



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Yorvipath (palopegteryparatyd)**
we wskazaniu:
Leczenie pacjentów z niedoczynnością przytarczyc
(ICD-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2)
Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.7.2026

Data ukończenia: 4 września 2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ER-KIM Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem ER-KIM Pharmaceuticals Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ER-KIM Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)²⁾.

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 1007)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.1.2. Ocena badań	18
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	34
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2. Wyniki analizy progowej	38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	40
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	43
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	43
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	44

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	45
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	46
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	49
10.	Źródła	51

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.06.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.297.2026.16.KKL
PLR.4500.298.2026.14.KKL
PLR.4500.299.2026.14.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - 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 mcg/1,4 ml, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05714765032453,
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (ICD-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa

Proponowana cena zbytu netto:

- 168 mcg/0,56 ml -
- 294 mcg/0,98 ml -
- 420 mcg/1,4 ml -

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Dania

Wnioskodawca
ER-KIM Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.
Pl. Władysława Andersa 3, piętro 11
61-894 Poznań

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Yorvipath (palopegteriparatidum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (ICD-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2)”

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Yorvipath jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na [REDACTED].

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Yorvipath

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Bez RSS	168 mcg/0,56 ml, 2 wstrzykiwacze	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Bezpłatnie	0
Z RSS	294 mcg/0,98 ml, 2 wstrzykiwacze	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Bezpłatnie	0
	420 mcg/1,4 ml, 2 wstrzykiwacze	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

ICD-10:

E20.0, Niedoczynność przytarczyc idiopatyczna

E20.8, Niedoczynność przytarczyc, inna

E20.9, Niedoczynność przytarczyc, nieokreślona

E89.2 Pozabiegowa niedoczynność przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc stanowi złożony problem endokrynologiczny, charakteryzujący się brakiem lub niedostateczną produkcją PTH, hipokalcemią i hiperfosfatemią. Większość objawów HypoPT wynika z hipokalcemii, zarówno ostrej, jak i przewlekłej. Jednak wiele przewlekłych powikłań: zahamowanie metabolizmu kostnego, kamica nerkowa/nefrokalcynoza, niewydolność nerek, zwapnienia jąder podstawnych mózgu, zaćma czy zaburzenia psychoemocjonalne mogą zależeć od niedoboru PTH, niedostatecznej kontroli stężenia fosforanów w krwi lub stanowić niepożądane efekty leczenia.

Źródło: Misiowski 2023

Zgodnie z zapisami programu lekowego choroba musi mieć trwały charakter, tj. co najmniej 6 miesięcy, a po leczeniu chirurgicznym przedniej części szyi co najmniej 12 miesięcy od zabiegu.

Według danych pozyskanych ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (data dostępu: 01.09.2026), liczebność pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E20.0, E20.8, E20.9 lub E89.2 w latach 2022 – 2026 wynosiła kolejno: 1 534, 1 681, 1 754, 1 831 i 426 pacjentów.

Należy mieć na uwadze, że według zapisów programu lekowego populację docelową będą stanowić pacjenci po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego brak skuteczności takiego leczenia odnotowuje się u 10-15% pacjentów,

Alternatywne technologie medyczne

Stosowanie terapii konwencjonalnej polegająca na stosowaniu aktywnych analogów witaminy D oraz preparatów wapnia.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, prof. Wojciecha Zgliczyńskiego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według eksperta w przypadku leczenia niedoczynności przytarczyc należy mówić o niezaspokojonej potrzebie medycznej: „Niedoczynność przytarczyc stanowi jedyną „klasyczną” niedoczynność wewnętrznego wydzielania,

która nie jest powszechnie leczona uzupełnianiem brakującego hormonu. Od wielu lat konwencjonalne leczenie niedoczynności przytarczyc polega na doustnej suplementacji wapnia i rozważnym stosowaniu aktywnej formy witaminy D, tj. kalcytriolu lub innego aktywnego analogu, w dawkach indywidualizowanych, w zależności od oceny klinicznej. Leczenie takie nie jest doskonałe i nie zastępuje prawidłowego wydzielania PTH. W konsekwencji wiąże się to z niedostateczną kontrolą biochemiczną i ryzykiem powikłań, zwłaszcza nerkowych.”

Odsetek pacjentów, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca: 10 – 15%. Wskutek braku skuteczności terapii konwencjonalnej mogą pojawić się następujące powikłania: zaćma (mediana częstości występowania – 17%), nefrokalcynoza/kamica nerkowa (15%), niewydolność nerek (12%), infekcje (11%), drgawki (11%), depresja (9%) oraz choroba niedokrwienna serca (7%).

Ekspert opowiedział się za finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowej technologii. Według eksperta: „Terapia zastępcza PTH lub jego analogami stanowi bardziej fizjologiczne podejście do leczenia HypoPT w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym, umożliwia osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej eukalcemii, obniża stężenie fosforanów we krwi oraz wydalanie wapnia z moczem. Zaobserwowano również poprawę funkcji nerek. Palopegteryparatydy przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów chorych na niedoczynność przytarczyc. Niedobór PTH wpływa nie tylko bezpośrednio na metabolizm wapniowo-fosforanowy, ale także na układ nerwowy, kostny i inne narządy, co istotnie zwiększa wielochorobowość. W konsekwencji następuje wzrost kosztów i większego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, zwłaszcza u chorych z niedostatecznie kontrolowaną HypoPT. Nowoczesne leczenie zastępcze palopegteryparatydem może istotnie ograniczyć ten problem.”

Ekspert scharakteryzował grupę pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii i jest ona w dużym stopniu spójna z kryteriami kwalifikacji pacjentów do przedmiotowego programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną z badania PaTHway

Głównym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów, którzy w 26. tygodniu osiągnęli stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy w prawidłowym zakresie, niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D i niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia elementarnego oraz nie wymagali zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem.

W analizowanej subpopulacji pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie zapewniała odpowiedniej kontroli choroby, pierwszorzędowy punkt końcowy w 26. tygodniu osiągnęło istotnie statystycznie więcej pacjentów pacjentów w grupie leczonej palopegteryparatydem niż w grupie placebo, gdzie nie odnotowano żadnej odpowiedzi na leczenie (76,5% vs 0%, $p < 0,0001$, NNT=2).

U pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, 26-tygodniowe leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka chorych względem grupy placebo, u których uzyskano:

- prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (78,4% vs 50%, $p < 0,05$, NNT=4),
- niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (98% vs 18,8%, $p < 0,05$, NNT=2),
- niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia (92% vs 0%, NNT=2)
- brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni (92% vs 52,6%, $p < 0,05$, NNT=4).

W populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania, odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu badania wykazano u 78,9% pacjentów randomizowanych do grupy palopegteryparatydu i u 50% chorych randomizowanych do placebo.

W zakresie oceny jakości życia (punkty końcowe raportowane przez pacjentów) wyniki wskazują, że w ocenianej subpopulacji pacjentów, wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem w 26 tygodniowym okresie obserwacji prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do stosowania placebo w podskali wpływu choroby kwestionariusza HPES: w domenach życia codziennego ($p = 0,0117$) i funkcjonowania fizycznego ($p = 0,0143$), jak również w podskali objawów HPES: w domenach fizycznej ($p = 0,029$) i poznawczej ($p = 0,0129$). W zakresie oceny jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 obserwowana poprawa w wyniku po wprowadzeniu leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do wyniku grupy placebo nie osiągnęła istotności statystycznej.

W badaniu oceniano poziom eGFR oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥ 5 ml/min/1,73 m²) oraz zmianą ≥ 10 ml/min/1,73 m². Powyższe punkty końcowe oceniano także w subpopulacji wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (z zaburzoną czynnością nerek tj. < 60 ml/min/1,73 m²). Istotny klinicznie odsetek odpowiedzi eGFR w 26. tygodniu wyniósł 61% (31/51) u uczestników leczonych palopegteryparatydem w porównaniu z 25% (4/16) u uczestników otrzymujących placebo, w tym

odpowiednio u 74% vs 25% uczestników z zaburzoną czynnością nerek na początku badania. Dodatkowo, u chorych z zaburzoną czynnością nerek wzrost wartości eGFR o ≥ 10 ml/min/1,73m² w 26. tyg. raportowano u odpowiednio u 47% u pacjentów w grupie badanej w porównaniu do żadnego pacjenta w grupie placebo.

Pełna populacja badania PaTHway

W pełnej populacji badania PaTHway w 26. tygodniu leczenia (faza zaślepienia) 48 z 61 (79% [95% CI: 66; 88]) pacjentów, którzy otrzymywali palopegteryparatydy oraz 1 z 21 (5% [95% CI: 0,1; 24]) pacjentów, którzy otrzymywali placebo, spełniło kryteria pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego i zostali uznani za reagujących na leczenie a różnica na korzyść leku względem kontroli była istotna statystycznie ($p < 0,0001$, NNT=2). Istotną przewagę grupy badanej nad grupą placebo wykazano również w zakresie punktów końcowych składających się pierwszorzędowy punkt końcowy:

- prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (80% vs 48%, $p < 0,05$, NNT=4),
- niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (98% vs 24%, $p < 0,05$, NNT=2),
- niezależność od terapeutycznych dawek wapnia (93% vs 5%, $p < 0,05$, NNT=2)
- brak potrzeby zwiększania dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni poprzedzających ocenę (93% vs 57%, $p < 0,05$, NNT=3).

Dzienne obciążenie terapią („obciążenie tabletkami”, ang. pill burden) na początku badania nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, natomiast na koniec fazy zaślepienia badania, różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymującej palopegteryparatydy, w której nastąpiła znamienna redukcja liczby przyjmowanych tabletek na dobę (różnica między grupami: -4,9, $p < 0,0001$).

Analizę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem skali doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (hypoparathyroidism patient experience scale, HPES) oraz 36- punktowej skróconej ankiety (36-Item Short Form Survey, SF-36). Analizy w pełnej populacji badania PaTHway wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę w wyniku 26-tyg. leczenia palopegteryparatydem w porównaniu z placebo w zakresie wyników sumarycznych i większości domen podskal HPES (objawy domen fizycznej i poznawczej, oraz wpływu choroby w domenach życia codziennego, funkcjonowania fizycznego i dobrostanu fizycznego) poza domeną życia społecznego i relacji, gdzie różnica nie była istotna. W zakresie oceny funkcjonowania fizycznego z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, jakość życia uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości początkowej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo po 26-tyg. terapii palopegteryparatydem ($p = 0,0347$).

W badaniu oceniano *post hoc* poziom eGFR oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥ 5 ml/min/1,73 m²) oraz zmianą ≥ 10 ml/min/1,73 m² (również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR < 60 i ≥ 60 ml/min/1,73 m²). W grupie wszystkich chorych leczonych przez 26 tygodni palopegteryparatydem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo raportowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego względem wartości wyjściowej o ≥ 5 ml/min/1,73 m² ($p < 0,05$, NNT=3) i ≥ 10 ml/min/1,73 m² (NNT=4). Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR wykazała istotną różnicę między grupami jedynie dla wzrostu o ≥ 10 ml/min/1,73 m² ($p < 0,05$, NNT=4) w populacji z wyjściowym eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Faza otwarta badania

Kryteria złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego spełniło ogółem 63 z 78 pacjentów (81%) leczonych palopegteryparatydem, w tym 48 z 59 pacjentów w grupie leczonej palopegteryparatydem od początku badania (81,4%) i 15 z 19 pacjentów w grupie rozpoczynającej leczenie palopegteryparatydem w fazie otwartej (78,9%).

Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy raportowano u 86% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w 52. tygodniu terapii i 82% pacjentów w 104 tygodniu leczenia. W 52. i 104. tygodniu leczenia palopegteryparatydem odpowiednio 95% i 97% chorych uzyskało niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia, a żaden z pacjentów nie przyjmował aktywnego metabolitu witaminy D. W 156. tygodniu 96% pacjentów było niezależnych od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia.

W zakresie oceny obciążenia terapią w grupie chorych leczonych palopegteryparatydem w fazie zaślepienia obserwowano dalszą redukcję liczby przyjmowanych tabletek do 52. tygodnia terapii. W grupie rozpoczynającej terapię palopegteryparatydem w 26. tygodniu badania, średnia liczba przyjmowanych tabletek zmniejszyła się z 5,4 do 0,5 w 52. tygodniu fazy otwartej.

Autorzy badania wskazują, że w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie palopegteryparatydem w fazie otwartej, wyniki w skali HPES poprawiły się w krótkim czasie po wprowadzeniu terapii palopegteryparatydem, w sposób podobny do poprawy obserwowanej w grupie badanej w fazie zaślepienia badania. Podobne zmiany zaobserwowano także w przypadku oceny w skali SF-36, a poprawa obserwowana u pacjentów otrzymujących palopegteryparatydy od początku badania utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną z badania PaTHway

W subpopulacji chorych, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do analizowanych zdarzeń niepożądanych ogółem (zdarzenia niepożądane: jakiegokolwiek, SAEs, o dowolnym stopniu nasilenia, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu). Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 82% pacjentów z grupy leczonej oraz u wszystkich pacjentów z grupy placebo. Większość zdarzeń niepożądanych było łagodna lub umiarkowana, raportowano jedno zdarzenie o 4. stopniu nasilenia w grupie badanej (zatrzymanie krążenia zakończone zgonem). W grupie leczonej palopegteryparatydem poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło o czterech pacjentów, a w grupie placebo u dwóch. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 43% pacjentów w grupie badanej oraz u 9% w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta w każdej z grup zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania leczenia.

Pełna populacja badania PaTHway

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 82% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w porównaniu ze 100% uczestników stosujących placebo, różnica nie była IS. Większość odnotowanych TEAE w obu grupach była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Pięciu uczestników (8,2%) w grupie leczonej zgłosiło SAEs (w porównaniu do trzech w grupie placebo), z których jedno uznano za związane z leczeniem. Co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem odnotowano u 49% pacjentów z grupy badanej oraz 38% w grupie kontrolnej.

W badaniu zgłoszono jedno SAEs 4. stopnia zaistniałe w trakcie z leczenia, które doprowadziło do śmierci pacjenta. Przyczyną zgonu było zatrzymanie akcji serca. Zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Leczenie ze względu na zdarzenie niepożądane przerwano u dwóch pacjentów w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperkalcemią lub hipokalcemią prowadzące do pilnej wizyty lekarskiej/interwencji pogotowia lub hospitalizacji raportowano u czterech pacjentów w grupie palopegteryparatydu oraz dwóch w grupie placebo.

Raportowano, że stosowanie palopegteryparatydu prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania (NNH=3) oraz istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipokalcemii (NNT=4), w porównaniu do placebo. Pozostałe punkty końcowe z zakresu analizy bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie częstością występowania pomiędzy grupami. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie palopegteryparatydu należały reakcje w miejscu podania (31,1%), ból głowy (21%) i parestezie (18%).

Faza otwarta badania

W okresie podwójnego zaślepienia i otwartej próby łącznie, wśród wszystkich pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd (N=80), jakiegokolwiek TEAE zgłoszono u ok. 90% pacjentów, a poważne zdarzenia zgłosiło ośmiu (10%) uczestników, natomiast co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem odnotowano u 53% uczestników (w tym u dwóch pacjentów było to zdarzenie poważne). Najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), hiperkalcemię (14%), nudności (9%), ból głowy (8%) i hipokalcemię (5%). Większość zdarzeń było łagodne (34%) lub umiarkowane (46%), a żadne z nich nie doprowadziło do przerwania leczenia ani wycofania się z badania w okresie OLE.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Yorvipath w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (ang. hypoparathyroidism, hypoPT), u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej (ang. standard of care, SoC) jest niewystarczająca, spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (uPL).

Porównano stosowanie leku wnioskowanego dodanego do SoC ze stosowaniem samej SoC, określonej jako podawanie węglanu wapnia i aktywnej pochodnej witaminy D. Wnioskodawca wykonał analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy NFZ w dożywotnym () lat) horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także wyniki z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Yorvipath dodanego do SoC w miejsce samej SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł w wariancie z uwzględnieniem RSS , a w wariancie bez uwzględnienia RSS – 2 422 518 PLN/QALY. W obydwu przypadkach wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana przez wnioskodawcę dla wariantu bez RSS wartość progowa ceny zbytu netto (CZN) leku [REDAKTOWANE]. Obliczona przez analityków Agencji wartość progowa CZN dla wariantu z RSS [REDAKTOWANE]. W obydwu wariantach oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej CZN.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną częściowo refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepewność otrzymanych wyników wynikająca z wykorzystania danych wejściowych pochodzących w znacznej części z nieopublikowanych źródeł i z analizy *post hoc*, użycia danych odzwierciedlających warunki brytyjskie oraz wrażliwości wyników analizy na [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Yorvipath w leczeniu dorosłych pacjentów z hypoPT, u których kontrola choroby za pomocą SoC jest niewystarczająca, w ramach uPL.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie czasowym wynoszącym 2 lata. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także wyniki z perspektywy wspólnej.

Liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci, u których możliwe byłoby rozpoczęcie terapii lekiem Yorvipath) oraz liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający terapię lekiem Yorvipath) oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku refundacji.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy sumaryczne koszty inkrementalne wyniosą z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS (18,82 mln PLN w I roku i 41,61 mln PLN w II roku w wariancie bez RSS). Wydatki na finansowanie leku Yorvipath we wnioskowanym wskazaniu (tylko koszt leku) wyniosą w wariancie z RSS [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (w wariancie bez RSS odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]).

Najistotniejszym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej. Otrzymana opinia eksperta klinicznego z jednej strony wskazuje na spójną z oszacowaniami wnioskodawcy przewidywaną liczbę pacjentów stosujących lek Yorvipath po objęciu refundacją, ale z drugiej strony podany w niej odsetek pacjentów, u których SoC jest niewystarczająca, po uwzględnieniu danych epidemiologicznych za lata 2022-2025 pozyskanych ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ wskazuje na możliwość nawet kilkukrotnego niedoszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W treści programu lekowego zidentyfikowano nieprecyzyjne lub niejednoznaczne sformułowania. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 7. niniejszej AWA. Ponadto kryterium wykluczenia z programu nie obejmuje aspektu braku skuteczności leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne: francuska HAS, niemiecka G-Ba oraz kanadyjska CDA-AMC (projekt) i dwie rekomendacje negatywne: australijska PBAC i brytyjska NICE (projekt). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zaspokojenia istotnej potrzeby klinicznej oraz wystarczające obserwowane korzyści kliniczne (mimo niepełnej pewności co do wartości klinicznej leku). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność modelu ekonomicznego, niepewne dowody kliniczne i ekonomiczne oraz wysoki koszt leczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	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,
Kod ATC	H05AA05, grupa farmakoterapeutyczna: Hemostaza wapnia, parathormony i analogi
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Endogenne parathormon (PTH) jest wydzielany przez przytarczycę jako polipeptyd o długości 84 aminokwasów. PTH wywiera działanie za pośrednictwem receptorów parathormonu na powierzchni komórek, na przykład ulegającego ekspresji w tkance kości, nerek i nerwów. Aktywacja PTH1R stymuluje obrót kostny, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i wydalanie fosforanów w nerkach oraz ułatwia syntezę czynnej witaminy D. Palopegteriparatyd jest prolekiem zawierającym PTH(1-34) sprzężony z nośnikiem glikolu metoksypolietylenowego (mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. PTH(1-34) i jego główny metabolit, PTH(1-33) mają podobne powinowactwo oraz aktywują PTH1R jak endogenne PTH.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji:</u> 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 po leczeniu chirurgicznym przedniej części szyi co najmniej 12 miesięcy od zabiegu); 4) 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 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. <u>1.2. Kryteria szczegółowe kwalifikacji:</u> 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 $>2\ 500\ \text{mg/dobę}$, kalcetriol $>2\ \mu\text{g/dobę}$ lub alfacalcydol $>3\ \mu\text{g/dobę}$); 4) hiperfosfatemia lub iloczyn wapniowo-fosforanowy $>55\ \text{mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4\ \text{mmol}^2/\text{l}^2$); 5) hiperkalcemia, 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.11.2023, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.
Status leku sierocego	TAK - Leczenie niedoczynności przytarczyc.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Yorvipath, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) - <https://www.ptendo.org.pl>
- European Society of Endocrinology (ESE) - <https://www.es-e-hormones.org>
- Pubmed – www.pubmed.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTE 2026 (Polska)	Terapia PTH powinno się rozważać u chorych na HypoPT, u których leczenie konwencjonalne nie zapewnia dostatecznej kontroli lub wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, ostrymi lub przewlekłymi. Stanowisko nie zaleca konkretnie stosowania palopegteryparatydu, natomiast wskazuje, że „w listopadzie 2023 roku EMA, a w sierpniu 2024 roku amerykańska FDA zarejestrowały nowy analog hormonu przytarczyc: palopegteryparatyd (TransCon PTH; Yorvipath) do leczenia HypoPT u osób dorosłych”. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego proponuje następujące kryteria wskazań do tego leczenia: Ogólne kryteria kwalifikacji (muszą być spełnione wszystkie): 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. HypoPT rozpoznana na podstawie kryteriów biochemicznych i klinicznych, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami; 3. Przewlekły (co najmniej 6 miesięcy) lub trwały (ponad 12 miesięcy) charakter pooperacyjnej HypoPT, w uzasadnionych przypadkach lek może być włączony wcześniej; 4. Stosowanie terapii konwencjonalnej (aktywne analogi witaminy D oraz preparaty wapnia) uznano za nieskuteczne; 5. Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Kryteria szczegółowe kwalifikacji (musi być spełnione co najmniej jedno): 1. Objawowa hipokalcemia, powodująca konieczność częstych hospitalizacji i/lub interwencji medycznych; 2. Niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy, definiowana jako konieczność co najmniej trzykrotnej modyfikacji stosowanego leczenia (aktywnych postaci witaminy D i/lub suplementów wapnia) w celu utrzymania stężenia wapnia w surowicy w docelowym zakresie; 3. Konieczność stosowania wysokich dawek terapeutycznych aktywnych pochodnych witaminy D (kalcytriol $> 2 \mu\text{g}$ na dobę lub alfacalcydol $> 3 \mu\text{g}$ na dobę) lub/i wapnia elementarnego ($> 2500 \text{ mg/dobę}$); 4. Hiperfosfatemia lub iloczyn wapniowo-fosforanowy $> 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$); 5. Hiperkalciuria, kamica nerek lub nefrokalcynoza; 6. Pogarszająca się wydolność nerek lub $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; 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, obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency virus)/zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome) lub homeostazę wapniową]; 8. Znacząco obniżona jakość życia wynikająca z niedoboru PTH. W dokumencie nie określano siły zaleceń.
Międzynarodowy konsensus ekspertów 2025 – Khan 2025 (Świat)	Substytucyjna terapia PTH z zastosowaniem palopegteryparatydu została zatwierdzona i stanowi ważną opcję terapeutyczną, szczególnie w przypadkach, gdy leczenie konwencjonalne jest niewystarczająco skuteczne lub źle tolerowane przez pacjenta. Zakończenie terapii PTH i rozpoczęcie leczenia konwencjonalnego • Aby zapewnić płynne przejście na leczenie konwencjonalne, konieczne jest ostrożne stopniowe odstawianie PTH przy jednoczesnym stopniowym zwiększaniu dawek leczenia konwencjonalnego oraz ścisłym monitorowaniu pacjenta w celu uniknięcia hipo- lub hiperkalcemii. Zalecane są następujące kroki: - Monitorować stężenie wapnia w surowicy codziennie podczas okresu przejściowego, szczególnie u pacjentów z niestabilnym poziomem wapnia. - Należy przewidywać większe zapotrzebowanie na leczenie konwencjonalne niż przed rozpoczęciem terapii PTH, ze względu na aktywację przebudowy kości (remodelingu kostnego).

	- Palopegteryparatynę (palopegteriparatide) można stopniowo odstawiać, a leczenie konwencjonalne ponownie wprowadzać i dostosowywać dawki przy codziennym monitorowaniu stężenia wapnia skorygowanego względem albumin w surowicy. W dokumencie nie określano siły zaleceń.
ESE 2025 (Europa)	R.3.5 Zalecamy terapię substytucyjną PTH u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc (HypoPT), u których pomimo optymalnego leczenia aktywną witaminą D (lub jej aktywnymi metabolitami) oraz odpowiedniej podaży wapnia nadal występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby. (niska jakość dowodów naukowych; silna rekomendacja) R.3.5.1 Sugerujemy dostosowywanie dawki terapii substytucyjnej PTH w celu osiągnięcia trwałych stężeń wapnia w zakresie docelowym bez konieczności jednoczesnego stosowania aktywnej witaminy D lub suplementów wapnia. (słaba rekomendacja) R.3.5.2 Sugerujemy rozważenie leczenia substytucyjnego PTH u pacjentów, u których pomimo optymalnego leczenia konwencjonalnego występuje co najmniej jeden z poniższych problemów (słaba rekomendacja): – Częste wahania stężenia wapnia lub objawowa hipokalcemia. – Obniżona jakość życia związana z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. – Pogorszona czynność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). – Hiperkalciuria (wydalanie wapnia > 7,5 mmol/24 h [300 mg/24 h] u mężczyzn oraz > 6,25 mmol/24 h [250 mg/24 h] u kobiet; lub > 0,1 mmol/kg/24 h [4 mg/kg/24 h] u obu płci). – Hiperfosfatemia. R.3.5.3 W przypadku rozpoczęcia terapii substytucyjnej PTH sugerujemy ocenę efektów leczenia po 6-12 miesiącach, w zależności od celów terapeutycznych. (Dobra praktyka kliniczna). R.3.6 W przypadku hiperkalciurii sugerujemy zastosowanie działań zmniejszających wydalanie wapnia z moczem, które mogą obejmować zmniejszenie dawek suplementów wapnia i/lub aktywnych analogów witaminy D, ograniczenie spożycia chlorku sodu (< 6 g NaCl lub < 2,4 g sodu na dobę) oraz/lub włączenie leczenia diuretykiem tiazydowym. Jeśli działania te nie prowadzą do normalizacji hiperkalciurii przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia wapnia w zakresie docelowym, sugerujemy terapię substytucyjną PTH. (bardzo niska jakość dowodów naukowych; słaba rekomendacja) R.3.7 W przypadku hiperfosfatemii sugerujemy interwencje dietetyczne i/lub modyfikację leczenia suplementami wapnia oraz analogami witaminy D. Jeśli działania te nie prowadzą do normalizacji stężenia fosforanów przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia wapnia w zakresie docelowym, sugerujemy terapię substytucyjną PTH. (bardzo niska jakość dowodów naukowych; słaba rekomendacja) R.3.8 U pacjentów z hipomagnezemią sugerujemy podjęcie działań mających na celu zwiększenie stężenia magnezu. (bardzo niska jakość dowodów naukowych; słaba rekomendacja) R.3.9 Należy zapewnić prawidłowe stężenie witaminy D poprzez codzienną suplementację witaminą D (cholekalcyferol lub ergokalcyferol; witamina D3 lub D2) w dawce 800-2000 IU (20-50 µg) na dobę. Kategorie jakości dowodów i siły zaleceń wg skali GRADE.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Zastosowanie braku aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia wraz z hydroksylowaną pochodną witaminy D).	TAK	Polska praktyka kliniczna, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystyka populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce Wybór potwierdzony przez ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę.	Prawidłowo dobrany. Według eksperta ankietowanego przez Agencję aktualnie stosowane są aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol lub alfacalcydol) oraz preparaty wapnia.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego	<u>W analizie skuteczności klinicznej nie brano pod uwagę publikacji dotyczących:</u> • badań pierwotnych, w których palopegteryparatydy podawano: ○ w leczeniu innych wskazań / chorób niż niewydolność przytarczyc, ○ w przejściowej niewydolności przytarczyc lub w postaci jednokrotnego podania, • badań: ○ w których oceniano inny niż palopegteryparatydy preparat rekombinowanego parathormonu (rhPTH), ○ oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, ○ przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,	Brak uwag
Interwencja	podawanie palopegteryparatydy (produkt leczniczy Yorvipath) jako leku początkowo dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Yorvipath; zastosowanie palopegteryparatydy będzie mogło wpływać na modyfikację terapii konwencjonalnej,		Brak uwag
Komparatory	brak aktywnego leczenia (placebo) dodanego do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia + hydroksylowana pochodna witaminy D)		Brak uwag
Punkty końcowe	Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa		Brak uwag
Typ badań	<u>Badania pierwotne:</u> ○ badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków); ○ badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych; ○ badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; ○ badania przeprowadzone na ludziach. <u>Opracowania wtórne</u> ○ opracowania o cechach przeglądu systematycznego; ○ meta-analizy lub raporty HTA; ○ badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; ○ badania przeprowadzone na ludziach.	• badania: ○ oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, ○ przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, ○ przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych, ○ oceniających efektywność kosztową, ○ przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro, • stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA), • stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu.	Brak uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją, porównujące palopegteryparatydy dodane do terapii konwencjonalnej z placebo dodanym do terapii konwencjonalnej (PaTHway – badanie III fazy, PaTH Forward – badanie II fazy) i trzy niższej wiarygodności badania jednoramienne (PaTHway Japan – badanie III fazy, Graham 2022 i Siggelkow 2025).

W ramach przeglądu włączono również opracowania wtórne: Yao 2022, Puliani 2022, Gamarra 2023, Liu 2016, Ramakrishnan 2016, De Coster 2024.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Embase, Cochrane i Medline (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego leku. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.07.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania trzy publikacje, które zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz:

- 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>
- Tsourdi 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>
- 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> (opublikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PaTHway, NCT04701203 (Khan 2023) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Ascendis</i> Pharma Bone Diseases A/S.	• Badanie fazy III; • Dwuramienne; • Randomizowane; • Podwójnie zaślepienie, następnie otwartej próby; • Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada, ośrodki w Europie). • Hipoteza: <i>superiority</i> • Okres obserwacji: - faza zamaskowana – 26 tygodni. - faza otwarta – założony okres obserwacji: 182 tygodnie (26 tygodni okres zaślepienie + 156 tygodni okres OLE (open-label extension)).	Interwencja: Palopegteryparatyd (TransCon PTH) Dawka początkowa to 18 µg/dobę, podskórną, którą następnie modyfikowano w zależności od stężenia wapnia w surowicy o 3 µg/dobę, w połączeniu z konwencjonalną terapią Komparator: Placebo w dawce 18 µg/dobę (ekwiwalent interwencji), w połączeniu z konwencjonalną terapią. Badanie zostało podzielone na dwa okresy. W pierwszym, 26-tyg., zaślepienym okresie pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: przyjmującej palopegteryparatyd (TransCon PTH) w połączeniu z konwencjonalną terapią oraz grupy placebo w połączeniu z konwencjonalną terapią. Po sukcesywnym ukończeniu okresu pierwszego pacjenci rozpoczynali drugi okres otwartej próby, w którym wszyscy otrzymywali badany lek. Charakterystyka pacjentów w badaniu: kobiety 78%, mężczyźni 22%; rasa biała 93%; średnia wieku 48,6 lat (mediana 48,5 lat). Liczba pacjentów Okres podwójnie ślepej próby: Łącznie: N=82 TransCon PTH: N=61;	Kryteria włączenia (wybrane): • pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością przytarczyc o etiologii: pozabiegowej, autoimmunologicznej, genetycznej lub idiopatycznej, trwającej co najmniej 26 tygodni, • rozpoznanie niedoczynności przytarczyc potwierdzone przez obecność uporczywej hipokalcemii przy nieprawidłowo niskim poziomie PTH w surowicy, • pacjenci leczeni kalcytriolem w dawce $\geq 0,5$ µg/dobę lub alfakalcydołem w dawce $\geq 1,0$ 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, • osiągnięcie przed włączeniem do badania w surowicy: włączenia witaminy D na poziomie 20-80 ng/mL oraz stężenia magnezu i stężenia wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy lub wapnia zjonizowanego w surowicy w prawidłowym zakresie lub nieznacznie	Pierwszorzędowy: • Odsetek pacjentów po 26 tyg. leczenia, którzy spełniają kryteria: - o Poziom wapnia w surowicy skorygowany o stężenie albumin w prawidłowym zakresie. - o Niezależność od aktywnej witaminy D. - o Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia. - o Brak zwiększenia dawki badanego leku w ciągu 4 tygodni przed wizytą, w 26. tygodniu. Pozostałe (wybrane): • Ocena punktów końcowych raportowanych przez pacjentów: - o Skala doświadczeń pacjenta z niedoczynnością przytarczyc (the hypoparathyroidism patient experience scale, HPES) - Symptom - wynik w domenie fizycznej; - o HPES - Symptom - wynik domeny poznawczej; - o HPES - Impact - wynik domeny funkcjonowania fizycznego; wynik domeny życia codziennego - o 36-punktowa skrócona ankieta (SF-36) – wynik w podskali funkcjonowania fizycznego.

		Placebo: N=21. <u>Okres otwartej próby:</u> Łącznie: N= 79	poniżej prawidłowego zakresu, • wydalanie wapnia z moczem ≥ 125 mg/24 h i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	• Ocena dawek wapnia i aktywnej witaminy D. • stężenie w surowicy wapnia i fosforanów (iloczyn wapniowo-fosforanowy) • „obciążenie tabletkami” • Występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs)
--	--	---	---	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.4. oraz 14.8 (opracowania wtórne) AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena jakości badań randomizowanych

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań PaTHway oraz PaTH Forward w analizie wnioskodawcy oceniono za pomocą narzędzi Risk of Bias (RoB) oraz Risk of Bias 2 (RoB2).

- w ocenie z użyciem RoB oba badania oceniono podobnie, na niskie ryzyko w zakresie: zastosowanej metody randomizacji, niekompletnych danych i wybiórczego raportowania wyników, natomiast na wysokie w zakresie: zastosowanego sposobu randomizacji (brak możliwości stwierdzenia czy randomizacja była utajniona), zaślepienia uczestników i personelu, zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych. Dodatkowo w kategorii „inne” dla badania PaTH Forward określono ryzyko jako wysokie (Zastosowano modyfikację populacji, w której oceniano główny punkt końcowy badania, brak jasnej definicji niektórych składowych złożonych punktów końcowych.).
- w ocenie z użyciem RoB2 w badaniu PaTHway ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na niskie, natomiast dla badania PaTH Forward stwierdzono istnienie pewnych zastrzeżeń w dwóch z pięciu domen.

Badanie RWD

Ocenę wiarygodności badania efektywności praktycznej oceniono za pomocą kwestionariusza NICE. Badanie Graham 2022 oceniono na 7 punktów (na maks. 8), badania PaTHway Japan oraz Siggelkow 2025 oceniono na 6 punktów.

Ocena jakości opracowań wtórnych

Opracowania wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie opracowania wtórne oceniono na krytycznie niskiej jakości.

Szczegóły przedstawiono w rozdziałach: 14.10. AKL wnioskodawcy (badania jednoramienne) oraz 14.11. AKL wnioskodawcy (opracowania wtórne), a także 14.9. AKL wnioskodawcy i rozdz. 4. Uzupełnień AKL wnioskodawcy (badania randomizowane),

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę:

Ograniczenia badania PaTHway

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

Endokrynologicznego wysokie dawki preparatów wapnia definiowane są jako wapń elementarny $>2,5$ g/dobę, kalcytriol w dawce $>2,0$ $\mu\text{g/dobę}$ lub alfa-kalcydol w dawce $>3,0$ $\mu\text{g/dobę}$,

- brak włączenia do badania pacjentów z nieprawidłowym wyrównaniem biochemicznym (jednak w ramach badania klinicznego ważne jest ustalenie wspólnych wartości bazowych, aby móc ocenić zmianę, jednocześnie ograniczając czynniki zakłócające w jak największym stopniu; jeśli wartości pacjentów są bardzo różne w ciągu ostatnich trzech miesięcy, trudno jest ustalić wiarygodne wartości bazowe),
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu w stosunku do: zastosowanego sposobu randomizacji zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych,

Komentarz Agencji: jak wskazują autorzy badania, uczestnicy i badacze byli zaślepieni pod względem przydziału do grupy, ale ze względów bezpieczeństwa byli świadomi stosowanych dawek wapnia i aktywnej witaminy D. Znaczne zmniejszenie stosowania terapii konwencjonalnej u uczestników leczonych palopegteryparatydem mogło prowadzić do funkcjonalnego odślepienia i przyczynić się do zmian w wynikach punktów końcowych raportowanych przez pacjentów.

- zbyt krótki okres obserwacji, aby ocenić wystąpienie powikłań, które może być zmniejszone w wyniku stosowania terapii zastępczej PTH, w porównaniu do stosowania terapii konwencjonalnej (np. przypadki kamicy nerkowej, przewlekłej choroby nerek, zaćmy i. in.), jednak pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużonej fazie badań trwającej do 156 tygodni.

Ograniczenia badania PaTH Forward

- do badania kwalifikowano pacjentów z przewlekłą niewydolnością (niedoczynnością) przytarczyc, zdefiniowaną jako trwającą co najmniej 26 tygodni; charakterystyka wyjściowa chorych wskazuje jednak, że średni czas trwania choroby wynosił kilka lat,
- nie podano czy i u jakiego odsetka chorych leczenie konwencjonalne było niewystarczające w kontroli choroby,
- grupa kontrolna była nieliczna i obejmowała jedynie 15 pacjentów, było to jednak związane z dążeniem do wprowadzenia terapii zastępczej u jak największego odsetka chorych, przy jak najmniejszej liczbie chorych otrzymujących tylko placebo,
- krótki okres fazy zamaskowanej (4 tygodnie),
- palopegteryparatyd stosowany w fazie zamaskowanej w stałej dawce (15, 18 lub 21 $\mu\text{g/dobę}$), podczas gdy zalecane jest stosowanie leku w dawce zindywidualizowanej, mogło to przyczynić się do ryzyka hipokalcemii lub hiperkalcemii; próba była jednak badaniem II fazy, mającej na celu ustalenie optymalnego dawkowania,
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu w stosunku do: zastosowanego sposobu randomizacji, zaślepienia uczestników i personelu medycznego i zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych oraz innych czynników (zastosowano modyfikację populacji, w której oceniano główny punkt końcowy badania, brak jasnej definicji niektórych składowych złożonych punktów końcowych, w niektórych złożonych punktach końcowych za terapeutyczne dawki wapnia uznano >500 mg/dobę, w innych >600 mg/dobę),
- zbyt krótki okres obserwacji, aby ocenić wystąpienie powikłań, które może być zmniejszone w wyniku stosowania terapii zastępczej PTH, w porównaniu do stosowania terapii konwencjonalnej (np. przypadki kamicy nerkowej, przewlekłej choroby nerek, zaćmy i. in.), jednak pacjenci mogli uczestniczyć w przedłużonej fazie badań trwającej do 214 tygodni.

Ograniczenia badania PaTHway Japan

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

Ograniczenia badania Graham 2022 (EAP)

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

Ograniczenia badania Siggelkow 2025

- badanie jednoramienne, z rzeczywistej praktyki klinicznej, retrospektywne;

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

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W swojej analizie klinicznej wnioskodawca nie zdecydował się na przeprowadzenie metaanalizy danych ze zidentyfikowanych badań RCT z uwagi na dużą heterogeniczność tych badań, uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 5 (str. 44) AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zidentyfikowali błąd ekstrakcji danych znajdujących się w tabeli 9. AKL wnioskodawcy (tabela 10. niniejszej AWA) dotyczący zmiany wartości eGFR w subpopulacji pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną. We wskazanej tabeli za rozdz. 6.4.4.1. raportu GVD opisano odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR o ≥ 5 i ≥ 10 ml/min/1,73 m² jako obserwowany w 52. tygodniu badania, jednak jak wynika z kontekstu tego rozdziału GVD i jak wskazano we wnioskach raportu GVD (rozdz. 6.4.5.), prawdopodobnie chodzi o okres zaślepienia fazy badania tj. wyniki w 26. tyg.

Przyjęte w raporcie GVD kryteria subpopulacji *post hoc* (subpopulacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną) różnią się od określonych w uzgodnionym programie lekowym, tj. w PL wysokie dawki terapeutyczne określono na poziomie: wapń elementarny >2 500 mg/dobę, kalcytriol >2 µg/dobę lub alfakalcydol >3 µg/dobę, podczas gdy w analizie subpopulacji *post hoc* w kryterium wysokich dawek terapii konwencjonalnej przyjęto na poziomach: wapń ≥ 2000 mg/dobę, kalcytriol ≥ 1 µg/dobę, lub alfakalcydol ≥ 2 µg/dobę.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie PaTHway

Do badania włączono 84 pacjentów w tym 63 do grupy badanej i 21 do grupy kontrolnej (dwóch chorych w grupie badanej nie otrzymało leczenia, w związku z czym populacja ITT/bezpieczeństwa obejmowała 61 chorych w grupie badanej). Dalszy etap – 52-tygodniowy okres fazy otwartej badania ukończyło 78 pacjentów (59 pacjentów z grupy wcześniej leczonej palopegteryparatydem i 19 z grupy placebo). W 104. tygodniu w badaniu nadal uczestniczyło 76, a w 156. tygodniu – 73 pacjentów.

W fazie zamaskowanej, spośród uczestników zrekrutowanych do badania, 67 z 82 (82%) spełniało kryteria pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do prawidłowej kontroli choroby (51 w grupie otrzymującej palopegteryparatyd i 16 w grupie placebo), czyli zgodnej ze wskazaniem wnioskowanym. Wnioskodawca dostarczył niepublikowaną analizę *post hoc* dla ww. subpopulacji, której wyniki uwzględniono w AWA. Ze względu na ograniczoną zgodność pełnej populacji badania z wnioskowanym wskazaniem, wyniki z pełnej populacji badania potraktowano jako wyniki uzupełniające.

Populacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy

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

W analizowanej subpopulacji, pierwszorzędowy punkt końcowy w 26. tygodniu osiągnęło istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonej palopegteryparatydem niż w grupie placebo, gdzie nie odnotowano żadnej odpowiedzi na leczenie (76,5% vs 0%, $p < 0,0001$, NNT=2).

Wszyscy uczestnicy z chorobą niewystraszająco kontrolowaną terapią konwencjonalną, leczeni palopegteryparatydem, którzy ukończyli zamaskowaną fazę badania (50/51 pacj., jeden pacjent zmarł przed zakończeniem fazy), osiągnęli niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D. W analizowanej subpopulacji niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia osiągnęło w tym okresie leczenia 92,2%, oraz ten sam odsetek pacjentów nie wymagał zwiększenia dawki stosowanego leku. Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy raportowano u 78,4% chorych.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu terapii – analiza post hoc badania PaTHway w subpopulacji pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną (raport GVD)

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd [^] n/N*, %** [95% CI]*	Placebo [^] n/N*, %** [95% CI]*	RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p	NNT [95% CI]**
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy					
Odpowiedź na leczenie w 26. tyg.	39/51 76,5 [62,5; 87,2]	0/16 0	Peto OR = 22,12 [7,15; 68,5]	<0,0001* <0,05**	2 [2; 2]
Punkty końcowe składowe odpowiedzi na leczenie (drugorzędowe p.k.)					
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy	40/51 (78,4)	8/16 (50)	1,57 [1,04; 2,84]	<0,05	4 [2; 38]
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	50/51 ^{\$} (98)	3/16 (18,8)	5,23 [2,28; 14,88]	<0,05	2 [2; 2]
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	47/51 (92,2)	0/16 (0)	Peto OR = 76,35 [22,58; 258,11]	<0,05	2 [2; 2]
Brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tyg.	47/51 (92,2)	10/16 (62,5)	1,47 [1,10; 2,40]	<0,05	4 [2; 13]

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); \$ - Jeden pacjent, który nie ukończył fazy zamaskowanej zmarł przed osiągnięciem 26. Tygodnia z powodu zatrzymania akcji serca, uznanego za niezwiązane z badanym leczeniem (osiągnął niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D w 8. tyg); CI - przedział ufności; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie; p.k. – punkt końcowy; Peto OR - iloraz szans obliczony metodą Peto, RB - korzyść względna

W subpopulacji pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, 26-tygodniowe leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka chorych względem grupy placebo, u których uzyskano: prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (78,4% vs 50%, NNT=4), niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (98% vs 18,8%, NNT=2), niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia (92% vs 0, NNT=2) i brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tygodni (92% vs 52,6%, NNT=4). *Subpopulacja pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

W subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania, odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu badania wykazano u 78,9% pacjentów randomizowanych do grupy palopegteryparatydu i u 50% chorych randomizowanych do placebo. Wszyscy pacjenci z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73m² uzyskali niezależność od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D oraz terapeutycznych dawek wapnia w 52. tygodniu. W tym okresie obserwacji, prawidłowe stężenie wapnia w surowicy raportowano u 79% chorych przyjmujących palopegteryparatyd od początku badania i 50% chorych przełączonych na leczenie palopegteryparatydem w otwartej fazie badania.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów którzy osiągnęli punkt końcowy, w 52. tygodniu – analiza *post hoc* badania PaTHway w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Punkt końcowy	Populacja	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd [^] , n/N* % [95% CI]*	Placebo → palopegteryparatyd [^] , n/N* % [95% CI]*
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy			
Odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	15/19 78,9 [54,4; 93,9]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]
Punkty końcowe składowe odpowiedzi na leczenie			
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy [#]	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	15/19 (79)	2/4 (50)
Niezależność od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D ^{##}	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	19/19 (100)	4/4 (100)
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia ^{^^}	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	19/19 (100)	4/4 (100)

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

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (drugorzędowe p.k.)

W tabeli przedstawiono wyniki wpływu terapii palopegteryparatydem na ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), wyróżniając wyniki w podskali wpływu i objawów choroby, a także zmianę w jakości życia ocenianą z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, w zakresie funkcjonowania fizycznego. Wyższy wynik w skali HPES oznacza większe nasilenie objawów lub większy wpływ choroby pacjenta, a obniżenie wyników oznacza poprawę w odczuciach pacjentów związanych z objawami niedoczynności przytarczyc oraz poprawę funkcjonowania i dobrostanu chorych. W przypadku kwestionariusza SF-36 wzrost wartości oznacza poprawę jakości życia.

Raportowane wyniki wskazują, że u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których dotychczas stosowana terapia konwencjonalna jest niewystarczająca, wprowadzenie leczenia palopegteryparatydem w 26 tygodniowym okresie obserwacji prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do stosowania placebo w podskali wpływu choroby kwestionariusza HPES: w domenach życia codziennego (p=0,0117) i funkcjonowania fizycznego (p=0,0143), jak również w podskali objawów HPES: w domenach fizycznej (p=0,029) i poznawczej (p=0,0129).

W zakresie oceny jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 obserwowana poprawa w wyniku po wprowadzeniu leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do wyniku grupy placebo nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe raportowane przez pacjentów – analiza *post hoc* badania PaTHway w subpopulacji pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną (raport GVD)

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd [^] średnia ^{^^} ±SE*	Placebo [^] , średnia ^{^^} ±SE*	Różnica między średnimi w grupach [95% CI]*	Wartość p*
Ocena w podskali wpływu choroby (ang. <i>HPES-impact</i>) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena życia codziennego	-17,9±3,3 N=49	-5,3±4,9 N=15	-12,6 [-22,2; -3,1]	0,0117#
Domena funkcjonowania fizycznego	-18,1±3,5 N=49	-5,4±5,2 N=15	-12,7 [-22,8; -2,6]	0,0143#
Ocena w podskali objawów choroby (ang. <i>HPES-symptom</i>) - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Domena fizyczna	-21,8±3,0 N=49	-8,1±4,5 N=15	-13,6 [-22,4; -4,8]	0,0029#
Domena poznawcza	-19,7±3,2 N=49	-7,7±4,9 N=15	-12,0 [-21,4; -2,6]	0,0129#

Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 - zmiana w 26. tygodniu względem wartości początkowej				
Podskala funkcjonowania fizycznego	5,5±1,2 N=49	2,8±1,8 N=15	2,8 [-0,8; 6,3]	0,1241#

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

Ocena czynności nerek

W badaniu oceniano poziom eGFR oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥ 5 ml/min/1,73 m²) oraz zmianą ≥ 10 ml/min/1,73 m². Powyższe punkty końcowe oceniano także w subpopulacji wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (z zaburzoną czynnością nerek tj. < 60 ml/min/1,73 m²). Odsetek chorych z eGFR z zaburzoną czynnością nerek był liczbowo większy w grupie badanej (37,3%) względem kontrolnej (25%).

Istotny klinicznie odsetek odpowiedzi eGFR w 26. tygodniu wyniósł 61% (31/51) u uczestników leczonych palopegteryparatydem w porównaniu z 25% (4/16) u uczestników otrzymujących placebo, w tym odpowiednio u 74% vs 25% uczestników z zaburzoną czynnością nerek na początku badania. Dodatkowo, u chorych z zaburzoną czynnością nerek wzrost wartości eGFR o ≥ 10 ml/min/1,73 m² w 26. tyg. raportowano u odpowiednio u 47% u pacjentów w grupie badanej w porównaniu do żadnego pacjenta w grupie placebo.

Ponadto, w 52. tygodniu badania wśród uczestników z upośledzoną czynnością nerek zrandomizowanych do grupy palopegteryparatydu, u 68% (13/19) wystąpiła klinicznie znacząca zmiana eGFR o ≥ 5 mL/min/1,73 m², a u 42% (8/19) zwiększenie eGFR o ≥ 10 mL/min/1,73 m². W 104. tygodniu odpowiednio u 78% pacjentów obserwowano poprawę eGFR o ≥ 5 mL/min/1,73 m², a u 57% o ≥ 10 mL/min/1,73 m².

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wartości eGFR – analiza *post hoc* badania PaTHway w subpopulacji pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną (raport GVD, Rejnmark 2024)

Punkt końcowy		palopegteryparatyd^, N=51*	placebo^, N=16*	Średnia^^ ±SE*	Wartość p*#
Odsetek pacjentów ze wzrostem wartości eGFR względem wartości początkowej:					
o ≥ 5 ml/min/1,73 m ² , n/N (%)	w 26. Tyg., populacja ogólna §	31/51 (61)	4/16 (25)	-	-
	w 26. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ² §	14/19 (73,7)	1/4 (25)	-	-
	w 52. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ²	13/19 (68,4)	4/4 (100)	-	-
	w 104. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ²	(78)	-	-	-
o ≥ 10 ml/min/1,73 m ²	w 26. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ² §	(47,4)	0	-	-
	w 52. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ²	8/19 (42,1)	3/4 (75,0)	-	-
	w 104. Tyg., populacja z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m ²	(57)	-	-	-

*wartości podane w referencji; **sparowany test t, testowanie czy zmiana >0 ; ^początkowo dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D); ^^obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); § w AKL wnioskodawcy za rozdz. 6.4.4.1. raportu GVD wyniki przedstawiono jako zmianę w 52. tyg. obserwacji, jednak jak wynika z kontekstu tego rozdziału i jak wskazano we wnioskach raportu GVD (rozdz. 6.4.5.), prawdopodobnie chodzi o okres zaślepienia fazy badania tj. wyniki w 26. tyg.; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SE - błąd standardowy.

Wyniki dla pełnej populacji badania PaTHway

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy

W pełnej populacji badania PaTHway główny punkt końcowy po 26 tygodniach leczenia raportowano u 79% pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd oraz u 5% pacjentów w grupie placebo (1 osoba). Wyniki te były zbieżne z rezultatami obserwowanymi w subpopulacji chorych, u których terapia konwencjonalna była niewystarczająca (76,5% vs 0%). Analiza wykazała, że odsetek pacjentów spełniających kryteria głównego punktu końcowego, tj. uzyskanie normokalcemii oraz niezależności od leczenia konwencjonalnego, był istotnie statystycznie większy w grupie palopegteryparatydu niż w grupie placebo (NNT=2), co potwierdzona również

predefiniowana analiza wrażliwości, w której wykluczono możliwość stosowania nawet sporadycznych dawek leków konwencjonalnych (NNT=2).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w 26. tygodniu terapii – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Khan 2023)

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd [^] n/N*, %** [95% CI]*	Placebo [^] n/N*, %** [95% CI]*	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy					
Odpowiedź na leczenie w 26. tyg.	48/61 79 [95% CI: 66; 88]	1/21 5 [95% CI: 0,1; 24]	16,52 [3,45; 93,34]	<0,0001*# <0,05**	2 [2; 2]
Odpowiedź na leczenie w 26. tyg. – Predefiniowana analiza wrażliwości	45/61 (74)	1/21 (5)	15,49 [3,22; 87,59]	<0,0001* <0,05**	2 [2; 3]
Punkty końcowe składowe odpowiedzi na leczenie (drugorzędowe p.k.)					
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (skorygowane o stężenie albumin)	49/61 (80,3)	10/21 (47,6)	1,69 [1,15; 2,87]	<0,05	4 [2; 11]
Niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D	60/61 (98,4)	5/21 (23,8)	4,13 [2,18; 9,26]	<0,05	2 [2; 2]
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia	57/61 (93,4)	1/21 (4,8)	19,62 [4,11; 110,59]	<0,05	2 [2; 2]
Brak konieczności zwiększenia dawki badanego leczenia w ciągu poprzedzających 4 tyg.	57/61 (93,4)	12/21 (57,1)	1,64 [1,22; 2,57]	<0,05	3 [2; 7]

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

Po 26 tygodniach terapii palopegteryparatydem niezależność od konwencjonalnego leczenia niewydolności przytarczyc uzyskało 93% pacjentów. Ponadto u 98% chorych nie było konieczności stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D, a u 80% utrzymano prawidłowe stężenie wapnia w surowicy. W porównaniu z placebo, leczenie palopegteryparatydem przez 26 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, u których osiągnięto:

- prawidłowe stężenie wapnia w surowicy (NNT=4),
- niezależność od stosowania hydroksylowanej pochodnej witaminy D (NNT=2),
- niezależność od terapeutycznych dawek wapnia (NNT=2)
- brak potrzeby zwiększania dawki badanego leczenia w ciągu 4 tygodni poprzedzających ocenę (NNT=3).

Faza otwarta badania

W fazie otwartej badania w 52. tygodniu odpowiedź na leczenie raportowano u 81% wszystkich pacjentów (w tym u 81,4% leczonych palopegteryparatydem w fazie zaślepionej oraz u 78,9% pacjentów randomizowanych do grupy placebo).

Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy raportowano u 86% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w 52. tygodniu terapii i 82% chorych w 104 tygodniu leczenia. W 52. i 104. tygodniu leczenia palopegteryparatydem odpowiednio 95% i 97% chorych uzyskało niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia, a żaden z pacjentów nie przyjmował aktywnego metabolitu witaminy D. W 156. tygodniu 96% pacjentów było niezależnych od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów którzy osiągnęli punkt końcowy, w fazie otwartej badania – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Rejnmark 2024, Kamienicky 2024)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Palopegteryparatyd → palopegteryparatyd [^] , n/N* (%**)	Placebo → palopegteryparatyd [^] , n/N* (%**)
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy			
Odpowiedź na leczenie	52 tyg.	48/59 81,4 [95% CI 69,1; 90,3]*	15/19 78,9 [95% CI 54,4; 93,9]*

		63/78 81 [95% CI 70; 89]*	
Punkty końcowe składowe odpowiedzi na leczenie			
Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy#	52 tyg.	50/59 (84,8)	17/19 (89,5)
		67/78 (86)	
	104 tyg.	62**/76 (82)	
Niezależność od stosowania aktywnego metabolitu witaminy D##	52 tyg.	59/59 (100)	19/19 (100)
	104 tyg.	76**/76 (100)	
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia^^	52 tyg.	57/59 (96,6)	17/19 (89,5)
		74/78 (95)	
	104 tyg.	74**/76 (97)	
Niezależność od stosowania terapeutycznych dawek wapnia^^ i aktywnego metabolitu witaminy D	104 tyg.	97%	
	156 tyg.	96%	

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

Obciążenie terapią

Dzienne obciążenie terapią („obciążenie tabletkami”, ang. pill burden) na początku badania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, natomiast na koniec fazy zaślepienia badania, tj. po upływie 26 tygodni leczenia, różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymującej palopegteryparatyd, w której nastąpiła znamienna redukcja liczby przyjmowanych tabletek na dobę (różnica między grupami: -4,9, $p < 0,0001$).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – obciążenie terapią w 26. tygodniu – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Khan 2023)

Punkt końcowy	Palopegteryparatyd [^] średnia ^{^^} ±SE*	Placebo [^] , średnia ^{^^} ±SE*	Różnica między średnimi w grupach [95% CI]*	Wartość p*
Dzienne „obciążenie tabletkami” na początku badania	6,7±2,2	6,7±3,0	0 [-1,20; 1,20]	>0,05**
Dzienne „obciążenie tabletkami” w 26. tyg.	0,5±1,7	5,4±3,2	-4,9 [-5,98; -3,82]	<0,05** <0,0001*

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

Faza otwarta badania

W grupie chorych leczonych palopegteryparatydem w fazie zaślepienia obserwowano dalszą redukcję liczby przyjmowanych tabletek do 52. tygodnia terapii. W grupie rozpoczynającej terapię palopegteryparatydem w 26. tygodniu badania, średnia liczba przyjmowanych tabletek zmniejszyła się z 5,4 do 0,5 w 52. tygodniu fazy otwartej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe raportowane przez pacjentów – analiza pełnej populacji badania PaTHway – faza otwarta badania (Clarke 2024)

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

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

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (drugorzędowe p.k.)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wpływu terapii palopegteryparatydem na ocenę w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (HPES), wyróżniając wyniki w podskali wpływu choroby i objawów choroby.

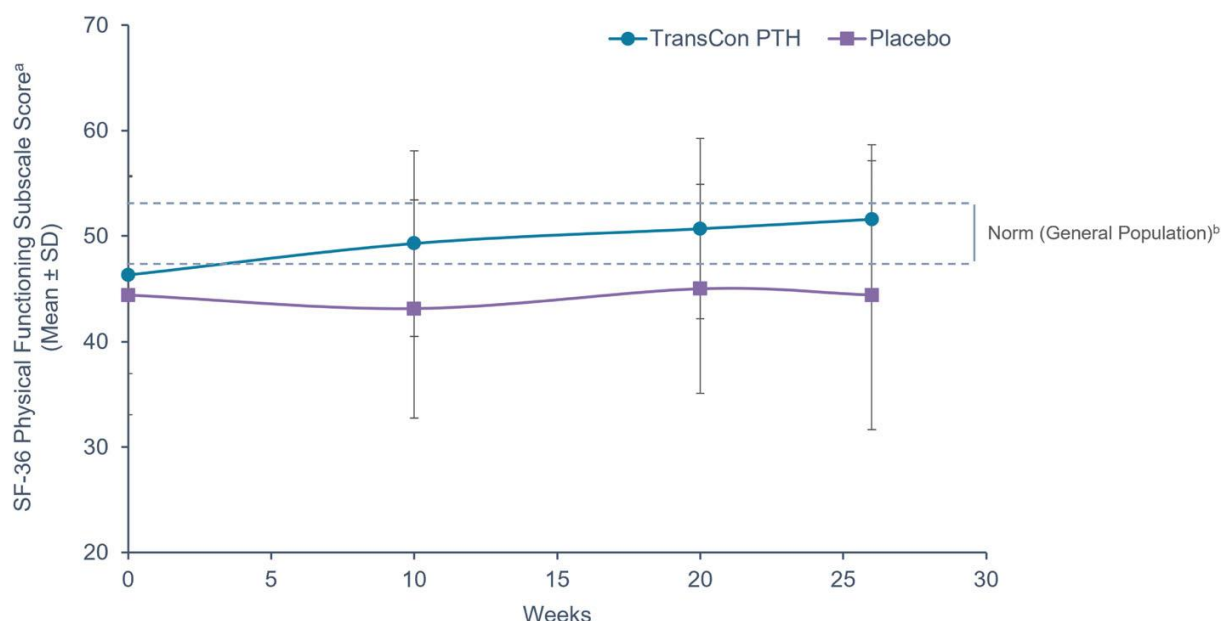
Analizy w pełnej populacji badania PaTHway wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę w wyniku 26-tyg. leczenia palopegteryparatydem w porównaniu z placebo w zakresie wyników sumarycznych i większości domen podskal HPES (objawy domen fizycznej i poznawczej, oraz wpływu choroby w domenach życia codziennego, funkcjonowania fizycznego i dobrostanu fizycznego) poza domeną życia społecznego i relacji, gdzie różnica nie była istotna.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe raportowane przez pacjentów – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Khan 2023)

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

*wartości podane w referencji; **wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]dodane do terapii konwencjonalnej (preparat wapnia i hydroksylowana pochodna witaminy D). # - analiza ANCOVA, test różnicy w zmianie w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu pomiędzy grupą badaną i kontrolną, z etiologią niedoczynności przytarczyc jako efektem stałym i wyjściowymi wynikami domeny HPES jako kowariantami. CI - przedział ufności; HPES - ocena w skali doświadczeń pacjentów z niedoczynnością przytarczyc; SD - odchylenie standardowe; WMD - średnia ważona różnic

W zakresie oceny jakości życia chorych, z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, po 26-tyg. terapii palopegteryparatydem jakość życia uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości początkowej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (wynik dla podskali funkcjonowania fizycznego: p = 0,0347).



Rysunek 1. Wpływ leczenia palopegteryparatydem w porównaniu do placebo na wynik oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36. Kreskowane linie wskazują górną (53) i dolną (47) granicę T-score dla średniego poziomu funkcjonowania w populacji ogólnej USA, wyniki poniżej 47 punktów oznaczają upośledzenie jakości życia. Niższe wyniki są związane z większym obciążeniem chorobą, a wyższy wynik oznacza poprawę (Khan 2023)

Faza otwarta badania

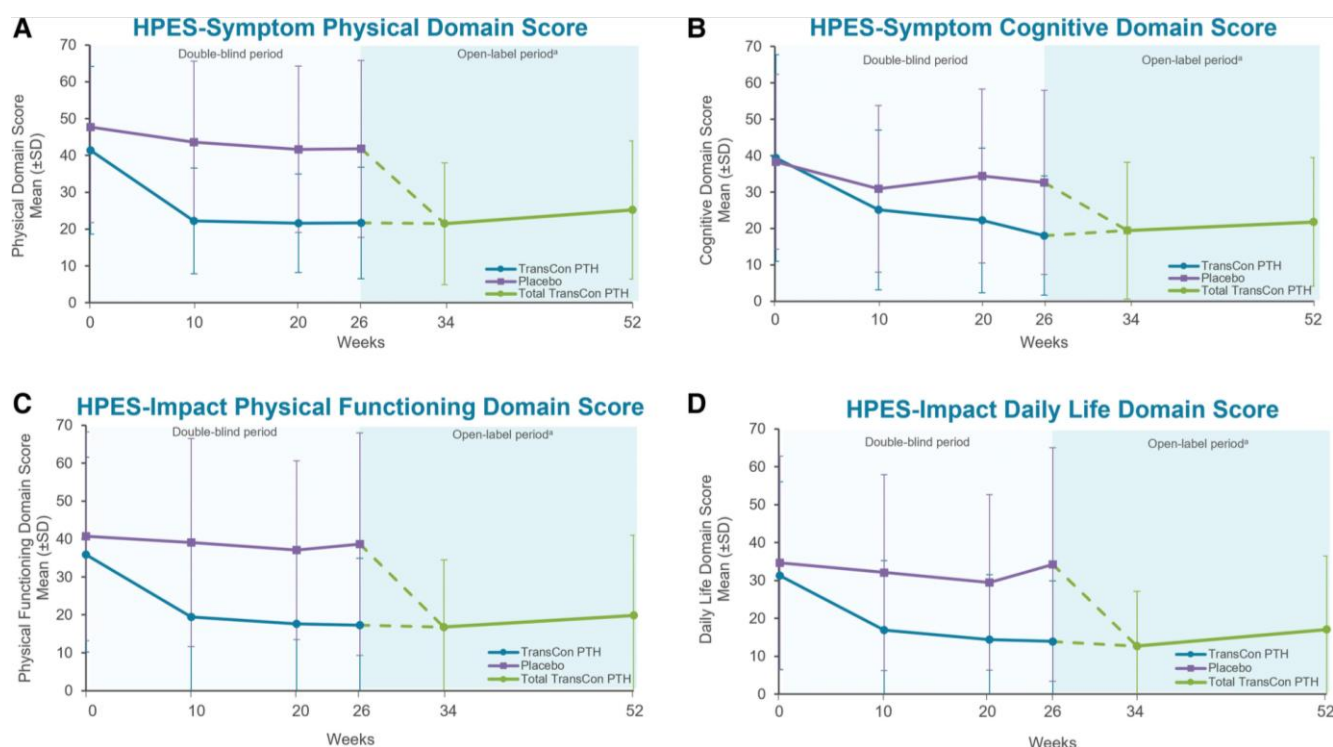
U pacjentów leczonych palopegteryparatydem od początku badania, poprawa w skali HPES obserwowana w pierwszych 26 tygodniach terapii utrzymywała się również w 52. tygodniu leczenia.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe raportowane przez pacjentów – analiza pełnej populacji badania PaTHway – faza otwarta badania (Clarke 2024)

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

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

Autorzy badania wskazują, że w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie palopegteryparatydem w fazie otwartej, wyniki w skali HPES poprawiły się w krótkim czasie po wprowadzeniu terapii palopegteryparatydem, w sposób podobny do poprawy obserwowanej w grupie badanej w fazie zaślepionej badania. Podobne zmiany zaobserwowano także w przypadku oceny w skali SF-36, a poprawa obserwowana u pacjentów otrzymujących palopegteryparatyd od początku badania utrzymywała się w 52. tygodniu leczenia.



Rysunek 2. Punkty końcowe raportowane przez pacjentów – analiza pełnej populacji badania PaTHway – faza otwarta badania (Clarke 2024)

Ocena czynności nerek (analiza *post hoc*)

W badaniu oceniano poziom eGFR oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą eGFR względem wartości początkowej (≥ 5 ml/min/1,73 m²) oraz zmianą ≥ 10 ml/min/1,73 m² w 26. i 52. tygodniu. Powyższe punkty końcowe oceniano także w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR (<60 i ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Analiza ta była przeprowadzona *post hoc*.

W grupie wszystkich chorych leczonych przez 26 tygodni palopegteryparatydem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo raportowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wzrost wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego względem wartości wyjściowej o ≥ 5 ml/min/1,73 m² (NNT=3) i 10 ml/min/1,73 m² (NNT=4). Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na początkową wartość eGFR wykazała istotną różnicę między grupami jedynie dla wzrostu o ≥ 10 ml/min/1,73 m² (NNT=4) w populacji z wyjściowym eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów ze zmianą wartości eGFR w 26. tygodniu terapii – analiza *post hoc* pełnej populacji badania PaTHway (Rejnmark 2024)

Punkt końcowy	Populacja	Palopegteryparatyd [^] n ^{**} /N (%)	Placebo [^] n ^{**} /N (%)	RB [95% CI] ^{**}	Wartość p ^{**}	NNT [95% CI] ^{**}
≥ 5 ml/min/1,73 m ²	ogólna	35/61 (57,4)	5/21 (23,8)	2,41 [1,21; 5,53]	<0,05	3 [2; 12]
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	14/19 (73,7)	1/4 (25)	2,95 [0,97; 16,37]	>0,05	-
	wyjściowy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ²	21/42 (50)	4/17 (23,5)	2,13 [0,97; 5,45]	>0,05	-
≥ 10 ml/min/1,73 m ²	ogólna	26/61 (42,6)	2/21 (9,5)	4,48 [1,40; 16,47]	<0,05	4 [3; 10]
	wyjściowy eGFR<60 ml/min/1,73m ²	9/19 (47,4)	0/4 (0)	Peto OR=6,70 [0,77; 58,15]	>0,05	-
	wyjściowy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ²	17/42 (40,5)	2/17 (11,8)	2,68 [1,65; 4,36]	<0,05	4 [3; 41]

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

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych badania PaTHway, m.in. obejmujące wskaźniki przemian kostnych, szczegółowa ocena czynności nerek czy parametry biochemiczne surowicy i moczu, znajdują się w rozdziale 5.1. (5.1.1. dla skuteczności oraz 5.1.2. dla bezpieczeństwa) AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 2. Uzupełnienia danych klinicznych wnioskodawcy.

Badanie randomizowane PaTH Forward

Ze względu na brak informacji czy i u jakiego odsetka chorych leczenie konwencjonalne było niewystarczające w kontroli choroby odstępiono od prezentacji wyników badania PaTH Forward. Wyniki te znajdują się w rozdziale 5.2. AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 1. Uzupełnienia danych klinicznych wnioskodawcy.

Badania jednoramienne

We wszystkich trzech badaniach jednoramiennych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy palopegteryparatyd wykazywał wysoką skuteczność, prowadząc do szybkiego i trwałego osiągnięcia normokalcemii oraz znacznego ograniczenia lub całkowitego odstawienia terapii konwencjonalnej. W badaniu Graham 2022 nawet 80–100% pacjentów osiągnęło niezależność od terapii konwencjonalnej do 12. miesiąca leczenia, natomiast w PaTHway Japan odsetek ten wyniósł 92% już po 26 tygodniach. W badaniu Siggelkow i wsp. 2025 potwierdzono skuteczność terapii palopegteryparatydem także u pacjentów przestawionych z terapii rhPTH-1-84, z istotną stabilizacją gospodarki wapniowej. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji we wszystkich badaniach był korzystny – zdarzenia/działania niepożądane były częste, lecz głównie łagodne lub umiarkowane i rzadko prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowy opis wyników badań jednoramiennych (niższej wiarygodności) znajdują się w rozdziałach 6. Oraz 14.5. AKL wnioskodawcy.

Opracowania wtórne

Większość uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badań wtórnych raportowała wyniki badań dotyczących innych niż palopegteryparatyd postaci rekombinowanego PTH, z uwagi na ich opublikowanie przed/w roku 2022, w którym pojawiły się pierwsze wyniki badania II fazy dla palopegteryparatydu (wyniki dla badania III fazy w roku 2023). W jednym przeglądzie systematycznym uwzględniono badania oceniające palopegteryparatyd, a wyniki opracowania oparto na badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy (PaTH Forward oraz wstępne wyniki PaTHway).

Szczegółowy opis wyników opracowań wtórnych znajduje się w rozdziale 14.8. AKL wnioskodawcy

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną

W subpopulacji chorych, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca do kontroli choroby, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do analizowanych zdarzeń niepożądanych ogółem (zdarzenia niepożądane: jakiegokolwiek, SAEs, o dowolnym stopniu nasilenia, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu). Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 82% pacjentów z grupy leczonej oraz u wszystkich pacjentów z grupy placebo. Większość zdarzeń niepożądanych było łagodna lub umiarkowana, raportowano jedno zdarzenie o 4. stopniu nasilenia w grupie badanej (zatrzymanie krążenia zakończone zgonem). W grupie leczonej palopegteryparatydem poważne zdarzenie wystąpiło u czterech pacjentów, a w grupie placebo u dwóch. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 43% pacjentów w grupie badanej oraz u 9% w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta w każdej z grup zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania leczenia.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – analiza *post hoc* badania PaTHway w subpopulacji pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną terapią konwencjonalną (raport GVD)

Punkt końcowy		Palopegteryparatyd ^A , N=51 n (%) [*]	Placebo ^A , N=16 n (%) [*]	RR/ Peto OR [95% CI] ^{**}	Wartość p ^{**}
Jakiegokolwiek TEAE		42 (82,4)	16 (100,0)	0,83 [0,71; 1,09]	>0,05
SAEs		4 (7,8)	2 (12,5)	0,63 [0,15; 2,82]	>0,05
Stopień nasilenia	1.	22 (43,1)	9 (56,3)	0,77 [0,47; 1,39]	>0,05
	2.	19 (37,3)	7 (43,8)	0,85 [0,47; 1,74]	>0,05
	3.	0	0	-	-

	4.	1 (2,0)	0	Peto OR=3,72 [0,04; 368,99]	>0,05
TEAE związane z leczeniem		22 (43,1)	6 (9,0)	1,15 [0,62; 2,47]	>0,05
SAEs związane z leczeniem		0	0	-	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia^^		1 (2,0)	1 (6,3)	0,31 [0,03; 2,95]	>0,05
TEAE prowadzące do zgonu^^		1 (2,0)	0	Peto OR=3,72 [0,04; 368,99]	>0,05

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

Wyniki dot. prawidłowego wydalania wapnia w moczu znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 82.

Wyniki dla pełnej populacji badania PaTHway

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 82% pacjentów leczonych palopegteryparatydem w porównaniu ze 100% uczestników stosujących placebo, różnica nie była IS. Większość odnotowanych TEAE w obu grupach była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

Pięciu uczestników (8,2%) w grupie leczonej (w porównaniu do trzech w grupie placebo) zgłosiło SAEs, z których jedno uznano za związane z leczeniem. U tego uczestnika wystąpiła hiperkalcemia w związku z niezamierzonym odstępstwem od algorytmu dawkowania, co wymagało hospitalizacji oraz przewidzianego protokołem przerwania leczenia. Zdarzenie ustąpiło po zastosowaniu leczenia wspomagającego, a leczenie badane wznowiono bez incydentów.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperkalcemią lub hipokalcemią prowadzące do pilnej wizyty lekarskiej/interwencji pogotowia lub hospitalizacji raportowano u czterech pacjentów w grupie palopegteryparatydu oraz dwóch w grupie placebo.

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

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie palopegteryparatydu należały reakcje w miejscu podania (31,1%), ból głowy (21%) i parestezje (18%), żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania leczenia (w grupie badanej wystąpił jeden przypadek zgonu będący wynikiem zatrzymania krążenia). Natomiast leczenie ze względu na zdarzenie niepożądane przerwano u dwóch pacjentów w grupie placebo.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Khan 2023)

Punkt końcowy		Palopegteryparatyd^, N=61 n (%)^*	Placebo^, N=21 n (%)^*	RR/ Peto OR [95% CI]^**	Wartość p^**	NNT [95% CI]^**
Jakiegokolwiek TEAE		50 (82)	21 (100)	0,82 [0,72; 1,02]	>0,05	-
Poważne TEAE		5 (8)	3 (14)	0,57 [0,17; 2,08]	>0,05	-
Stopień nasilenia	1.	27 (44)	11 (52)	0,85 [0,54; 1,46]	>0,05	-
	2.	21 (34)	9 (43)	0,80 [0,46; 1,53]	>0,05	-
	3.	1 (2)	1 (5)	0,34 [0,04; 3,25]	>0,05	-
	4.	1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
TEAE związane z leczeniem		30 (49)	8 (38)	1,29 [0,76; 2,47]	>0,05	-
SEAs związane z leczeniem		1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
TEAE związane z hiperkalcemią lub hipokalcemią prowadzące do pilnej wizyty lekarskiej/interwencji pogotowia lub hospitalizacji		4 (7)	2 (10)	0,69 [0,16; 3,11]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia^^		1 (2)	2 (10)	0,17 [0,02; 1,28]	>0,05	-

TEAE prowadzące do zgonu ^{^^}	1 (2)	0	Peto OR=3,84 [0,04; 341,96]	>0,05	-
TEAE raportowane u ≥5% pacjentów					
Reakcja w miejscu podania	19 (31)	0	Peto OR=5,63 [1,75; 18,11]	<0,05	NNH=3 [2; 6]
Ból głowy	13 (21)	2 (10)	2,24 [0,66; 8,58]	>0,05	-
Hipokalcemia	6 (10)	9 (43)	0,23 [0,10; 0,56]	<0,05	NNT=4 [2; 9]
Zmęczenie	9 (15)	5 (24)	0,62 [0,25; 1,64]	>0,05	-
Parestezje	11 (18)	3 (14)	1,26 [0,44; 4,01]	>0,05	-
Skurcze mięśni	7 (12)	3 (14)	0,80 [0,26; 2,72]	>0,05	-
Nudności	7 (12)	2 (10)	1,20 [0,32; 4,94]	>0,05	-
Ból stawów	6 (10)	2 (10)	1,03 [0,27; 4,33]	>0,05	-
Biegunka	6 (10)	1 (5)	2,07 [0,36; 12,84]	>0,05	-
Hiperkalcemia	6 (10)	0	Peto OR=4,19 [0,63; 27,81]	>0,05	-
Zaparcia	4 (7)	1 (5)	1,38 [0,23; 9,01]	>0,05	-
Bezsenność	4 (7)	1 (5)	1,38 [0,23; 9,01]	>0,05	-

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

W grupie pacjentów leczonej palopegteryparatydem w porównaniu z grupą placebo istotnie statystycznie więcej pacjentów miało prawidłowy poziom wapnia w surowicy krwi dniach 2-90 (NNT=4) i w ostatnim dniu fazy zamaskowanej (NNT=4). Jednocześnie istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczyło w tych punktach czasowych hipokalcemii (NNT=3) i (NNT=4) niż chorzy otrzymujący placebo.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – przekroczenia stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin^{^^} – analiza pełnej populacji badania PaTHway (Khan 2023)

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

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

Wyniki dot. prawidłowego wydalania wapnia w moczu oraz wyniki dla poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko leкови znajdując się w AKL wnioskodawcy na str. 85.

Faza otwarta badania

W 52. tygodniu Profil bezpieczeństwa terapii był zbliżony do raportowanego w grupie badanej w trakcie fazy zaślepionej. Ogółem zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia zgłosiło 72 (90%) uczestników leczonych palopegteryparatydem, a poważne zdarzenia zgłosiło ośmiu uczestników. Większość zdarzeń było łagodne (34%) lub umiarkowane (46%), a żadne z nich nie doprowadziło do przerwania leczenia ani wycofania się z badania w okresie OLE. Spośród 80 uczestników zdarzenia zgłoszone przez 42 uczestników (53%) oraz SAEs zgłoszone przez 2 uczestników (3%) uznano za związane z leczeniem. TEAEs związane z leczeniem, zgłoszone przez $\geq 5\%$ uczestników, obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia ($n = 21$, 26%), hiperkalcemię ($n = 11$, 14%), nudności ($n = 7$, 9%), ból głowy ($n = 6$, 8%) oraz hipokalcemię ($n = 4$, 5%).

Hiperkalcemia raportowana była wyłącznie w pierwszych 90. dniach od rozpoczęcia leczenia, w trakcie fazy dostosowywania dawki leku. Oba ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były spowodowane hiperkalcemią i wystąpiły w wyniku niezamierzonych odchyień od algorytmu dostosowywania dawki (zdarzenia ustąpiły po zastosowaniu terapii wspomagającej, po czym wznowiono badane leczenie).

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia – faza otwarta badania PaTHway, 52. tydzień badania (Rejnmark 2024, Clarke 2024)

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

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

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie 104 tygodni badania miała charakter łagodny do umiarkowanego, nie raportowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. W 156. tygodniu terapii nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii. Wyniki dot. prawidłowego wydalania wapnia w moczu oraz wyniki dla poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi w fazie otwartej badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 88.

Szczegółowe wyniki analizy profilu bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA)

Porównywane interwencje

Stosowanie produktu leczniczego Yorvipath (palopegteryparatyd) dodanego do terapii konwencjonalnej porównano ze stosowaniem samej terapii konwencjonalnej (ang. standard of care, SoC), określonej jako podawanie węglanu wapnia i aktywnej pochodnej witaminy D

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z niedoczynnością przytarczyc (ang. hypoparathyroidism, hypoPT), u których kontrola choroby za pomocą SoC jest niewystarczająca, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (uPL)

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólna – NFZ i pacjenta (jako jeden ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości)

Horyzont czasowy

Dożywotni ([redacted] lat)

Model

Wnioskodawca przedstawił trzystanowy model wykonany w programie Microsoft Excel, przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Wykorzystano model opierający się na założeniach i danych wejściowych z Wielkiej Brytanii. Model dostosowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych oraz założeń modelowania i raportowania wyników.

W modelu wyróżniono następujące stany:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

Głównymi źródłami danych, na których oparto modelowanie, było badanie PaTHway oraz

. Dane z nich pochodzące przypisano do uwzględnionych w modelu stanów zdrowia za pomocą definicji uwzględniających dostępne w obydwu źródłach informacje:

- 1) Dla badania PaTHway – stan NAC: spełnianie któregokolwiek z następujących kryteriów (pacjenci niespełniający poniższych kryteriów byli klasyfikowani jako znajdujący się w stanie AC):
 - wysokie dawki SoC:
 - aktywna witamina D: kalcytriol $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{dobę}$, alfacalcydol $\geq 2,0$ $\mu\text{g}/\text{dobę}$,
 - wapń: ≥ 2000 $\text{mg}/\text{dobę}$;
 - ciężkie objawy i/lub korzystanie z opieki zdrowotnej:
 - wizyty na izbie przyjęć lub w trybie pilnym związane z hypoPT w ciągu 6 miesięcy,
 - hospitalizacje związane z hypoPT w ciągu 6 miesięcy;
 - niska jakość życia (wynik SF-36 Physical Functioning < 40);
 - niewydolność nerek i/lub powikłania nerkowe w wywiadzie:
 - udokumentowana niewydolność nerek,
 - kamica nerkowa w wywiadzie,
 - eGFR < 60 $\text{mL}/\text{min}/1,73$ m^2 .
- 2) Dla analizy CPRD:
 - stan AC: ≤ 5 wizyt/porad ambulatoryjnych i < 1 hospitalizacja w ciągu roku (z dowolnej przyczyny),
 - stan NAC: > 5 wizyt/porad ambulatoryjnych i ≥ 1 hospitalizacja w ciągu roku (z dowolnej przyczyny).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji uwzględnionej w analizie przyjęto zgodnie z danymi z badania PaTHway. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka populacji uwzględnionej w analizie wnioskodawcy [źródło: badanie PaTHway]

Parametr	Wartość
Wiek (lata)	48,56
Odsetek mężczyzn	22%

Skuteczność kliniczna

Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości

Wariant analizy	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	
	Yorvipath+SoC	SoC

Ryzyko powikłań

Częstość występowania powikłań określono w modelu na podstawie danych dla populacji generalnej, dopasowanej do pacjentów z przewlekłą hypoPT otrzymujących leczenie SoC, pochodzących z nieopublikowanej analizy danych z brytyjskiej praktyki klinicznej z bazy Clinical Practice Research Datalink (analiza CPRD). Przyjęte wartości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Bazowe wskaźniki występowania powikłań w cyklu w zależności od wieku [źródło: analiza CPRD (dane nieopublikowane)]

Powikłanie / Grupa wieku	18-29	29-39	39-49	49-59	59-69	69-79	≥79
Powikłania neurologiczne (napad drgawkowy)							
Zaćma							
Choroba sercowo-naczyniowa							
Przewlekła choroba nerek							
Złamanie kości							
Zakażenie układu moczowego							
Infekcja górnych dróg oddechowych							
Infekcja dolnych dróg oddechowych							
Kamica nerkowa							
Nefrokalcynoza							

Tabela 25. Współczynniki ryzyka (HR) występowania powikłań w zależności od stanu zdrowia [źródło: analiza CPRD (dane nieopublikowane)]

Powikłanie / Stan zdrowia w modelu	AC	NAC
Powikłania neurologiczne (napad drgawkowy)		
Zaćma		
Choroba sercowo-naczyniowa		
Przewlekła choroba nerek		
Złamanie kości		
Zakażenie układu moczowego		
Infekcja górnych dróg oddechowych		
Infekcja dolnych dróg oddechowych		

Powikłanie / Stan zdrowia w modelu	AC	NAC
Kamica nerkowa		
Nefrokalcynoza		

W analizie wrażliwości testowano przyjęcie alternatywnych wskaźników występowania choroby sercowo-naczyniowej, przewlekłej choroby nerek, zakażenia układu moczowego oraz infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, pochodzących z literatury.

Przerwanie leczenia

W analizie przyjęto odsetek pacjentów przerywających terapię lekiem Yorvipath na podstawie danych z badania PaTHway [redacted]. W przypadku SoC założono stosowanie terapii przez całe życie pacjenta.

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs)

W modelu uwzględniono jako AEs objawową hiperkalcemię oraz objawową hipokalcemię. Wskaźniki występowania zdarzeń w cyklu dla obydwu ramion leczenia przyjęto na podstawie danych z badania PaTHway. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych w cyklu przyjęte w modelu [źródło: badanie PaTHway]

Zdarzenie niepożądane	Yorvipath+SoC	SoC
Objawowa hiperkalcemia		
Objawowa hipokalcemia		

Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu określono w modelu na podstawie danych GUS za 2025 r. dla polskiej populacji ogólnej, z uwzględnieniem korekty o stan zdrowia na podstawie danych z analizy CPRD. Przyjęte współczynniki ryzyka zgonu dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Współczynnik ryzyka (HR) wystąpienia zgonu u pacjentów z hypoPT w zależności od stanu zdrowia [źródło: analiza CPRD (dane nieopublikowane)]

Stan zdrowia w modelu	AC	NAC
HR wystąpienia zgonu (względem populacji ogólnej)		

W analizie podstawowej nie uwzględniono dodatkowego wpływu wystąpienia powikłań na ryzyko zgonu.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie danych z badania PaTHway. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia przyjęte w modelu [źródło: badanie PaTHway]

Stan zdrowia w modelu	AC	NAC
Wartość użyteczności stanu zdrowia		

Wartości utraty użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych powikłań przyjęto na podstawie danych literaturowych. Przyjęto długość trwania obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia powikłania wynoszącą 1 cykl. Wartości utraty użyteczności przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wartości utraty użyteczności związane z wystąpieniem powikłań przyjęte w modelu wnioskodawcy

Powikłanie	Obniżenie użyteczności
Powikłania neurologiczne (napad drgawkowy)	
Zaćma	
Choroba sercowo-naczyniowa	
Przewlekła choroba nerek	
Złamanie kości	
Zakażenie układu moczowego	
Infekcja górnych dróg oddechowych	
Infekcja dolnych dróg oddechowych	
Kamica nerkowa	

Powikłanie	Obniżenie użyteczności
Nefrokalcynoza	

Utratę użyteczności z powodu wystąpienia AEs przyjęto w modelu w wysokości

Uwzględniono wpływ wieku pacjenta na wartość użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Golicki 2021.

Dawkowanie leków

Dawkowanie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie ChPL oraz danych z badania PaTHway. Przyjęto stosowanie leku Yorvipath przez okresu leczenia.

Dawkowanie leków SoC przyjęto zgodnie z danymi z badania PaTHway. Dawkowanie węglanu wapnia przyjęto w ramieniu SoC w wysokości 1 847 mg/d, a w ramieniu Yorvipath+SoC w wysokości 284 mg/d. Dawkowanie pochodnej witaminy D przyjęto dla obydwu ramion leczenia w takiej samej wysokości, wynoszącej dla alfacalcidolu 0,618 µg/d, a dla kalcytriolu – połowę wysokości dawki dla alfacalcidolu.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt leku wnioskowanego i pozostałych leków,
- Koszt wydawania i monitorowania leczenia,
- Koszt opieki standardowej dla uwzględnionych stanów zdrowia,
- Koszt powikłań i opieki końca życia,
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.6. „Ocena kosztów” analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Yorvipath +SoC	SoC
Efekt [QALY]	9,522	7,688
Efekt inkrementalny [QALY]	1,834	
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
- w tym: koszt Yorvipath [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>	2 422 518	
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
- w tym: koszt Yorvipath [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Yorvipath dodanego do SoC w miejsce samej SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł w wariancie z uwzględnieniem RSS, a w wariancie bez uwzględnienia RSS – 2 422 518 PLN/QALY. W obydwu przypadkach wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę w wariancie bez uwzględnienia RSS wartość progowa ceny zbytu netto (CZN) leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED]

[REDACTED]. Obliczona w modelu wnioskodawcy przez analityków Agencji wartość progowa CZN w wariancie z uwzględnieniem RSS [REDACTED].

W obydwu wariantach oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej CZN.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną częściowo refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis, DSA)

[REDACTED] Zmianę wnioskowania z analizy odnotowano tylko w scenariuszu zakładającym brak kosztów leczenia (w tym brak kosztów leku Yorvipath).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis, PSA)

W ramach PSA przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykonano 1000 symulacji. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki PSA wnioskodawcy przedstawiono na rysunkach poniżej.

³ 244 821 PLN/QALY



Rysunek 4. Wyniki PSA wnioskodawcy – wariant bez uwzględnienia RSS [źródło: AE wnioskodawcy]



Rysunek 5. Wyniki PSA wnioskodawcy – wariant z uwzględnieniem RSS [źródło: AE wnioskodawcy]

Zgodnie z wynikami PSA wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (244 821 PLN/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii wnioskowanej względem komparatora [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz komentarz dotyczący wyboru komparatora w rozdziale 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytocznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- Znaczna część wykorzystanych w modelu danych wejściowych pochodziła z nieopublikowanej analizy *post hoc* (dane dotyczące subpopulacji pacjentów z badania PaTHway z chorobą niewystarczająco kontrolowaną za pomocą SoC) oraz z drugiego nieopublikowanego źródła (analiza CPRD), co stanowi ograniczenie przedstawionej analizy.
- Analiza oparta została częściowo na danych pochodzących z Wielkiej Brytanii (dane z analizy CPRD, taryfy użyteczności), o nieznanym przełożeniu na warunki polskie.
- Największy wpływ na wzrost ICUR w analizie wrażliwości stwierdzono w przypadku scenariusza dotyczącego [REDACTED], co wskazuje na znaczenie oceny odpowiedzi na leczenie, która nie jest uwzględniona w zapisach kryteriów wyłączenia dostarczonego Agencji uPL (patrz rozdział 7. „Uwagi do zapisu programu lekowego” niniejszej AWA).

Walidacja modelu

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono z uwagi na niezidentyfikowanie informacji dotyczących pacjentów z populacji wnioskowanej z Polski.

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej z wynikiem pozytywnym. W wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przeprowadzonego w ramach walidacji konwergencji odnaleziono ocenę analizy ekonomicznej wykonaną przez australijską agencję PBAC. Zgodnie z wynikami ocenianej analizy stosowanie technologii wnioskowanej względem stosowania samej SoC wiązało się z dodatkowym kosztem i z wyższym efektem klinicznym (+1,97 QALY), zbliżonym do wyników analizy wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

2 lata

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel, umieszczony w jednym pliku razem z modelem ekonomicznym.

Uwzględniono następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – brak finansowania leku Yorvipath (palopegteryparatyd) ze środków publicznych,
- Scenariusz nowy – refundacja leku wnioskowanego w ramach uzgodnionego programu lekowego (uPL), w nowej grupie limitowej.

Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS, dla trzech wariantów liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego, oraz dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Przyjęto równomierne włączanie pacjentów dla obydwu lat horyzontu czasowego analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność (oraz warianty minimalny i maksymalny) populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przyjęto na podstawie opracowania analitycznego AOTMiT „Yorvipath (palopegteryparatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc” (nr WS.425.22.2023).

Przyjętą liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli „Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji” w rozdziale 6.2.1 niniejszej AWA.

Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli „Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji” w rozdziale 6.2.1 niniejszej AWA. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia liczby pacjentów w II roku analizy na podstawie opracowania AOTMiT nr WS.425.22.2023.

Udziały w rynku

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii u 100% pacjentów z populacji docelowej.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono założenia i dane wejściowe w zakresie kosztów jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” niniejszej AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci, u których możliwe byłoby rozpoczęcie terapii lekiem Yorvipath)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający w danym roku terapię lekiem Yorvipath)		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty podawania i monitorowania leczenia				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty podawania i monitorowania leczenia				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty podawania i monitorowania leczenia				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	<u>18,82</u>	<u>41,61</u>		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wybrane wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i maksymalny (wybrane wyniki)

Wariant	bez RSS / z RSS	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne inkrementalne [mln PLN]		
Prawdopodobny	18,82 /	41,61 /
Minimalny		
Maksymalny		

Wariant	bez RSS / z RSS	
	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]		
Prawdopodobny		
Minimalny		
Maksymalny		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. „Ocena analizy wpływu na budżet” niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. „Ocena analizy wpływu na budżet” niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego oraz dla scenariuszy analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Najistotniejszym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej. W wykorzystanym w analizie opracowaniu AOTMiT nr WS.425.22.2023 wskazano, iż przedstawione w nim oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością ze względu na brak szczegółowych danych oraz przyjęte założenia. Według danych pozyskanych w toku prac nad niniejszą AWA ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (data dostępu: 01.09.2026 r.), liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E20.0, E20.8, E20.9 lub E89.2 w latach 2022-2025 wynosiła kolejno: 1 534, 1 681, 1 754 i 1 831, zaś liczba nowych rozpoznań wg powyższych kodów ICD-10 w tych latach to kolejno: 815, 858, 889 i 880. Te wartości nie

uwzględniają jednak warunku dotyczącego nieskuteczności leczenia konwencjonalnego, zawartego w kryteriach kwalifikacji do uPL. Zgodnie z otrzymaną przez AOTMiT opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca u 10-15% pacjentów. Uwzględnienie tego odsetka łącznie z pozyskanymi danymi epidemiologicznymi wskazuje na możliwość nawet kilkukrotnego niedoszacowania liczebności populacji docelowej. Natomiast wskazana przez eksperta w otrzymanej opinii przewidywana liczba pacjentów stosujących lek Yorvipath po objęciu refundacją jest spójna z oszacowaniami wnioskodawcy – w pierwszym roku: 75 (50-100) pacjentów, liczba nowych przypadków rocznie: od 5 do 15.

Dodatkowo, ze względu na wykorzystanie danych kosztowych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, zastosowanie mają ograniczenia zidentyfikowane dla tej analizy (patrz rozdział 5.3.1. „Ocena analizy ekonomicznej” niniejszej AWA).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi Agencji:

- 1) Nieprecyzyjne lub niejednoznaczne sformułowania w treści programu lekowego:
 - a) Jedno z „Ogólnych kryteriów kwalifikacji”: „stosowanie terapii konwencjonalnej [...] uznane zostało za **nieskuteczne** i udokumentowane w historii choroby” – nie zdefiniowano pojęcia braku skuteczności;
 - b) Jedno z „Kryteriów szczegółowych kwalifikacji”: „**znacząco obniżona** jakość życia w ocenie lekarza (na podstawie ogólnie dostępnego kwestionariusza lub kwestionariusza dotyczącego pacjentów z niedoczynnością przysadczycy) – jeśli współwystępuje z co najmniej jednym innym kryterium szczegółowym” – zdefiniowano znaczącego obniżenia jakości życia;
 - c) Jedno z „Kryteriów wyłączenia z programu”: „**istotne pogorszenie** jakości życia na skutek stosowania leku” – nie zdefiniowano istotnego pogorszenia jakości życia;
- 2) Kryterium wykluczenia z programu nie obejmuje aspektu braku skuteczności leczenia

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania palopegteryparatydu we wskazaniu leczenie pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *palopegteriparatide* i *yorvipath*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne: francuska HAS, niemiecka G-Ba oraz kanadyjska CDA-AMC (projekt) i dwie rekomendacje negatywne: australijska PBAC i brytyjska NICE (projekt). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zaspokojenia istotnej potrzeby klinicznej oraz wystarczające obserwowane korzyści kliniczne (mimo niepełnej pewności co do wartości klinicznej leku).

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność modelu ekonomicznego, niepewne dowody kliniczne i ekonomiczne oraz wysoki koszt leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Yorvipath

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Marzec 2025 Lipiec 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby przy zastosowaniu standardowej terapii (aktywną witaminą D oraz suplementami wapnia)	Rekomendacja negatywna 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 [PBAC 2025a] W lipcu 2025 roku agencja podtrzymała tę decyzję [PBAC 2025b]
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) 2026	Leczenie przewlekłej niedoczynności przytarczyc u osób dorosłych	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 wydalanie wapnia z moczem).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		5. Nietolerancja lub konieczność stosowania wysokich dawek leczenia standardowego, tj.: - o wapń > 2000 mg/dobę lub - o aktywna witamina D > 2 µg/dobę.
Haute Autorité de Santé (HAS) Wrzesień 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których konieczna jest terapia zastępcza parathormonem i u których nie uzyskano optymalnej kontroli choroby za pomocą leczenia witaminą D i preparatami wapnia	Pozytywna rekomendacja 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.
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) Czerwiec 2024	Dorosli pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których można zastosować terapię zastępczą parathormonem	Pozytywna rekomendacja G-Ba rekomenduje finansowanie palopegteryparatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc. Podkreślono jednak, że dodatkowa korzyść ocenianej interwencji nie została udowodniona.
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Lipiec 2026	Leczenie przewlekłej niedoczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów	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. Ze względu na brak efektywności kosztowej, producent zaproponował zawężenie populacji do pacjentów: - z niedostatecznie kontrolowaną chorobą oraz - 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.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (dotyczy wszystkich wnioskowanych opakowań)

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	-	-	-
Belgia	NIE	-	-	-	-
Bułgaria	NIE	-	-	-	-
Chorwacja	TAK	NIE	-	-	-
Cypr	TAK	NIE	-	-	-
Czechy	TAK	NIE	-	-	-
Dania	NIE	-	-	-	-
Estonia	NIE	-	-	-	-
Finlandia	NIE	-	-	-	-
Francja	TAK	NIE	-	-	-
Grecja	TAK	NIE	-	-	-
Hiszpania	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	NIE	-	-	-	-
Irlandia	NIE	-	-	-	-
Islandia	NIE	-	-	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-	-
Luksemburg	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	TAK	NIE	-	-	-
Malta	TAK	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	NIE	-	-	-	-
Portugalia	NIE	-	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-	-
Słowenia	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	NIE	-	-	-	-
Szwecja	NIE	-	-	-	-
Węgry	TAK	NIE	-	-	-
Włochy	NIE	-	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Yorvipath jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2026.
Analiza kliniczna	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem (PTH) wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Kraków, styczeń 2026
Analiza ekonomiczna	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza ekonomiczna. Kraków, lipiec 2026
Analiza wpływu na budżet	Yorvipath® (palopegteryparatyd) jako terapia zastępcza parathormonem wskazana do leczenia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, u których kontrola choroby za pomocą terapii konwencjonalnej jest niewystarczająca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, lipiec 2026

Badania pierwotne i wtórne

Clarke 2024	Clarke B, Khan AA, Rubin M.R i wsp. Log-term Efficacy And Safety Of Transcon PTH In Adults With Hypoparathyroidism: 52-week Results From The Open-label Extension Of The Phase 3 Pathway Trial. J Endocr Soc. 2023; 7 Suppl 1:A303-A304. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae693
Graham 2022	Graham T, Shoback DM, Abbott L, Lubitz S, Edelson G, Haider A, Ing SW, Rothman MS, Cusano NE, Zhao C, Ukena J, Schneider M, Sibley CT, Rubin MR. Early U.S. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Palopegteriparatide Treatment for Patients With Hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2025 Dec;31(12):1568-1575. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.08.008
Kamienicky 2024	Kamenicky P, Schwarz P, Rejnmark L i wsp. Sustained improvement in renal function with palopegteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway trial. Annales d'endocrinologie. 2024; 85(5):412-413. https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.08.166
Khan 2022 (PaTH Forward)	Khan AA, Rejnmark L, Rubin M i wsp. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(1):e372-e385. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577
Khan 2023 (główna publikacja badania PaTHway)	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. DOI: 10.1002/jbmr.4726
PaTHway Japan	Ashida K, Nomura M, Makita N i wsp. Palopegteriparatide in Japanese adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Japan trial. Endocr J. 2025 Nov 18. doi: 10.1507/endocrj.EJ25-0376.
Raport GVD	Global Value Dossier. Palopegteriparatide. 2024. Materiały niepublikowane dostarczone przez wnioskodawcę
Rejnmark 2024	Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA i wsp. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. Adv Ther. 2024; 41(6):2500-2518. https://doi.org/10.1007/s12325-024-02843-8
Siggelkow 2025	Siggelkow H, Peschke KA, Tsourdi E, Hofbauer LC, Berr CM, Hahner S, Lottspeich C, Schmidmaier R, Blaschke M. Switch From rhPTH1-84 to TransCon PTH With Individual Dose Adjustment in Adult Hypoparathyroidism-4-Week Results. J Endocr Soc. 2025;9(9):bvaf113. https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf113

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2026	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0903_Yorvipath_Draft_Recommendation.pdf [dostęp: 14.07.2026]
ESE 2025	Bollerslev J, Buch O i in. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. European Journal of Endocrinology, 2025, 193, G83–G112. https://doi.org/10.1093/ajendo/lvaf222
G-Ba 2024	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6660/2024-06-20-AM-RL-XII_Palopegteriparatid_D-1010_BAnz.pdf [dostęp: 03.09.2026]
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3545560/fr/yorvipath-palopegteriparatide-hypoparathyroidie-chronique [dostęp: 14.07.2026]
Khan 2025	Khan AA, Dalal AS i in. Best practice recommendations for the diagnosis and management of hypoparathyroidism. Metabolism 171 (2025) 156335, https://doi.org/10.1016/j.metabol.2025.156335
NICE 2026	https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11454/documents/consultation-document-3 [dostęp: 03.09.2026]
PBAC 2025a	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-03/pbac-web-outcomes-03-2025.pdf [dostęp: 14.07.2026]
PBAC 2025b	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/palopegteriparatide-psd-july-2025 [dostęp: 14.07.2026]

PTE 2026 Misiowski W i in. Treatment of hypoparathyroidism (HypoPT): Position Statement of the Expert Group for Polish Society of Endocrinology — update 2025. Endokrynol. Pol. 2026; 77 (1): 1–4. doi: 10.5603/ep.110591

Pozostałe publikacje

ChPL Yorvipath Charakterystyka Produktu Leczniczego Yorvipath (06.2025)

Misiowski 2023 Misiowski W, Dedecjus M i in. Postępowanie w niedoczynności przytarczyc. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Tłumaczenie „Management of hypoparathyroidism: a position statement of the Expert Group of the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol. Pol. 2023; 74 (5): doi: 10.5603/ep.96950”.

WS.425.22.2023 YORVIPATH (palopegteryparatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Nr: WS.425.22.2023, Data ukończenia: 23.02.2024 r.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2022%202023%20TLI%20Yorvipath%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 02.09.2026]