakości życia. W pierwotnej wersji programu znacząco obniżona jakość życia mogła samodzielnie kwalifikować pacjenta do leczenia, natomiast w wersji finalnej wymaga współwystępowania przynajmniej jednego innego kryterium kwalifikacyjnego. Zmiana ta może

prowadzić do nieznacznego zawężenia populacji potencjalnie kwalifikowanej do programu. Nie są dostępne informacje pozwalające ilościowo uchwycić wpływ tej zmiany na liczebność populacji docelowej. Tym samym w Analizie wpływu na budżet przyjęto brak tego wpływu i przedstawiono liczebność populacji docelowej nieznacznie zawyżoną – stanowi to konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

Jednocześnie pozostałe kryteria kliniczne kwalifikacji pozostają zasadniczo zgodne z wcześniejszą wersją programu i obejmują pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną, u których występują objawy choroby, zaburzenia biochemiczne, powikłania nerkowe, konieczność stosowania wysokich dawek suplementacji lub inne cechy świadczące o niedostatecznej kontroli choroby.

Podsumowując, ostateczna wersja programu lekowego zawiera głównie zmiany redakcyjne i doprecyzowujące, które nie wpływają na zasadniczą charakterystykę populacji docelowej ani na miejsce palopegteryparatydu w ścieżce terapeutycznej. Zmiany te nie mają jednak wpływu na wybór komparatora, założenia analizy klinicznej ani ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Mogą natomiast w nieznacznym stopniu oddziaływać na oszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet (nieznacznie ją zawyżając).

2. Uwaga dot. aktualność analiz

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia):

- a) *odnaleziono pierwotne badania skuteczności lub bezpieczeństwa opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:*

Rubin MR, Clarke BL i in. Palopegteriparatide for adults with chronic hypoparathyroidism: skeletal dynamics through 3 years of the phase 2 PaTH forward trial. Journal of Bone and Mineral Research, zjag013, <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjag013>

Tsourd E, Rubin M i in. Improved Skeletal Dynamics in Adults Treated with Palopegteriparatide for Chronic Hypoparathyroidism: 214-Week Results from the Phase 2 PaTH Forward Trial. Osteologie 2026; 35(02): 146-147, <https://doi.org/10.1055/s-0046-1815997>

- b) *stwierdzono niezgodność ceny technologii wnioskowanej deklarowanej w propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) z ceną technologii wnioskowanej uwzględniającą RSS przyjętą w analizach i modelu.*

Odpowiedź odnośnie podpunktu a) - Przytoczone publikacje opisano w osobnym dokumencie zatytułowanym „Yorvipath - uzupełnienie danych klinicznych”. Należy zaznaczyć, że stanowią one

dotatkowe referencje do opisanego w ramach AKL badania PaTH Forward (którego critical appraisal, ocena oraz charakterystyka wyjściowa populacji znajdują się w AKL), w związku z czym przedstawiono jedynie wyniki ze wskazanych przez Agencję referencji. Należy zaznaczyć, że referencja Rubin i wsp. jest publikacją pełnotekstową do opisanego w AKL abstraktu Rubin i wsp. ref nr 31 w AKL.

Obie dodatkowe publikacje dotyczą długoterminowych wyników badania fazy II PaTH Forward, oceniające wpływ palopegteryparytydu na dynamikę kostną u dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Pierwsza z nich obejmuje obserwację do 162. tygodnia leczenia, natomiast druga przedstawia dane do 214. tygodnia.

Obie publikacje wskazują na spójny kierunek zmian: leczenie palopegteryparytydem wiązało się z początkowym wzrostem markerów obrotu kostnego, następnie ich stabilizacją powyżej wartości wyjściowych, a także ze stopniowym zmniejszaniem podwyższonych wyjściowo wartości BMD Z-score w kierunku norm populacyjnych. Jednocześnie wartości BMD Z-score pozostawały dodatnie w długim okresie obserwacji, co przemawia za interpretacją tych zmian jako normalizacji nadmiernie zmineralizowanej tkanki kostnej typowej dla przewlekłej niedoczynności przytarczyc, a nie jako niekorzystnej utraty masy kostnej.

Wyniki obserwacji długoterminowej potwierdzają również utrzymywanie się kontroli gospodarki wapniowej oraz wysokiego odsetka pacjentów niezależnych od leczenia konwencjonalnego. W analizie 3-letniej 91% pacjentów było niezależnych od leczenia konwencjonalnego, natomiast w analizie do 214. tygodnia odsetek ten wynosił 93%.

Zidentyfikowane dane należy uznać za istotne uzupełnienie materiału dowodowego, szczególnie w zakresie trwałości efektu leczenia oraz wpływu palopegteryparytydu na patofizjologiczne zaburzenia układu kostnego w przewlekłej niedoczynności przytarczyc.

Odpowiedź odnośnie podpunktu b) –

[Redacted text block]

3. Analiza kliniczna (AKL): uwaga 1)

Treść: „AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: W analizie nie zawarto opisu produktów lekowych będących technologiami opcjonalnymi.”

Odpowiedź: Zgodnie z przyjętymi założeniami komparatorem dla produktu leczniczego Yorvipath® (palopegteryparatyd, roztwór do wstrzykiwań), stosowanego jako dodatek do terapii konwencjonalnej u dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, jest brak aktywnego leczenia, tj. placebo dodane do terapii konwencjonalnej obejmującej preparaty wapnia oraz hydroksylowane pochodne witaminy D. Niemniej jednak w odpowiedzi na uwagę Agencji poniżej przedstawiono informacje dotyczące produktów leczniczych wchodzących w skład terapii konwencjonalnej, tj. aktywnych metabolitów witaminy D oraz preparatów wapnia.

Tabela 1. Informacje o kodzie ATC, dawkowaniu, postaci farmaceutycznej, zarejestrowanych wskazaniach dla produktów leczniczych wchodzących w skład komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Substancja czynna	Aktywny metabolit witaminy D (na przykładzie preparatu Detriol, 0,25 µg lub 0,5 µg, (kalcytriol)*)	Preparat wapnia (na przykładzie preparatu zawierającego węglan wapnia – Calperos 200, 500, 1000 mg jonów wapnia)
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi Kod ATC: A11CC04	Grupa farmakoterapeutyczna: leki uzupełniające związki mineralne; węglan wapnia. Kod ATC: A12AA04
Postać farmaceutyczna	Kapsułka, miękka	Kapsułki twarde
Zarejestrowane wskazania	Detriol jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu: - ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; - hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); - dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).	Wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Calperos są: - stany zwiększonego zapotrzebowania na wapń: okres intensywnego wzrostu u dzieci i młodzieży oraz w przebiegu ciąży i podczas laktacji; - niska podaż wapnia w żywieniu; - zaburzenia wchłaniania zwrotnego wapnia z kanalików nerkowych; - hipokalcemia z hiperfosfatemią u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i zapobieganie wzmożonej pobudliwości nerwowo-mięśniowej; - profilaktycznie – uzupełniając w kompleksowym leczeniu osteoporozy; - stany po długotrwałym unieruchomieniu i okres rekonwalescencji (rehabilitacji ruchowej) po złamaniach kości; - wspomagająco w leczeniu przeziębień i chorób alergicznych
Dawkowanie	<u>Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 µg na dobę. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych	Dorośli: CALPEROS 500: 1 do 2 kapsułek twardych (od 200 do 400 mg wapnia zjonizowanego) 2 do 3 razy dziennie; CALPEROS 1000: 1 kapsułka twarda (400 mg wapnia zjonizowanego) 1 do 3 razy dziennie. Nie zaleca się stosowania więcej niż 1200 mg jonów wapnia na dobę, czyli nie więcej niż 6 kapsułek twardych produktu leczniczego CALPEROS 500 lub 3 kapsułki twarde produktu leczniczego CALPEROS 1000.
Mechanizm działania	Doustne podawanie produktu leczniczego Detriol normalizuje wchłanianie wapnia w jelitach u pacjentów z osteodystrofią nerkową i przyczynia się do normalizacji lub zmniejszenia podwyższonego stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy i zwiększonego stężenia parathormonu w surowicy. Zmniejsza bóle kostne i mięśniowe oraz koryguje zmiany histologiczne w przebiegu włóknistego	Preparaty zawierające węglan wapnia stanowią źródło wapnia elementarnego. Po rozpuszczeniu w kwaśnym środowisku żołądka uwalniane są jony wapniowe, które mogą zostać wchłonięte w jelicie cienkim. U chorych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc podawany wapń: Bezpośrednio zwiększa pulę wapnia dostępnego do wchłaniania z przewodu pokarmowego, co prowadzi do wzrostu stężenia wapnia w płynie pozakomórkowym i surowicy.

Substancja czynna	Aktywny metabolit witaminy D (na przykładzie preparatu Detriol, 0,25 µg lub 0,5 µg, (kalcytriol)*)	Preparat wapnia (na przykładzie preparatu zawierającego węglan wapnia – Calperos 200, 500, 1000 mg jonów wapnia)
	zapalenia kości i innych zaburzeń mineralizacji. U pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i rzekomą niedoczynnością przytarczyc, hipokalcemia i jej objawy kliniczne ulegają poprawie pod wpływem leczenia produktem leczniczym Detriol.	Kompensuje brak działania PTH, który fizjologicznie odpowiada za utrzymywanie prawidłowego stężenia wapnia. Zmniejsza pobudliwość nerwowo-mięśniową, dzięki normalizacji stężenia wapnia zjonizowanego, co prowadzi do ustępowania objawów tężyczki. Umożliwia prawidłowy przebieg procesów fizjologicznych zależnych od wapnia, takich jak przewodnictwo nerwowe, skurcz mięśni, czynność mięśnia sercowego i krzepnięcie krwi

*na podstawie CHPL Detriol

^na podstawie CHPL Calperos

Tabela 2. Informacje o sposobie i poziomie finansowania produktów leczniczych wchodzących w skład komparatora dla wnioskowanej interwencji (zgodnie z listą leków refundowanych obowiązującą od 1 lipca 2026 roku)*.

Substancja czynna**	Nazwa, postać leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Calcitriolum</i>	Detriol, kaps. miękkie, 0,25 µg, 90 szt.	18.4, Witamina D i jej metabolity - kalcytriol	38,34	40,64	47,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
<i>Calcitriolum</i>	Detriol, kaps. miękkie, 0,5 µg, 90 szt.		76,68	81,28	94,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%

*<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnosciowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> ** refundowany jest także Cholecalciferolum; produkt leczniczy Juvit D3, krople doustne, ale nie jest aktywny metabolit, lecz wyjściowa forma witaminy D3 (prowitamina/forma transportowa), która musi ulec przemianom w organizmie

Alfakalcydol, będący aktywnym analogiem witaminy D, nie jest aktualnie refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. Refundowany jest natomiast kalcytriol, będący aktywnym metabolitem witaminy D. Preparaty wapnia nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu.

4. Analiza kliniczna (AKL): uwaga 2)

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera oceny wiarygodności badań (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W przedstawionym przeglądzie systematycznym badań, zastosowano nieaktualne narzędzie oceny wiarygodności RoB badań podczas gdy dostępna jest nowsza wersja (RoB2).

Odpowiedź: Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych - o akronimach PaTHway (ogólna ocena ryzyka wystąpienia błędu

systematycznego w badaniu wg RoB2: niska) i PaTH Forward (ogólna ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu wg RoB2: pewne zastrzeżenia).

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania PaTHway zgodnie z RoB2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTHway		
Szczegóły badania:		
Referencja	Badanie o akronimie PaTHway	
Projekt badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III, układ równoległy	
Porównywane interwencje	Palopegteryparatyd + terapia konwencjonalna vs placebo + terapia konwencjonalna	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów spełniających w 26. tygodniu złożony punkt końcowy, obejmujący jednocześnie uzyskanie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem albuminy w zakresie 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od hydroksylowanych pochodnych witaminy D, niezależność od terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (≤600 mg/dobę) oraz brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem	
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	Analiza kliniczna rozdz. 5.1.1.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	Do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	- Artykuł(y) w czasopiśmie zawierające(y) wyniki badania – TAK - zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. ClinicalTrials.gov) – TAK - abstrakty/postery konferencyjne dot. badania – TAK	
PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	badanie randomizowane, randomizacja w stosunku 3:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją uwzględniającą: etiologię choroby (pozabiegowa vs inna).	Tak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	Brak informacji

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTHway		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna uczestników na początku badania były na ogół dobrze zrównoważone pomiędzy grupami	Nie
Ocena ryzyka błędu dla domeny 1		Niskie
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	Nie dotyczy.
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie podwójnie zaślepię	Nie
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		Nie
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie opisano odstępstw	Prawdopodobnie nie
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?	-	Nie dotyczy
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	Nie dotyczy
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	-	Tak
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?	-	Nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?	-	-
Domena 3 – brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	Tak
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Niewielka liczba utraconych danych; konserwatywnie traktowano brakujące dane jako brak odpowiedzi na leczenie	Nie dotyczy
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak	-	nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTHway		
wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	Nie dotyczy
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	-	Nie
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	W obu grupach punkt końcowy mierzono w taki sam sposób.	Nie
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepię	Prawdopodobnie Nie
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	Nie dotyczy
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	Nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 4		Niskie
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	-
Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepię dane?	Pierwotny punkt końcowy jasno określony w protokole	Raczej Tak
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....		
5.2.wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego	-	Prawdopodobnie nie
5.3. ...wielu możliwych analiz danych		Prawdopodobnie nie
Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	-
OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTHway		
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?	-	-

Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania PaTH Forward zgodnie z RoB2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTH Forward		
Szczegóły badania:		
Referencja	Badanie o akronimie PaTH Forward	
Projekt badania	Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy II, układ równoległy	
Porównywane interwencje	Palopegteryparatyd + terapia konwencjonalna vs placebo + terapia konwencjonalna	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w prawidłowym zakresie, frakcyjne wydalenie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie ($\leq 2\%$) lub zmniejszone o $\geq 50\%$, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 1000 mg/dobę	
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	AKL, rozdz. 5.2.1.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	Do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	- Artykuł(y) w czasopiśmie zawierające(y) wyniki badania – TAK - zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. ClinicalTrials.gov) – TAK - abstrakty/postery konferencyjne dot. badania – TAK	
PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do 3 grup badanych i jednej kontrolnej. W grupie kontrolnej przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych.	TAK
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż	Nie podano szczegółów	Brak informacji

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTH Forward		
uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna uczestników na początku badania były na ogół dobrze zrównoważone pomiędzy grupami	Nie
Ocena ryzyka błędu dla domeny 1		Niskie
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	Nie dotyczy
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione	Nie
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		Nie
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano odstępstw	Prawdopodobnie nie
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?	-	Nie dotyczy
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	Nie dotyczy
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwotna analiza opierała się na zmodyfikowanej populacji analitycznej (mFAS), a nie pełnym ITT. Wykluczono część randomizowanych uczestników po randomizacji	Prawdopodobnie nie
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?	Wyłączenie uczestników po randomizacji zawsze niesie ryzyko zniekształcenia estymacji efektu	Prawdopodobnie tak
Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:		Pewne zastrzeżenia (niejasne)
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?	-	-
Domena 3 – brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	Tak
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak	-	Nie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTH Forward		
informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	Nie – nie dotyczy
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	Nie – nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	-
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Nie	Nie
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	W grupach punkt końcowy mierzono w taki sam sposób.	Nie
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Lekarze i osoby oceniające punkty końcowe byli zaślepieni	Nie
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	Nie dotyczy
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	Nie dotyczy
Ocena ryzyka błędu dla domeny 4		Niskie
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	-
Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	-	Prawdopodobnie Tak
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....		
5.2.wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego	-	Prawdopodobnie nie
5.3. ...wielu możliwych analiz danych	Brak danych	Brak informacji
Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego	-	-

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania PaTH Forward		
ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?	-	-

5. Analiza kliniczna (AKL): uwaga 3)

Treść: „Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W charakterystykach badań nie wskazano wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, pominięto wskazane w protokołach badań punkty dotyczące m.in. stężenia magnezu, oceny CGI-S, EQ-5D, „obciążenia tabletkami”.

Odpowiedź: W odpowiedzi na uwagę Agencji dokonano przeglądu charakterystyk wszystkich kluczowych badań i uzupełniono wykaz ocenianych punktów końcowych o brakujące parametry wskazane w piśmie. W poniższej tabeli kolorem szarym oznaczono uzupełnienie odnośnie danych wymienionych w powyższej uwadze dla kluczowych badań klinicznych uwzględnionych w AKL, w których udało się zidentyfikować takie braki (oznaczone kolorem szarym).

Tabela 5. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania palopegteryparatydu w porównaniu do placebo (dodanych do terapii konwencjonalnej), w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie PaTHway	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Europie, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA ⁺ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>). Dodatkowo, po fazie	Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=84. <u>Grupa badana (N=63 -dwóch pacjentów nie otrzymało leczenia, N=61):</u> palopegteryparatyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w początkowej dawce 18 µg/dobę, dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Dawka	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 4-tygodniowy okres przesiewowy, 26 tygodni w fazie podwójnie zamaskowanej, po zakończeniu pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej trwającej do 156 tygodnia.	Do badania zrandomizowano 84 pacjentów. W fazie randomizowanej 2 pacjentów w grupie badanej nie otrzymało przydzielonego leczenia (jeden z powodu wycofania zgody, drugi z powodu nawrotu raka tarczycy). W trakcie fazy randomizowanej przydzielone leczenie przerwało 2	Główny, złożony punkt końcowy - odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w zakresie prawidłowym 8,3-10,6 mg/dl (2,07-2,64 mmol/l), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność uporczywej hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy (wartości PTH

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełno tekstowych i danych z abstraktów konferencyjnych oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego. <u>Czas trwania badania:</u> faza zamaskowana - od lutego 2021 roku do stycznia 2022, faza otwarta - w toku. <u>Sponsor:</u> Ascendis Pharma Bone Diseases A/S. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: w ocenie zgodnej z narzędziem RoB2 ogólne ryzyko błędu systematycznego dla ocenianego złożonego punktu końcowego określono jako niskie.	palopegteryparatydu stopniowo (o 3 µg) dostosowywana do optymalnej dla pacjenta (w zakresie 6-60 µg/dobę), w zależności od stężenia wapnia w surowicy, w oparciu o algorytm, który miał na celu uniezależnić pacjentów od terapii konwencjonalnej. <u>Grupa kontrolna (N=21):</u> placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym, odpowiadające dawce 18 µg/dobę, dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). Po zamaskowanej fazie badania trwającej 26 tygodni, wszyscy pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej trwającej do 156 tygodni, w której wszyscy chorzy otrzymywali palopegteryparatydu.		pacjentów z grupy kontrolnej (jeden z powodu wycofania zgody, drugi z powodu raka piersi) i jeden chory w grupie badanej (zatrzymanie akcji serca zakończone zgonem - niezwiązane ze stosowanym leczeniem). W fazie otwartej, 78 z 79 pacjentów ukończyło 52. tydzień badania, w 104. tygodniu w badaniu nadal uczestniczyło 76 chorych a w 156 – 73 pacjentów	terapeutycznych dawek wapnia elementarnego (dozwolone ≤ 600 mg/dobę) oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <u>skuteczność:</u> - poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - stosowane dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia elementarnego, - dzienne „obciążenie tabletkami” preparatami wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D (w postaci tabletek doustnych, proszku, płynnych roztworów, płynnych zawiesin lub plastrów transdermalnych), - stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem stężenia albuminy, - stężenie fosforanów w surowicy, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynności	równe lub niższe od mediany zakresu referencyjnego w laboratorium wykonującym badanie), - pacjenci leczenia kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfacalcydolem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, - stabilna dawka terapii konwencjonalnej (hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia) przez co najmniej 5 tygodni przed włączeniem do badania (nie włączając okazjonalnych - ≤2/tydzień, dawek zależnych od potrzeb powyższych preparatów), - osiągnięcie przed włączeniem do badania: stężenia wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy lub wapnia zjonizowanego w surowicy w prawidłowym zakresie lub nieznacznie poniżej prawidłowego zakresu (wapń skorygowany względem stężenia albuminy: 7,8-10,6 mg/dl [1,95-2,64 mmol/l] lub stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy: 4,40-5,29 mg/dl [1,10-1,32 mmol/l]), - stężenie 25(OH) witaminy D: 20-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					ą przytarczyc (HPES) - zmiany w raportowanych objawach choroby oceniano z wykorzystaniem ogólnego wskaźnika nasilenia objawów u pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PGIS) i globalnego wrażenia zmiany u pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIC), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, - gęstość mineralna kości, - markery obrotu kostnego, - ocena czynności nerek (wartość eGFR), - ocena parametrów biochemicznych w surowicy i moczu, w tym zmiana stężenia magnezu. <u>profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane (w tym związane z zastosowanym leczeniem), - ciężkie zdarzenia niepożądane, - ocena parametrów biochemicznych krwi, - poziom witaminy 25(OH)D, - przeciwciała przeciwko: PTH, TransCon PTH i glikolowi	80 ng/ml (49-200 nmol/l) i stężenie magnezu $\geq 1,3$ mg/dl (0,53 mmol/l), - wydalanie wapnia z moczem ≥ 125 mg/24 h i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub jakakolwiek choroba, która może wpływać na metabolizm wapnia, homeostazę wapniowo-fosforanową lub poziomy PTH wskazujące na schorzenie inne niż niedoczynność przytarczyc, - stosowanie diuretyków tiazydowych w ciągu 4 tygodni przed 24-godzinną zbiórką moczu przed wizytą 1., - stosowanie analogów PTH w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, - stosowanie innych leków wpływających na metabolizm wapnia i kości (z wyjątkiem hydroksylowanych pochodnych witaminy D i wapnia elementarnego) w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym lub leczenia stosowanego w terapii osteoporozy

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					polietylenowemu.	o którym wiadomo, że wpływa na metabolizm wapnia i kości (np. bisfosfoniany) w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym, - stosowanie diuretyków pętlowych diuretyków pętlowych, leków wiążących fosforany, digoksyny, litu, metotreksatu, biotyny >30 µg/d i ogólnoustrojowych kortykosteroidów (innych niż jako terapia zastępcza).
Badanie o akronimie PaTH Forward	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Europie, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA⁺ (podejście do testowanej hipotezy: nie podano). Dodatkowo, po fazie randomizowanej pacjenci uczestniczyli w fazie otwartej. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych i danych z abstraktów konferencyjnych.	Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc, N=59. <u>Grupy badane (N=44):</u> palopegteryparaty podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w stałej dawce 15 µg/ dobę (N=14), w stałej dawce 18 µg/ dobę (N=15), w stałej dawce 21 µg/ dobę (N=15), dodany do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). <u>Grupa kontrolna (N=15):</u> placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym, dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); przeprowadzono subrandomizację, aby chorzy w ramieniu kontrolnym również znajdowali się w	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 4-tygodniowy okres podwójnie zamaskowany, po jego zakończeniu pacjenci uczestniczyli w 214-tygodniowej fazie otwartej.	Do badania zrandomizowano 59 pacjentów, wszyscy chorzy ukończyli 4-tygodniową fazę zamaskowaną i uczestniczyli w fazie otwartej. Jeden pacjent wycofał zgodę przed 26. tygodniem fazy otwartej, okres 84. tygodni ukończyło 58 pacjentów, okres 162. tygodni 57 chorych.	<u>Główny, złożony punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów, którzy w 4. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w prawidłowym zakresie, frakcyjne wydalanie wapnia z porannej próbki moczu w prawidłowym zakresie (≤2%) lub zmniejszone o ≥50%, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 1000 mg/dobę. <u>Pozostałe punkty końcowe: skuteczność:</u> - spełnienie wszystkich kryteriów głównego punktu końcowego, ale zmniejszenie suplementacji wapnia do ≤ 500 mg/dobę,	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, - wskaźnik masy ciała - 17-40 kg/m², - rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, - pacjenci leczenia kalcytriolem w dawce ≥0,5 µg/dobę lub alfakalcydołem w dawce ≥1,0 µg/dobę jako dodatek do wapnia elementarnego w dawce ≥800 mg/dobę przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, - szacowany współczynnik

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Czas trwania badania:</u> Rozpoczęcie badania - sierpień 2019, faza otwarta - w toku. <u>Sponsor:</u> <i>Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.</i> Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: w ocenie zgodnej z narzędziem RoB2 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako budzące pewne zastrzeżenia, głównie ze względu na zastosowanie zmodyfikowanej populacji analitycznej oraz ograniczone informacje dotyczące selekcji raportowanego wyniku.	trzech grupach, naśladujących trzy schematy dawkowania w grupach badanych. Po zamaskowanej fazie badania trwającej 4 tygodnie, pacjenci uczestniczyli w fazie otwartej trwającej do 214 tygodni, w której wszyscy chorzy otrzymywali pamoegteryparaty d w dawce indywidualnie dostosowywanej.			-poszczególne składowe złożonego punktu końcowego, - bezwzględne dawki hydroksylowanej pochodnej witaminy D i wapnia, - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), - ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, - stężenie wapnia w surowicy, - stężenie fosforanów w surowicy, -frakcyjne wydalanie wapnia, - iloczyn wapniowo-fosforanowy, -markery obrotu kostnego; - ocena funkcji nerek (na podstawie zmian eGFR). <u>Profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane, - ocena parametrów biochemicznych krwi i moczu, -stosowanie dodatkowych leków, -morfologia krwi, - poziom witaminy 25(OH)D, - przeciwciała przeciwko: PTH i glikolowi polietylenowemu.	filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², -pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - upośledzona reakcja na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc), mutacje w genie receptora wapniowego (CaSR) lub jakiegokolwiek choroba, która może wpływać na homeostazę wapnia lub poziomy PTH (np. nadczynność przytarczyc, choroba Pageta, hipomagnezemia, cukrzyca typu 1 lub niewłaściwie kontrolowana cukrzyca typu 2, zespół Cushinga, mnogie nowotwory endokrynologiczne lub inne znaczące choroby współistniejące), - stosowanie diuretyków pętlowych leków wiążących fosforany, analogów PTH lub innych leków wpływających na metabolizm wapnia i metabolizm kostny (za wyjątkiem preparatów wapnia i hydroksylowanej pochodnej witaminy D).

6. Analiza kliniczna (AKL): uwaga 4)

Treść: Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Nie uwzględniono komunikatu FDA <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/october-december-2024-new-safety-information-or-potential-signals-serious-risks-identified-fda>.

Odpowiedź: Poniżej przedstawiono treść wskazanego przez Agencję komunikatu:

W kwartalnym raporcie FDA dotyczącym nowych informacji o bezpieczeństwie oraz potencjalnych sygnałów ryzyka zidentyfikowanych w systemie FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) za okres październik-grudzień 2024 r. produkt leczniczy Yorvipath (palopegteryparatyd) został wymieniony w grupie analogów/parathormonu wraz z preparatami zawierającymi teryparatyd i abaloparatyd. Potencjalnym sygnałem bezpieczeństwa zidentyfikowanym przez FDA była nadwrażliwość na lek (drug hypersensitivity). FDA wskazała, że prowadzi ocenę zgromadzonych danych w celu ustalenia, czy konieczne są dalsze działania regulacyjne. Na moment publikacji raportu sygnał ten nie stanowił potwierdzonego związku przyczynowo-skutkowego. Komunikat dotyczył potencjalnego sygnału bezpieczeństwa będącego przedmiotem dalszej analizy FDA i nie skutkował zmianą Charakterystyki Produktu Leczniczego, ograniczeniami stosowania ani nowymi ostrzeżeniami regulacyjnymi. W związku z tym nie wpływa on na wnioski przedstawione w analizie bezpieczeństwa.

7. Analiza ekonomiczna (AE): uwaga 1)

Treść: AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W tabeli 15 (str. 48 AE) w kolumnie „Z RSS” nie wskazano jednoznacznie kosztu technologii wnioskowanej z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

Odpowiedź:

[Redacted response text]

8. Analiza ekonomiczna (AE): uwaga 2)

Treść: AE nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po

modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Dostarczony model obliczeniowy jest uszkodzony (plik nie zawiera makr wykorzystywanych w modelu). Szczegóły, patrz AWB – punkt 6.

Odpowiedź: Przedkładane z niniejszym pismem materiały (model pod postacią skoroszytu MS Excel z obsługą makr, plik z rozszerzeniem .XLSM oraz raporty z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) zostały ponownie sprawdzone pod kątem działania i funkcjonalności.

9. Analiza ekonomiczna (AE): uwaga 3)

Treść: AE nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6 w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 5 pkt 1 i § 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Analiza nie zawiera wskazania wartości ceny progowej technologii wnioskowanej dla wariantu z uwzględnieniem RSS. Uwaga dotyczy analizy podstawowej oraz probabilistycznej i deterministycznej analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

Jak opisano w rozdziale 3.4. raportu z analizy ekonomicznej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 1)

Treść: „AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera oszacowań rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia)

Uzasadnienie: AWB nie zawiera oszacowań liczebności populacji zdefiniowanej w zaakceptowanej wersji programu lekowego. Wnioskodawca wykorzystał dane z raportu TLI dla leku Yorvipath, gdzie populacja docelowa jest szersza niż populacja wnioskowana.

Odpowiedź: Ze względu na charakter analizowanego schorzenia obejmującego chorobę ultrazadką i związany z tym aspektem brak odpowiednich danych, przy estymacji liczebności populacji docelowej wykorzystano jedyne dostępne dane, których implementacja wymagała przyjęcia pewnych założeń.

Brakuje precyzyjnych informacji (np. charakterystyk pacjentów, rozkładu czynników potwierdzających zasadność zastosowania wnioskowanej technologii u danego pacjenta) pozwalających w sposób precyzyjny określić liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii zgodnej z brzmieniem proponowanego programu lekowego. Tym samym, w analizie posłużono się podejściem konserwatywnym, prawdopodobnie nieznacznie zawyżającym liczebność populacji docelowej. Przeprowadzono ponowną ocenę wpływu zmian programu lekowego na liczebność populacji docelowej. Ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne ilościowe oszacowanie wpływu nowych kryteriów kwalifikacji, utrzymano pierwotne wartości. Podejście to należy uznać za konserwatywne, ponieważ prawdopodobnie prowadzi do przeszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia.

Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż uwzględnione liczebności zostały zatwierdzone przez [REDAKTOWANO] (por. informacje przedstawione w APD wnioskodawcy).

11. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 2)

Treść: AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera oszacowań rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: AWB nie zawiera oszacowań liczebności populacji zdefiniowanej w zaakceptowanej wersji programu lekowego. Wnioskodawca wykorzystał dane z raportu TLI dla leku Yorvipath, gdzie populacja docelowa jest szersza niż populacja wnioskowana.

Odpowiedź: Ze względu na charakter analizowanego schorzenia obejmującego chorobę ultrazadką i związany z tym aspektem brak odpowiednich danych, przy estymacji liczebności populacji docelowej wykorzystano jedyne dostępne dane, których implementacja wymagała przyjęcia pewnych założeń.

[REDAKTOWANO]

Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż uwzględnione liczebności zostały zatwierdzone przez [REDAKTOWANO] (por. informacje przedstawione w APD wnioskodawcy).

12. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 3)

Treść: Analiza nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: w analizie nie podano liczbowego oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku na moment złożenia wniosku, lecz odesłano do scenariusza istniejącego. Wymóg ten dotyczy wszystkich ponoszonych wydatków, niezależnie od metody leczenia.

Ponadto w ramach terapii konwencjonalnej nie uwzględniono refundowanego produktu leczniczego zawierającego kalcytriol, tj. Detriolu oraz innych produktów zawierających węglan wapnia lub cytrynian wapnia.

Odpowiedź: Jak opisano w rozdziale 3.1. raportu z analizy wpływu na budżet, nie są dostępne żadne informacje dotyczące kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Niemniej jednak w zaktualizowanej wersji modelu i raportów z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono dodatkowo kalcytriol jako alternatywę dla uwzględnionego wcześniej alfakalcydolu (którego wykorzystanie zgodne było z założeniami modelu oryginalnego zaadaptowanego do warunków polskich). Kalcytriol jest refundowany w szerszym wskazaniu od wnioskowanego i również w jego przypadku nie ma informacji na temat wydatków z budżetu płatnika publicznego wśród wyłącznie chorych z analizowanej populacji. Niemniej jednak poniżej przedstawiono najnowsze informacje na temat całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego na stosowanie leków kalcytriolu we wszystkich refundowanych wskazaniach (dane z okresu styczeń – kwiecień 2026 roku wg referencji [49] analiz).

Nazwa handlowa	Kwota refundacji, sty-kwi, 2026
Detriol, kaps. miękkie, 0.25 mcg	575 510,04 zł
Detriol, kaps. miękkie, 0.5 mcg	943 009,14 zł

W przypadku preparatów wapnia, żaden z gotowych preparatów nie jest refundowany. Niemniej jednak niektóre preparaty mogą stanowić składnik leków przygotowywanych w aptece lub podawanych w trakcie świadczeń szpitalnych. Również w takim przypadku nie są dostępne informacje na temat kwoty refundacji NFZ za te preparaty wśród pacjentów z analizowanej populacji.

13. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 4)

Treść: AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: brak pełnego tabelarycznego zestawu dla oszacowania z pkt 3; jak wskazano w analizie, aktualnych wydatków nie da się określić. Skoro pkt 3 nie został liczbowo oszacowany, nie ma też kompletnego zestawu wartości, na podstawie których można go było oszacować.

Odpowiedź:

Jak opisano w rozdziale 3.1. raportu z analizy wpływu na budżet, nie są dostępne żadne informacje dotyczące kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Niemniej jednak w zaktualizowanej wersji modelu i raportów z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono dodatkowo kalcytriol jako alternatywę dla uwzględnionego wcześniej alfacalcydolu (którego wykorzystanie zgodne było z założeniami modelu oryginalnego zaadaptowanego do warunków polskich).

14. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 5)

Treść: AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: brak założeń odnoszących się do wyznaczenia podstawy limitu. Nieuwzględnienie w ramach terapii konwencjonalnej refundowanego produktu leczniczego zawierającego kalcytriol, tj. Detriolu oraz innych produktów zawierających węglan wapnia lub cytrynian wapnia.

Odowiedź: Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych, u których standardowa terapia (czyli pochodne witaminy D jak kalcytriol oraz preparaty wapnia) jest nieskuteczna, a dostępne dowody zgromadzone w Analizie klinicznej świadczą, że w tym wskazaniu wnioskowana technologia jest skuteczna względem samej standardowej terapii (bez dodatku wnioskowanej technologii; niespełnione zapisy art. 15 ust. 3 ustawy dotyczące podobnego efektu klinicznego). Co więcej, kalcytriol dostępny jest w aptekach ogólnodostępnych, natomiast wnioskowana technologia, w przypadku refundacji, będzie dostępna w programie lekowym (również różnica w sposobach refundacji wyklucza obecność wnioskowanej technologii i leków kalcytriolu).

W związku z tymi faktami, refundacja wnioskowanej technologii w tej samej grupie limitowej co kalcytriol nie jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W przypadku wapnia, żaden z gotowych preparatów nie jest refundowany. Niemniej jednak niektóre preparaty mogą stanowić składnik leków przygotowywanych w aptece lub być podawanych w trakcie świadczeń szpitalnych.

15. Analiza wpływu na budżet (AWB): uwaga 6)

Treść: AWB nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: po włączeniu makr (przycisk „Włącz zawartość”) w pliku modelu pojawiają się dwa monity o następującej treści:

1. Microsoft Visual Basic for Applications: File not found.

2. Microsoft Excel: Makra programu Visual Basic for Applications (VBA) w tym skoroszybie są uszkodzone i zostaną usunięte. Uszkodzenie makr prawdopodobnie występuje w bieżącym pliku. Aby odzyskać makra, otwórz kopię zapasową tego pliku, jeśli ją masz.

Odpowiedź: Przedkładane z niniejszym pismem materiały (model pod postacią skoroszytu MS Excel z obsługą makr, plik z rozszerzeniem .XLSM oraz raporty z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) zostały ponownie sprawdzone pod kątem działania i funkcjonalności.

16. Źródła informacji: 1)

Treść: APD nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Podane w APD dane bibliograficzne dla pozycji [33] i [103] nie są niewystarczające do jednoznacznej identyfikacji. Ponadto zidentyfikowano nie działający link [86].

Odpowiedź:

Pełne dane dotyczące referencji 33: AOTMiT. YORVIPATH (palopegteryparatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Nr: WS.425.22.2023 znajdujący się pod linkiem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2022%202023%20TLI%20Yorvipath%20BIP_REOPTR.pdf

Pełny tekst referencji nr 103 został ponownie dołączony do bibliografii w APD.

Odniesienie referencji 86 – ponownie załączono link: <https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/> a dodatkowo dołączono kopię strony internetowej

17. Źródła informacji: 2)

Treść: Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

a) W AE i w załączonym modelu wykorzystano nieopublikowane dane:

i) źródła wskazane w AE (np. w tabeli 25): „analiza CPRD”, „PaTHway”,

ii) referencje wskazane w modelu: „Ascendis Pharma, data on file. PathWay OLE and DB CSR”, “Ascendis Pharma, data on file. ANCOVA utility analysis”, “Ascendis Pharma, data on file. CPRD study”, “PathWay OLE and DB posthoc analysis”.

Proszę o dostarczenie powyższych nieopublikowanych danych do wglądu Agencji.

b) W AWB zawarto informację, że „[...] w analizie uwzględniono również informacje uzyskane od 4 czołowych ekspertów klinicznych (szczegóły przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [40])”, natomiast w APD znajduje się ankieta wypełniona przez 5 ekspertów. Ze względu na tę niespójność proszę o przekazanie danych osobowych wspomnianych 4 ekspertów.

Odpowiedź:

a) Model analizy ekonomicznej, który został zaadaptowany do warunków polskich opracowano mając do dyspozycji dane niepublikowane z badania PaTHway oraz CPRD. Szczegółowe dane oraz raport z analizy CPRD nie zostały przekazane wnioskodawcy przez autorów modelu oryginalnego i tym samym nie można ich przedstawić Agencji do wglądu (dostępne informacje opisano w Analizie ekonomicznej, w tym w rozdziale 2.4., gdzie przedstawiono metody i uzasadnienie konieczności uwzględnienia tych danych). Niemniej jednak w przypadku badania PaTHway, stwierdzenia z tabeli 25. odnoszą się do danych z publikacji tego badania (referencja [71] analizy) lub wniosków z niej płynących.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż autorzy modelu oryginalnego wykorzystali bibliografię w modelu do wskazania nie tylko osobnych publikacji naukowych lub dokumentów, ale również do wskazania wyodrębnionych w raporcie specyficznych metod lub zagadnień. Przykładowo „ANCOVA utility analysis” odnosi się do analizy danych szczegółowo opisanych w rozdziale 3.5.6. raportu z analizy ekonomicznej. Dodatkowe analizy danych z badania PaTHway przedstawiono na etapie Analizy klinicznej. Podobnie jak w przypadku analizy CPRD, osobno dokumenty dotyczące poszczególnych analiz danych z badania PaTHway nie zostały przekazane wnioskodawcy przez autorów modelu oryginalnego i tym samym nie można ich przedstawić Agencji do wglądu.

b) w tekście raportu z analizy wpływu na budżet poprawiono omyłkowo wpisaną liczbę ekspertów – w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono opinie wszystkich 5 ekspertów.

18. Dodatkowy komentarz 1)

Treść Dodatkowo proszę o:

- Uwzględnienie w AK wyników przedstawionych w publikacji Rejnmark L, Gosmanova EO i in. Sustained improvement in renal function with palopegteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway-trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, zjag085, <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjag085> opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, ale dotyczących badania włączonego do AK wnioskodawcy (PaTHway).
- Uwzględnienie w APD wersji finalnych rekomendacji kanadyjskiej agencji CDC-AMC, brytyjskiej NICE i szkockiej SMC, a w przypadku ich niedostępności projektów tych rekomendacji.

• Udostępnienie danych pochodzących z bazy *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* wykorzystanych w AE i BIA

• Uwzględnienie najbardziej aktualnego Obwieszczenia MZ i Raportów refundacyjnych NFZ.

Odpowiedź:

pkt 1. i 2. W odpowiedzi na prośbę AOTMiT dodano opis wyników przedstawionych w publikacji Rejnmark L, Gosmanova EO i in. 2026 w dokumencie „Yorvipath – uzupełnienie danych klinicznych” a poniżej opisano finalne wersje rekomendacji kanadyjskiej agencji CDC-AMC, brytyjskiej NICE i szkockiej SMC, a w przypadku ich niedostępności projektów tych rekomendacji.

Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana (palopegteryparatyd), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (lipiec 2026).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Canada's Drug Agency (CDA)</i> ^a	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Wstępna rekomendacja - pozytywna Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) zarekomendował refundację palopegteryparatydu jako terapii zastępczej parathormonem (PTH) w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc u dorosłych, pod warunkiem spełnienia określonych, poniższych kryteriów. Pacjent musi: - być osobą dorosłą, - mieć potwierdzone rozpoznanie przewlekłej niedoczynności przytarczyc, - być leczony zoptymalizowaną terapią standardową (wapń i aktywne formy witaminy D), - a mimo to mieć niewystarczającą kontrolę choroby, przejawiającą się co najmniej jednym z poniższych: 1. Objawowa hipokalcemia (utrzymujące się objawy niskiego stężenia wapnia). 2. Hiperfosfatemia – stężenie fosforanów > 1,45 mmol/l. 3. Niewydolność nerek lub powikłania nerkowe, np. eGFR < 60 ml/min lub kamica nerkowa. 4. Hiperkalciuria (nadmierne wydalenie wapnia z moczem). 5. Nietolerancja lub konieczność stosowania wysokich dawek leczenia standardowego, tj.: - o wapń > 2000 mg/dobę lub - o aktywna witamina D > 2 µg/dobę.	2026 r.
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> ^b	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Wstępna rekomendacja – negatywna Palopegteryparatydu nie należy stosować w leczeniu przewlekłej niedoczynności przytarczyc u dorosłych. NICE uznał, że palopegteryparatyd jest obiecującą terapią zastępczą PTH dla pacjentów z ciężką, źle kontrolowaną niedoczynnością przytarczyc, ale obecnie dowody kliniczne i ekonomiczne są zbyt niepewne, a koszt leczenia zbyt wysoki, aby rekomendować jego rutynowe finansowanie przez NHS. Potencjalna przyszła ocena Producent zaproponował zawężenie populacji do pacjentów: - z niedostatecznie kontrolowaną chorobą oraz	lipiec 2026

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		- z co najmniej dwoma hospitalizacjami w ciągu ostatniego roku. NICE uznał, że ta grupa może mieć większe szanse na uzyskanie korzystnego stosunku kosztów do efektów, ale zażądał dodatkowych analiz przed podjęciem decyzji.	
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)^c</i>	Palopegteryparatyd [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku Agencja nadal prowadzi ocenę zasadności finansowania palopegteryparatyd w leczeniu pacjentów z niedoczynnością przytarczyc	-

a) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0903_Yorvipath_Draft_Recommendation.pdf

b) <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11454/documents/consultation-document>

c) <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/palopegteriparatide-yorvipath-full-smc2887/>

Pkt 3. Uprzejmie informujemy, że szczegółowe dane oraz raport z analizy CPRD nie zostały przekazane wnioskodawcy przez autorów modelu oryginalnego, w związku z czym nie jest możliwe ich przedstawienie Agencji do wglądu.

Pkt 4. Przedłożone wraz z niniejszym pismem analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane w oparciu o:

- aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia (pozycja [37] bibliografii);
- aktualnie obowiązujące załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ określające wycenę punktową produktów rozliczeniowych za świadczenia medyczne (referencje [59]-[64] bibliografii);
- aktualnie obowiązujące ceny punktu za produkty rozliczeniowe (aktualizacja na podstawie Informatora o umowach; dodano pozycję bibliograficzną [95] wskazującą na wzrost ceny punktu z PSZ o 8 groszy oraz koszt programów lekowych o 7 groszy);
- aktualne ceny leków nierefundowanych (referencje [38]);
- ceny produktów leczniczych zawierających kalcytriol, uwzględnionych jako alternatywa dla alfakalcydolu;
- najnowsze dane z tablicy trwania życia Polaka (referencja [46]);
- najnowszy komunikat DGL NFZ w sprawie liczby zrefundowanych opakowań leków w Polsce (referencja [49]).

Jakakolwiek zmiana innych źródeł informacji podawanych w raportach nie zmienia wyników analiz. Dodatkowo przeprowadzono drobne zmiany w modelu obliczeniowym wynikające z aktualizacji modelu oryginalnego do wersji 3.10 (zmiany opisane w skróście zawierającym moduły obliczeniowe – nieznaczny wpływ na wyniki).

19. Dodatkowy komentarz 2)

Treść: Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów z analizami (w formacie .docx) w wersji zawierających wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w biuletynie AOTMiT.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź:

Informacje dotyczące sposobu finansowania terapii wchodzących w skład komparatora, stanowiące uzupełnienie i aktualizację danych z APD/AKL, przedstawiono w odpowiedzi na uwagę nr 2 w niniejszym dokumencie.

Zmiany opisane powyżej zostały uwzględnione w modelu i raportach z analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.