

Liečivo palopegteriparatid (Yorvipath) na liečbu dospelých pacientov s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú kontrolu konvenčnou liečbou.

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

39235, 39236, 39237

ATC skupina:

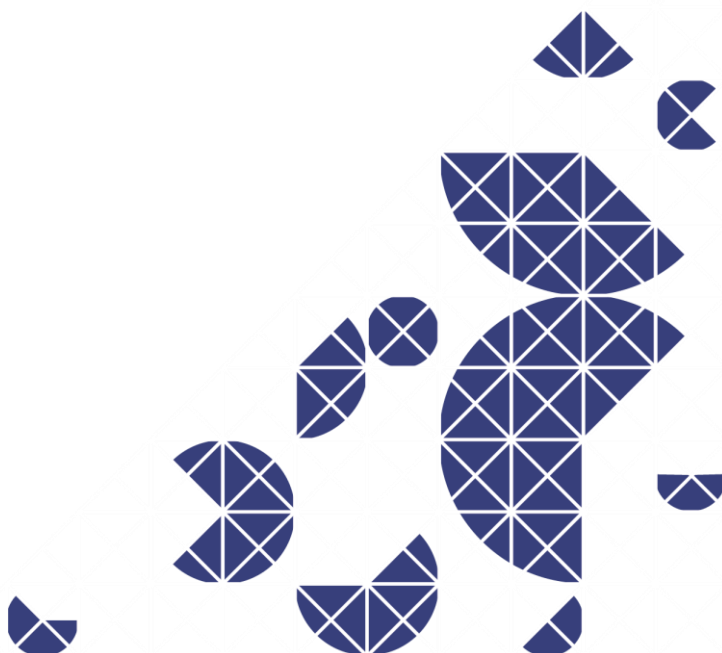
H05AA05

ŠÚKL kód:

5073E, 5074E, 5075E

Publikované dňa:

23.06.2026

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Yorvipath v indikácii pre dospelých pacientov s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú odpoveď konvenčnou liečbou. **Liek Yorvipath nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinickú účinnosť z dôvodu závažných limitácií vo validite predložených priamych porovnaní. Nákladovú efektívnosť preto nie je možné vyhodnotiť.**
- Podľa § 7 ods. 1 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z. je kritériom kategorizácie účinnosť liečiva potvrdená klinickými skúškami realizovanými na princípoch medicíny založenej na dôkazoch pri záchrane života, vyličení choroby, zmiernení príznakov choroby, zabránení vzniku závažných zdravotných komplikácií, zabránení zhoršenia závažnosti choroby alebo jej prechodu do chronického štádia a účinnej profylaxii proti chorobe. Podľa § 7 ods. 1 písm. f) šiesty bod zákona č. 363/2011 Z. z. je kritériom kategorizácie porovnanie liečiva a lieku s inými dostupnými možnosťami liečby z hľadiska liečebného prínosu liečiva. Podľa § 1 ods. 1 písm. b) a písm. j) vyhlášky Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z., farmakoekonomický rozbor lieku musí obsahovať klinický prínos liečby liekom preukázaný významným upravením merateľných parametrov, ktoré majú vzťah k patogenéze choroby a výsledky klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch preukazujúce účinnosť a bezpečnosť lieku; vyžadujú sa najmä výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickej praxe plne alebo čiastočne nahradené a sú podkladom pre farmakoekonomický rozbor.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hypoparatyreóza (hypoPT) je zriedkavé ochorenie charakterizované hypokalciémiou a hyperfosfatémiou v dôsledku chýbajúcej alebo nedostatočnej sekrécie paratyroidného hormónu, ktoré vyžaduje celoživotnú liečbu. Z hľadiska etiológie vzniká hypoPT najčastejšie v dôsledku poškodenia alebo odstránenia prítitných teliesok počas chirurgických výkonov v oblasti krku, predovšetkým po tyreoidektómii. Menej často je podmienená autoimunitnými procesmi alebo genetickými faktormi. K zriedkavým príčinám patria infiltratívne ochorenia či vrodené poruchy vývoja prítitných teliesok. HypoPT môže byť spojená so širokou škálou klinických prejavov, od miernych symptómov (svalové kŕče, únava, mravčenie a iné) v prípade miernej hypokalciémie až po život ohrozujúce záchvaty, refraktérne srdcové zlyhanie alebo laryngospazmus v prípade ťažkej formy. Chronická hypoPT je spojená so zvýšeným výskytom renálnych komplikácií a zhoršením kvality života, ktorú potvrdil aj oslovený odborník. Prognóza ochorenia je pri adekvátnej liečbe vo všeobecnosti stabilná, avšak dlhodobé riziko komplikácií a znížená kvalita života pretrvávajú najmä u pacientov s nedostatočnou kontrolou ochorenia. V súčasnosti sú pacienti na Slovensku liečení suplementami vitamínu D a vápnika, avšak pre pacientov s nedostatočne kontrolovaným ochorením nie je dostupná žiadna iná terapeutická možnosť.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PAL** = palopepteriparatid
Liek Yorvipath má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).
- Komparátorom je režim:
 - **Režim štandardnej liečby (SoC, z angl. Standard of Care)**, ktorý zahŕňa suplementy vitamínu D a vápnika

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Prínos PAL voči SoC nepovažujeme za preukázaný vzhľadom na významné limitácie vo validite predloženej štúdie PATHway a jej nízku metodologickú kvalitu. Štúdia PATHway je dvojito zaslepená štúdia fázy III, ktorá porovnávala liečbu intervenciou PAL s SoC voči komparátoru placebo (PBO) s SoC u populácie dospelých

pacientov s chronickou hypoparatyreózou. **V dizajne klinickej štúdie PATHway sme identifikovali závažné pochybenia, ktoré výrazne znižujú validitu klinického dôkazu. Kvalita dôkazu o účinnosti PAL v porovnaní s placebom je preto veľmi nízka a vzhľadom na rozsah metodologických neistôt nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť závery o klinickom prínose alebo podobnosti PAL voči komparátoru.**

- V klinickej štúdii PATHway viedlo pridanie PAL k SoC v porovnaní s pridaním PBO k SoC k štatisticky významnému zlepšeniu surogátneho primárneho ukazovateľa kompozitná odpoveď. Kompozitnú odpoveď na liečbu (nezávislosť od SoC, udržanie normokalcémie a absencia zvýšenia dávky podávaného liečiva počas posledných 4 týždňov pred 26. týždňom) v 26. týždni dosiahlo 79 % (48/61) pacientov v ramene PAL v porovnaní s 5 % (1/21) v ramene placebo, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel ($p < 0,0001$). **Celkový dizajn navrhnutého primárneho ukazovateľa je problematický z hľadiska možného nadhodnotenia účinku intervencie, nakoľko dosiahnutie čiastočnej odpovede pri nezávislosti od SoC nemuselo byť pre pacientov liečených PBO klinicky dosiahnuteľné, čo môže viesť k neobjektívnemu porovnaniu voči kontrolnému ramenu a predstavuje významný zdroj neistoty.**
- Pridanie PAL k SoC v štúdii PATHway viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu v porovnaní s pridaním PBO k SoC kľúčových doménach sekundárneho ukazovateľa kvality života hodnotenej pomocou dotazníkov HPES a SF-36. **Interpretácia pacientmi reportovaných výsledkov je zaťažená neistotou v dôsledku rizika funkčného odslepenia štúdie, čo mohlo viesť k systematickému skresleniu výsledkov a potenciálnemu nadhodnoteniu prínosu PAL v oblasti kvality života.**
- Bezpečnosť liečby PAL v porovnaní s placebom považujeme na základe výsledkov štúdie PATHway za podobnú. Výskyt nežiaducich udalostí vzniknutých počas liečby bol vysoký v oboch skupinách, prevažne miernej až strednej závažnosti. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou sa vyskytli častejšie v ramene PAL, najmä reakcie v mieste vpichu, hyperkalcémia a bolesť hlavy. Ukončenie liečby pre nežiaduci účinok bolo zriedkavé a v ramene PAL bolo hlásené jedno úmrtie, hodnotené ako nesúvisiace s liečbou.
- **Validita klinickej štúdie PATHway je nedostatočná a predložené výsledky sú zaťažené viacerými zdrojmi neistoty. Štúdiu preto nepovažujeme za dostatočnú pre hodnotenie prínosu PAL v liečbe pacientov s chronickou hypoPT.**
 - Najvýznamnejší zdroj neistoty štúdie PATHway vyplýva z dizajnu primárneho kompozitného ukazovateľa, ktorý pacienti v komparačnom ramene nemali možnosť realisticky dosiahnuť. Kritérium „nezávislosti od SoC“ definované ako absencia užívania suplementov vitamínu D a zároveň nízka potreba suplementácie vápnika nie je v komparačnom ramene u pacientov liečených placebom a SoC realisticky dosiahnuteľné, nakoľko pacienti v tomto ramene na udržanie stabilného klinického stavu vyžadujú práve suplementáciu vitamínu D a vápnika. Takáto definícia primárneho ukazovateľa neumožňuje objektívne porovnanie účinnosti medzi ramenami štúdie, keďže vedie systematickému zvýhodneniu intervencie.
 - Validitu limituje aj použitie surogátneho ukazovateľa účinnosti liečby, ktorý priamo nemeria klinický prínos.
 - Potenciálne funkčné odslepenie v dôsledku rozdielov v úpravách dávok SoC v jednotlivých ramenách taktiež výrazne zvyšuje neistotu výsledkov, najmä v prípade pacientmi reportovaných výsledkov úrovne kvality života.
 - Internú validitu štúdie znižuje aj krátke trvanie zaslepenej fázy (26 týždňov) vzhľadom na chronický charakter ochorenia, malá veľkosť vzorky ($n = 84$) s limitovanou štatistickou silou a nerovnomerné randomizačné rozdelenie pacientov (3 : 1), ktoré znižuje presnosť porovnania. Ďalším limitujúcim faktorom je potenciálne suboptimálne nastavenie SoC v komparačnom ramene, čo mohlo negatívne ovplyvniť ukazovatele účinnosti a kvality života a tým viesť k znevýhodneniu komparačného ramena.
- **Externá validita** je limitovaná najmä definíciou populácie s neadekvátne kontrolovaným ochorením v rámci predloženého indikačného obmedzenia. Do štúdie PATHway boli zaradení aj klinicky stabilní pacienti, ktorí sú v porovnaní s populáciou definovanou v indikačnom obmedzení v lepšom zdravotnom stave, čo znižuje prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- Vzhľadom na absenciu spoľahlivého dôkazu relatívnej účinnosti nebolo možné vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť predmetnej intervencie voči komparátorom. DR nepreukázal klinický prínos liečiva PAL voči relevantnému komparátoru podľa §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. podľa §1 ods. 1 písm.

c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. **Z týchto dôvodov nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti.**

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Yorvipath, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
2.4. Metodické limitácie	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.3. Opis intervencie (B0001)	18
3.4. Registrácia technológie (A0020)	19
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)	20
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	25
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	29
4.4. Výsledky bezpečnosti	30
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	34
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	34
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)	35
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	35
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	36
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	37
7.1. Etická analýza	37
7.2. Organizačné aspekty	38
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	39
7.4. Právne aspekty	39
8. Zdroje	40
9. Apendix	42
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	42
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	44
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	44
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	44

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	22
Tabuľka 3: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie PATHway	23

Obrázky

Obrázok 1: Schéma liečby chronickej hypoparatyreózy	17
Obrázok 2: Titrácia palopegteriparátidu (Yorvipath) a suplementácie aktívneho vitamínu D a vápnika	19
Obrázok 3: Základné východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu PATHway	25
Obrázok 4: Podiel pacientov, ktorí dosiahli kompozitnú odpoveď v 26. týždni zaslepenej fázy štúdie PATHway....	26
Obrázok 5: Priemerná hladina sérového vápnika korigovaná na albumín v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway	26
Obrázok 6: Priemerná dávka aktívneho vitamínu D v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway	27
Obrázok 7: Priemerná dávka elementárneho vápnika v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway	27
Obrázok 8: Kvalita života hodnotená dotazníkom HPES v kľúčových doménach v zaslepenej fáze štúdie PATHway	28
Obrázok 9: Kvalita života v oblasti fyzického fungovania meraná dotazníkom SF-36 v zaslepenej fáze štúdie PATHway.....	28
Obrázok 10: Zhrnutie nežiaducich udalostí, ktoré boli prítomné počas liečby v zaslepenej fáze štúdie PATHway do 26. týždňa	30

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AESI	Nežiaduca udalosť špeciálneho záujmu (z angl. Adverse Event of Special Interest)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaci skupina pre NICE (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
END	Endokrinológ
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
ESE	Európska endokrinologická spoločnosť (z angl. European Society of Endocrinology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
EuroQol	angl. Euro Quality of Life
GF	Glomerulárna filtrácia
HAS	Francúzsky Vysoký úrad pre zdravie (z fran. La Haute Autorité de Santé)
HPES	Dotazník na hodnotenie skúseností a záťaže pacientov s hypoparatyreózou (z angl. Hypoparathyroidms Patient Experience Scale)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
HypoPT	Hypoparatyreóza
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
MCID	Minimálny klinicky významný rozdiel (z angl. Minimal Clinically Important Difference)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NAC	Neadekvátne kontrolované ochorenie (z angl. Not Adequately Controlled)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií

NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PAL	Palopegteriparatid
PBO	Placebo
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PO	Preskripčné obmedzenie
PROs	Pacientmi reportované výsledky (z angl. Patient Reported Outcomes)
PTH	Paratyroidný hormón
RCT	Randomizovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Clinical Trial)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)
SF-36	z angl. Short Form-36 Health Survey
SoC	Štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe (z angl. Treatment-Emergent Adverse Event)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Event)
UK	Spojené kráľovstvo (z angl. United Kingdom)
USA	Spojené štáty americké (z angl. United States of America)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	07.03.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	23.06.2026
Celkové trvanie hodnotenia	109 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Terézia Zajičková, PhD.
Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.

Rola autorov: TZ je prvou autorkou hodnotenia; DD dohliadal na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Henrik Egyenes-Pörsök

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zajičková T., Dobrovodský D.: Liečivo palopegteriparatid (Yorvipath) na liečbu dospelých pacientov s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú kontrolu konvenčnou liečbou. Štandardné hodnotenie lieku číslo L234; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a nežiaduce udalosti?
2. Splní hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická hypoparatyreóza • MKCH-10¹: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2 <p>Populácia podľa EMA²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s chronickou hypoparatyreózou <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Dospelí pacienti s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú kontrolu konvenčnou liečbou. Nedostatočná kontrola konvenčnou liečbou je definovaná ako:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Neschopnosť udržať optimálne hladiny vápnika v sére (v dolnej časti referenčného rozsahu alebo mierne pod dolnou referenčnou hranicou, bez zdokumentovaných epizód hyperkalciémie) a/alebo častý výskyt závažných príznakov hypokalciémie (ako bronchospazmus/laryngospazmus, generalizované kŕče, poruchy srdcového rytmu), ktoré výrazne obmedzujú kvalitu života; alebo b) Dávka perorálneho vápnika alebo aktívnych analógov vitamínu D potrebná na udržanie hladiny vápnika v sére bez symptómov hypokalciémie presahuje 2,0 g vápnika denne alebo 1,5 µg kalcitriolu denne alebo 3 µg alfakalcidolu denne; alebo c) Opakovaná hyperkalciúria (s dodatočným litogénnym rizikom – napr. nízka citrátúria) vyššia ako 7,5 mmol/24 h u mužov a vyššia ako 6,25 mmol/24 h u žien a/alebo nefrolitiáza alebo nefrokalcinóza podľa zobrazovacích metód; alebo d) Zníženie glomerulárnej filtrácie (GF) < 1,0 ml/s/1,73 m² (< 60 ml/min/1,73 m²) (kategórie GF G3a–G5); alebo e) Hyperfosfatémia a/alebo produkt vápnika a fosfátu > 4,4 mmol²/l²; alebo f) Preukázateľná klinicky významná malabsorpcia v gastrointestinálnom trakte, pri ktorej možno predpokladať žiadnu alebo minimálnu absorpciu aktívnych metabolitov vitamínu D a vápnika. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: END (endokrinológ).</p>

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

Intervencia (Intervention)	
	<p>Palopegteriparatid (liek Yorvipath) patrí medzi analógy paratyroidného hormónu (PTH), konkrétne PTH 1-34. Ide o proliečivo, ktoré sa po podaní postupne uvoľňuje a metabolizuje na aktívny teriparatid, čím by mal napodobňovať fyziologické účinky endogénneho PTH. Predpokladaný mechanizmus účinku spočíva v regulácii metabolizmu vápnika a fosfátov prostredníctvom zvýšenia reabsorpcie vápnika v obličkách, stimulácie prestavby kostí a zvýšenia intestinálnej absorpcie vápnika nepriamo cez aktiváciu vitamínu D. Tým by malo dochádzať k normalizácii hladín sérového vápnika u pacientov s hypoparatyreózou. Odporúčaná počiatočná dávka je 18 µg/deň. Dávkovanie je individuálne titrované podľa potrieb pacienta a laboratórnych hodnôt sérového vápnika vo forme prírastkov po 3 µg každých 7 dní. Rozsah dávky je 6 – 60 µg/deň, pričom liek sa podáva subkutánne raz denne s cieľom udržať stabilné hladiny vápnika v referenčnom rozmedzí (2,0 – 2,2 mmol/l).</p>
Komparátor (Comparator)	
	<p>Štandardná liečba (SoC, z angl. Standard of Care), ktorá zahŕňa perorálnu suplementáciu vápnikom a aktívnymi analógmi vitamínu D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktívny analóg vitamínu D, alfakalcidol, predstavuje syntetický derivát vitamínu D, ktorý priamo napodobňuje účinky endogénneho kalcitriolu bez potreby jeho ďalšej metabolickej aktivácie v obličkách. Mechanizmus účinku by mal spočívať vo väzbe na receptor pre vitamín D a tým regulácii expresie génov podieľajúcich sa na homeostáze vápnika a fosfátov. Dávka podľa medzinárodných odporúčaní predstavuje 0,5 – 4,0 µg/deň. • Vápnik patrí medzi esenciálne minerálne látky (makroprvky) nevyhnutné pre správne fungovanie organizmu. V rámci liečby sa podáva vo forme solí, najčastejšie uhličitan vápenatý a citrát vápenatý. Predpokladaný mechanizmus účinku spočíva v priamom doplnení ionizovaného vápnika do extracelulárneho priestoru, čím sa zvyšuje jeho sérová koncentrácia a obnovuje sa fyziologická rovnováha kalcio-fosfátového metabolizmu. Dávka podľa medzinárodných odporúčaní je v rozmedzí 1000 – 2000 mg/deň, podľa potreby a klinického stavu pacienta.
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosiahnutie kompozitnej odpovede <ul style="list-style-type: none"> ○ normálna hladina celkového vápnika v sére korigovaná na albuminémii (8,3 - 10,6 mg/dl) ○ nezávislosť od konvenčnej liečby (nezávislosť na suplementácii aktívneho vitamínu D a > 600 mg/deň vápnika) ○ nevyžadovanie zvýšenia dávky podávaného liečiva počas 4 týždňov pred 26. týždňom liečby <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>

³ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

Dizajn štúdií (Study design)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs, z angl. Randomized Clinical Trials) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. Evidence-Based Medicine)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ekonomické hodnotenie 	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie (DR) ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESE⁴.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁵, HAS⁶, CDA-AMC⁷).

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

⁴ [ESE](#) z angl. European Society of Endocrinology.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁶ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé

⁷ [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 31.3.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 31.3.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej endokrinologickej spoločnosti, hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre endokrinológiu a dvaja krajskí odborníci pre endokrinológiu. Do hodnotenia sa zapojil jeden z krajských odborníkov.

Pacientska organizácia Slovenská aliancia zriedkavých ochorení bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 31.3.2026. Do hodnotenia sa uvedená organizácia nezapojila.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou, napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3]

Hypoparatyreóza (hypoPT) je zriedkavé endokrinné ochorenie charakterizované hypokalciémiou a hyperfosfatémiou v dôsledku chýbajúcej alebo nedostatočnej sekrécie paratyroidného hormónu (PTH), najčastejšie u dospelých pacientov. Prištitné telieska prostredníctvom PTH ovplyvňujú kalcio-fosfátový metabolizmus predovšetkým pôsobením na kosti a obličky. Sekrécia PTH prištitnými telieskami je ovplyvnená najmä hladinou ionizovaného vápnika v sére. Signálom pre zvýšenie sekrécie PTH je pokles absolútnej hladiny sérového vápnika ale aj miera jej poklesu – náhly pokles kalcémie vyvolá rapidnejšiu sekréciu PTH. Tento mechanizmus chráni ľudský organizmus pred náhlym poklesom kalcémie. Následkom zvýšenej hladiny PTH v krvi je vzostup kalcémie. PTH pôsobí na viaceré systémy, vrátane obličiek, tráviaceho traktu a kostí. PTH zvyšuje reabsorpciu vápnika hlavne v distálnom nefróne a podporuje vylučovanie fosfátu prostredníctvom sodík-fosfátových kotransportérov, pričom súčasne stimuluje tvorbu aktívnej formy vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferol), ktorá má kľúčový význam pre absorpciu vápnika v tráviacom trakte. V kostiach PTH stimuluje osteoblasty a podporuje tvorbu novej kostnej hmoty, zvyšuje ich počet, povrch a osteogénnu aktivitu, pričom nepriamo reguluje aktivitu osteoklastov a kostnú remodeláciu.

Prevalencia hypoPT sa odhaduje na 37 na 100 000 obyvateľov v Spojených štátoch [4] a približne 24 na 100 000 obyvateľov v Dánsku [5]. Odhadovaná incidencia pooperačnej hypoPT je 0,8 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok [5]. Epidemiologické údaje špecifické pre Slovensko nie sú k dispozícii. Európska lieková agentúra (EMA, z angl. European Medicines Agency) odhaduje, že v Európe trpí chronickou hypoPT 32 osôb na 100 000 ľudí [6].

Rizikové faktory ochorenia [1, 4, 7, 8]

Etiologicky sa hypoPT delí na dve základné skupiny: chirurgická a nechirurgická.

Chirurgická príčina je najčastejší dôvod nedostatku PTH a predstavuje približne 75 % všetkých prípadov. Ide predovšetkým o operačné zákroky v oblasti krku, najmä operácie štítnej žľazy a prištitných teliesok, pri ktorých môže dôjsť k náhodnému odstráneniu prištitných teliesok, ich mechanickému poškodeniu alebo prerušeniu ich cievneho zásobenia, následkom čoho je narušená/znížená sekrécia PTH, ktorá vedie k rozvoju hypoPT.

Môže mať prechodný (akútny) charakter, v prípade ktorého dôjde k úprave stavu do 6 – 12 mesiacov po operácii, alebo môže byť chronická [1, 2, 8].

Nechirurgický pôvod hypoPT býva menej častý (20 – 25 %). Najčastejšou nechirurgickou príčinou je autoimunitná hypoPT, ktorá sa vyskytuje buď izolovane, alebo ako súčasť DiGeorgeovho syndrómu alebo autoimunitného polyglandulárneho syndrómu typu 1 (zvyčajne sa klinicky prejavuje v detstve alebo v dospievaní). Prechodná autoimunitná hypoPT sa môže vyskytnúť ako komplikácia liečby inhibítormi kontrolných bodov. Iné nechirurgické príčiny hypoPT sú zriedkavé a zahŕňajú genetické poruchy (autozomálne dominantná hypokalcémia typu 1 a 2, syndróm hypoPT spojený s hluchotou a renálnymi anomáliami, Kennyho-Caffeyho syndróm, Sanjadov-Sakatihho syndróm a hypoPT asociovaná s mitochondriálnymi poruchami, ako sú Kearnssov-Sayreho syndróm, MELAS syndróm a MTPD syndróm) a infiltračné procesy (granulomatózne ochorenia). HypoPT môže vzniknúť aj pri metastatickom postihnutí prítitných žliaz, najčastejšie pri karcinóme prsníka, leukémiách, kožných nádoroch, nádoroch pľúc, sarkómoch a lymfómoch. Ďalšou príčinou môže byť radiačné poškodenie žliaz. Medzi metabolické príčiny patria depozičné ochorenia, ako je Wilsonova choroba (ukladanie medi) a hemochromatóza (ukladanie železa). Funkčná hypoPT sa objavuje pri ťažkej hypomagneziémii. HypoPT sa môže v niektorých prípadoch vyskytnúť aj u novorodencov, najmä ak matka trpí primárnou hypoPT.

HypoPT je nevyliciteľné ochorenie, ktorého priebeh je prevažne ustálený, avšak s rizikom postupného zhoršovania, najmä pri suboptimálnej liečbe.

Závažnosť a symptómy [1, 2, 3, 9]

Pacienti s hypoPT môžu často zaznamenať kolísanie hladiny vápnika a symptómov v závislosti od dodržiavania liečby a individuálnej odpovede na substitučnú terapiu. U pacientov s chronickou hypoPT sa symptómy môžu prejavovať už včasne, často ako parestézie (mravčenie, brnenie), svalové kŕče, záškľby, únava a poruchy koncentrácie. Neskôr sa môžu objaviť závažnejšie komplikácie, ako tetánia, laryngospazmus, kardiálne arytmie, kalcifikácie mozgu alebo obličiek a výrazné zhoršenie kvality života. Symptómy môžu obmedzovať denné aktivity, pracovnú výkonnosť a psychickú pohodu pacienta. Prognóza hypoPT závisí od konkrétneho podtypu ochorenia, účinnosti liečby a prítomnosti komorbidít. Neliečená alebo nedostatočne liečená hypoPT môže viesť k akútnym život ohrozujúcim stavom, ako sú tetanické krízy, hypokalcemická arytmia alebo zlyhanie obličiek v dôsledku chronickej hyperkalcémie. Pacienti sú tiež vystavení riziku dlhodobých komplikácií, ako je nefrokalcinóza, renálna insuficiencia, kardiovaskulárne komplikácie a neurologické poruchy [10].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Pre liečbu hypoPT sú dostupné medzinárodné odporúčania Európskej endokrinologickej spoločnosti (ESE, z angl. European Society of Endocrinology) z roku 2025 [8]. Štandardné terapeutické postupy pre liečbu hypoPT nie sú na Slovensku dostupné [11].

Podľa vyššie uvedených odporúčaní ESE liečba hypoPT zahŕňa štandardný režim liečby (SoC, z angl. Standard of Care) a substitučnú liečbu.

Štandardný režim liečby (Obrázok 1):

- **Suplementácia vitamínu D**, pričom preferované sú aktívne metabolity (alfakalcidol alebo kalcitriol), ktoré umožňujú presnejšiu reguláciu kalcémie. Odporúčaná dávka kalcitriolu je 0,25 – 2 µg/deň a 0,5 – 4 µg/deň pre alfakalcidol. Ak nie sú dostupné, odporúča sa použitie vyšších dávok natívneho vitamínu D (najmä cholekalciferol) v dávke 625 – 5 000 µg /deň. Dávkovanie sa titruje individuálne tak, aby pacient dosiahol cieľové hodnoty vápnika bez príznakov hypokalcémie.
- **Suplementácia vápnika** v rámci stravy alebo vo forme vápnikových suplementov (uhličitan vápenatý alebo citrát vápenatý) a odporúčaná dávka je približne 800 – 1 000 mg/deň. Suplementácia sa pridáva iba vtedy, ak samotná diéta a liečba aktívnym vitamínom D nepostačujú na dosiahnutie cieľovej kalcémie. Pri vyšších dávkach sa odporúča rozdeliť príjem vápnika do viacerých menších dávok, pričom jedna dávka

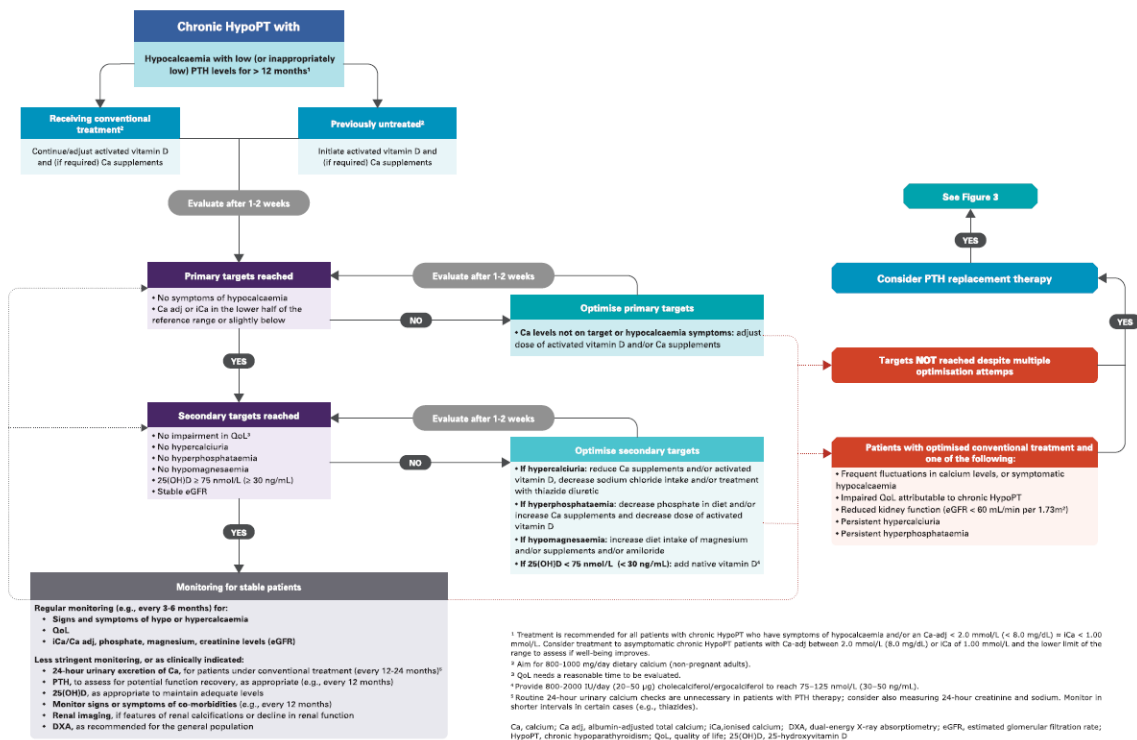
by nemala presiahnuť približne 500 mg, pretože intestinálna absorpcia vápnika je pri vyšších jednorazových dávkach limitovaná.

- **Suplementácia horčička** v prípade prítomnej hypomagneziémie. Odporúčaná dávka nie je striktno definovaná a upravuje sa individuálne s cieľom normalizácie sérovej hladiny horčička.
- **Tiazidové diuretiká** u pacientov s pretrvávajúcou hyperkalcémiou (hydrochlorotiazid v dávke 50 mg 2x denne alebo bendroflumetiazid v dávke 5 mg 2x denne). Vápnik-šetriaci účinok tiazidov je závislý od použitej dávky a v priebehu liečby je potrebné monitorovať hladiny elektrolytov, funkciu obličiek a krvný tlak pacienta.

Substitučná liečba PTH:

- **Palopegteriparid** (analog PTH) je odporúčaný u pacientov, u ktorých v rámci SoC režimu nebola dosiahnutá adekvátna kontrola ochorenia. Odporúčaná počiatočná dávka je 18 µg/deň podávaná subkutánne. Následne sa dávka titruje približne raz týždenne podľa hodnôt kalcémie (Obrázok 2) s postupnou úpravou dávky približne o ± 3 µg, s celkovým možným dávkovacím rozsahom 6 až 60 µg/deň, pričom pri dávkach nad 30 µg denne sa liek podáva v dvoch súbežných injekciách.
- Substitučná liečba PTH sa odporúča prehodnotiť po 6 – 12 mesiacoch od začatia liečby v závislosti od liečebných cieľov.

Obrázok 1: Schéma liečby chronickej hypoparatyreózy



Zdroj: [8]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa DR sa na Slovensku liečba chronickej hypoPT riadi medzinárodnými odporúčaniami, keďže špecifické národné odporúčania pre liečbu hypoPT zatiaľ neboli vydané. Pacienti s chronickou hypoPT sú spravidla sledovaní a liečení SoC založeným na perorálnej substitúcii vápnika a vitamínu D vzhľadom na obmedzené terapeutické možnosti na Slovensku, čo potvrdil aj odborník oslovený NIHO. Vápnik sa substituuje pomocou perorálnych solí vápnika – uhličitan vápenatý alebo citrát vápenatý. Množstvo denne podávaného vápnika by nemalo presiahnuť 2,5 g a podáva sa rozdelené do viacerých dávok za deň. Čo sa týka suplementácie vitamínu D, odborníci oslovení DR uviedli preferované používanie alfakalcidolu. Alfakalcidol sa podáva v dávke 0,5 – 3 µg/deň. Kalcitriol sa podľa odborníkov DR v slovenskej praxi nepoužíva. Odborníci oslovení DR potvrdili aj minimálne používanie hydrochlorotiazidu a horčička v rámci liečby hypoPT [12].

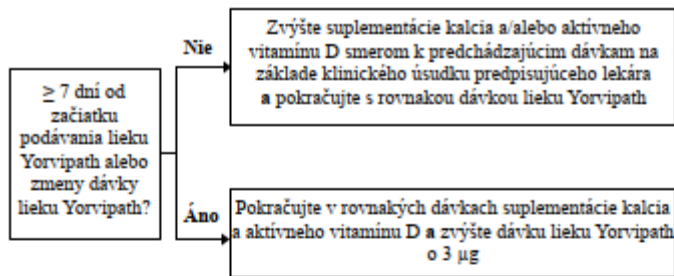
3.3. Opis intervencie (B0001)

Palopegteriparatid (PAL) je substitučná liečba PTH indikovaná na liečbu dospelých s chronickou hypoPT. Je to proliečivo obsahujúce aktívnu časť hormónu PTH 1-34, ktorá je dočasne viazaná na inertný metoxypolyetylén glykolový nosič pomocou TransCon Linkera. Proliečivo sa aktivuje v momente podania vplyvom fyziologického pH a telesnej teploty a následne sa pomaly a kontrolovane uvoľňuje do krvi počas 24 hodín, napodobňujúc prirodzenú kontinuálnu sekréciu PTH. Predpokladá sa, že po uvoľnení sa aktívny hormón viaže na receptor PTH1 v obličkách, zvyšuje reabsorpciu vápnika a znižuje reabsorpciu fosfátu, a taktiež aktivuje 1α -hydroxylázu, čo by malo podporovať tvorbu aktívnej formy vitamínu D a absorpciu vápnika v čreve. Súčasne by mal PAL pôsobiť aj na kosti, kde stimuluje osteoblasty a podporuje kostnú remodeláciu, čo umožňuje udržiavanie stabilnej hladiny vápnika v sére a znižuje riziko komplikácií spojených s hypoPT, ako sú hyperkalciúria alebo nefrokalcinóza [1, 13].

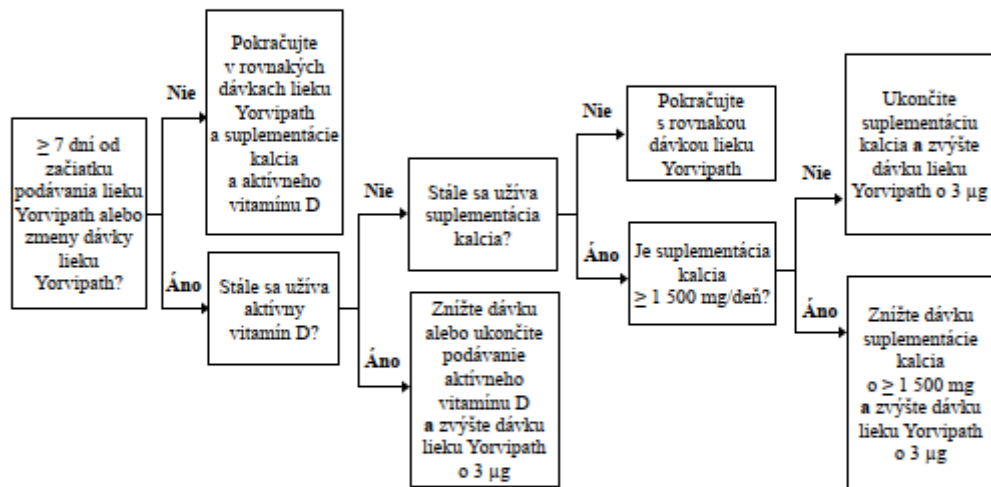
PAL sa podáva ako subkutánna injekcia do brucha alebo prednej časti stehna raz denne. Miesto podania injekcie je potrebné denne meniť medzi štyrmi možnými miestami: brucho (ľavá alebo pravá časť) a predná časť stehna (ľavého alebo pravého). Schéma titrácie dávky je uvedená nižšie (Obrázok 2). Odporúčaná počiatočná dávka je 18 μg raz denne s následnými úpravami dávky vo forme prírastkov po 3 μg každých 7 dní, pričom celkový rozsah dávky je 6 až 60 μg denne. Odporúčaná dávka sa má individuálne prispôbiť na základe hladín vápnika v sére pacienta. Optimálnou udržiavacou dávkou po titrácii je minimálna dávka potrebná na prevenciu hypokalciémie. Ide o dávku, ktorá udržiava hladiny vápnika v sére v rámci bežného rozsahu bez potreby suplementácie aktívnych foriem vitamínu D alebo vápnika okrem odporúčaného prísunu v rámci výživy pre bežnú populáciu. Po dosiahnutí udržiavacej dávky sa majú odmerať hladiny vápnika a 25(OH) vitamínu D v sére podľa štandardnej starostlivosti [15].

Obrázok 2: Titrácia palopepteriparátidu (Yorvipath) a suplementácie aktívneho vitamínu D a vápnika

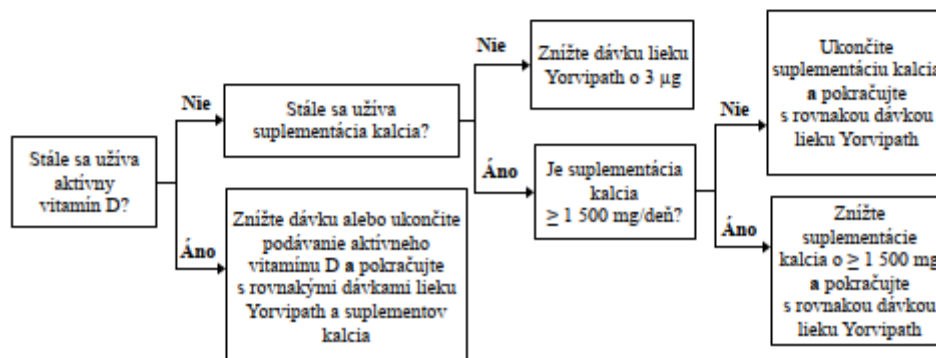
Nizke hladiny kalcia v sére (< 2,07 mmol/l [$< 8,3$ mg/dl]):



Hladiny kalcia v sére normálne ($\geq 2,07$ až $\leq 2,64$ mmol/l [$\geq 8,3$ až $\leq 10,6$ mg/dl]):



Hladina kalcia v sére vysoká ($\geq 2,65$ až $< 3,00$ mmol/l [$\geq 10,7$ až $< 12,0$ mg/dl]):



Zdroj: [15]

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Yorvipath má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [14].

Yorvipath je substitučná liečba PTH indikovaná na liečbu dospelých pacientov s chronickou hypoparatyreózou [15].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Liek Yorvipath nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný [16]. Liek Yorvipath nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie v predmetnej indikácii a podľa DR nebol zdravotnými poisťovňami hrađený v predmetnej indikácii na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. výnimkový režim) [1].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za jednotlivé balenia lieku Yorvipath 168 µg/0,56 ml injekčný roztok v naplnenom pere, 294 µg/0,98 ml injekčný roztok v naplnenom pere a 420 µg/1,4 ml injekčný roztok v naplnenom pere pre túto indikáciu vo výške 8 146,25 € čo zodpovedá maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne očakávanej v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [1].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Yorvipath je hrađený pacientom s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú kontrolu konvenčnou liečbou. Nedostatočná kontrola konvenčnou liečbou je definovaná ako:

- Neschopnosť udržať optimálne hladiny vápnika v sére (v dolnej časti referenčného rozsahu alebo mierne pod dolnou referenčnou hranicou, bez zdokumentovaných epizód hyperkalciémie) a/alebo častý výskyt závažných príznakov hypokalciémie (ako bronchospazmus/laryngospazmus, generalizované kŕče, poruchy srdcového rytmu), ktoré výrazne obmedzujú kvalitu života; alebo
- Dávka perorálneho vápnika alebo aktívnych analógov vitamínu D potrebná na udržanie hladiny vápnika v sére bez symptómov hypokalciémie presahuje 2,0 g vápnika denne alebo 1,5 µg kalcitriolu denne alebo 3 µg alfakalcidolu denne; alebo
- Opakovaná hyperkalciúria (s dodatočným litogénnym rizikom – napr. nízka citrátúria) vyššia ako 7,5 mmol/24 h u mužov a vyššia ako 6,25 mmol/24 h u žien a/alebo nefrolitiáza alebo nefrokalcinóza podľa zobrazovacích metód; alebo
- Zníženie GF < 1,0 ml/s/1,73 m² (< 60 ml/min/1,73 m²) (kategórie GF G3a – G5); alebo
- Hyperfosfatémia a/alebo produkt vápnika a fosfátu > 4,4 mmol²/l²; alebo
- Preukázateľná klinicky významná malabsorpcia v gastrointestinálnom trakte, pri ktorej možno predpokladať žiadnu alebo minimálnu absorpciu aktívnych metabolitov vitamínu D a vápnika.

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie (PO): Endokrinológ (END)“ [1].

Podľa NIHO osloveného odborníka sa liečivo nepoužíva nad rámec SPC (off-label).

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované znenie IO je zúžené oproti indikácii uvedenej v SPC o podmienku nedosiahnutia dostatočnej kontroly konvenčnou liečbou podľa vyššie uvedených kritérií.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor samotné podávanie SoC, ktoré zahŕňa podávanie aktívnej formy vitamínu D (alfakalcidol) a doplnkov vápnika.

DR za komparátor považuje SoC vo forme suplementácie vitamínom D a vápnikom.

Detailnejší popis jednotlivých zložiek SoC uvádzame nižšie:

- Alfakalcidol** je aktívny analóg vitamínu D, ktorý po konverzii na kalcitriol zvyšuje absorpciu vápnika a fosfátov prostredníctvom väzby na receptor pre vitamín D. Dávkovanie sa individuálne titruje podľa hladín sérového vápnika pacienta. Dávka podľa medzinárodných odporúčaní predstavuje 0,5 – 4,0 µg/deň [8], pričom oslovení odborníci DR potvrdili, že priemerná dávka v klinickej praxi je 1 – 2 µg/deň [12].
- Vápnik** sa v rámci liečby hypoPT podáva najčastejšie vo forme solí (uhličitan vápenatý a citrát vápenatý). Predpokladaný mechanizmus účinku spočíva v priamom doplnení ionizovaného vápnika do extracelulárneho priestoru, čím sa zvyšuje jeho sérová koncentrácia a obnovuje sa fyziologická

rovnováha kalcio-fosfátového metabolizmu. Dávka podľa medzinárodných odporúčaní je v rozmedzí 1 000 – 2 000 mg/deň, podľa potreby a klinického stavu pacienta [8], pričom oslovení odborníci DR potvrdili, že priemerná dávka v klinickej praxi predstavuje 1 500 – 2 000 mg/deň [12].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Zdôvodnenie výberu komparátora a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Na Slovensku nie sú dostupné iné možnosti hradenej liečby pacientov s chronickou hypoPT a nedostatočne kontrolovaným ochorením [16].
- Medzinárodné odporúčania ESE uvádzajú ako základ liečby chronickej hypoPT SoC pozostávajúcu z podávania suplementov vápnika a aktívnych metabolitov vitamínu D [8].
- Podľa vyjadrenia odborníkov oslovených DR, je komparátorom SoC pozostávajúci z analógov vitamínu D a doplnkov vápnika. Z analógov vitamínu D je podľa spomenutých odborníkov v slovenskej praxi používaný len alfakalcidol. Spomenutí odborníci zároveň uviedli, že tiazidové diuretiká a suplementy horčíka sú v rámci liečby hypoPT na Slovensku používané minimálne [1, 12].
- Klinický odborník oslovený NIHO potvrdil, že v súčasnosti liečba hypoPT na Slovensku prebieha v súlade s medzinárodnými odporúčaniami a zahŕňa podávanie preparátov vitamínu D a vápnika.
- Údaje Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov (účet poistenca) naznačujú vysokú spotrebu suplementov vitamínu D a vápnika v rámci liečby hypoPT (MKCH-10: E20.0, E20.8, E20.9, E89.2) [17]. Z údajov nie je možné určiť presné zastúpenie SoC v rámci jednotlivých podskupín pacientov (adekvátna vs. neadekvátna odpoveď na liečbu), predpokladáme však dostatočné zastúpenie v rámci skupiny s neadekvátnou odpoveďou, nakoľko na Slovensku nie sú dostupné iné možnosti liečby hypoPT.
- V zahraničnom hodnotení Anglického Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) lieku Yorvipath v predmetnej indikácii bol ako komparátor zvolený režim SoC pozostávajúci z analógov vitamínu D a doplnkov vápnika [18, str. 291].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory ľudský rekombinantný PTH 1-84 (liek Natpar) a teriparatid (liek Forsteo).

V roku 2024 bola ukončená výroba a distribúcia lieku Natpar (rekombinantný ľudský PTH 1-84) z dôvodu pretrvávajúcich problémov s výrobou [19].

Liek Forsteo (liečivo teriparatid – rekombinantný ľudský PTH 1-34) je podľa SPC indikovaný na liečbu pacientov s osteoporózou, nie na liečbu hypoPT [20]. Údaje NCZI nenaznačujú používanie teriparatidu ako off-label liečby hypoPT [17].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04701203	PATHway	PAL + SoC	placebo + SoC	61 : 21	ukončená

PAL – palopegteriparatid; SoC – štandardný režim liečby

[21]

4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia PATHway je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III. Štúdia bola rozdelená do dvoch fáz – zaslepenej fázy trvajúcej 26 týždňov a otvorenej fázy trvajúcej 156 týždňov. Pacienti (N = 84) boli randomizovaní v pomere 3 : 1 do skupiny PAL alebo do skupiny s placebom (PBO). Pacienti v oboch ramenách boli súbežne liečení aj SoC (aktívna forma vitamínu D a doplnky vápnika). Všetci pacienti začali s fixnou dávkou PAL 18 µg/deň alebo ekvivalentným objemom PBO podávanou vo forme subkutánnych injekcií pomocou predplneného injekčného pera s následnou titráciou v krokoch po 3 µg na optimálnu dávku (bližšie popísaná v časti 3.3) počas 10 týždňov, po čom nasledovalo individuálne dávkovanie počas 16 týždňov (priateľný rozsah 6 – 60 µg/deň). Titrácia PAL/PBO a SoC sa vykonala podľa algoritmu definovaného protokolom [22, str. 116], ktorý sa riadil hladinami sérového vápnika. Stratifikácia bola vykonaná podľa etiológie hypoPT (pooperačná a neoperačná). Po úspešnom ukončení zaslepenej fázy štúdie mohli pacienti vstúpiť do otvorenej extenznej fázy štúdie, v ktorej boli všetci liečení intervenciou (PAL) súbežne s SoC. Sponzorom štúdie bol Ascendis Pharma Bone Diseases A/S.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Ukazovatele mortality vrátane celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival) neboli v štúdiu PATHway sledované.

Morbidita [22]

Kompozitná odpoveď po 26 týždňoch definovaná ako primárny ukazovateľ nasledovne:

- podiel pacientov, ktorí dosiahli normálne hladiny celkového vápnika v sére (8,3 – 10,6 mg/dl) korigované na albuminémii v priebehu posledných 4 týždňov pred 26. týždňom a v 26. týždni.

- nezávislosť od SoC (pacienti nepotrebovali aktívny vitamín D a viac ako 600 mg/deň vápnika⁸) počas posledných 4 týždňov pred 26. týždňom
- bez potreby zvýšenia dávky podávaného liečiva (PLA/PBO) počas posledných 4 týždňov pred 26. týždňom.

Uvedený ukazovateľ predstavuje surogátny ukazovateľ, ktorý má nepriamo odrážať úroveň obnovy fyziologickej funkcie PTH.

Kvalita života [23]

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola ako sekundárny ukazovateľ hodnotená v 10., 20. a 26. týždni ako zmena voči východiskovej hodnote dotazníkmi:

- **EQ-5D-5L** (z angl. The EuroQol five-dimensions) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. EQ-5D-5L dotazník bol v zaslepanej fáze štúdie PATHway ako sekundárny ukazovateľ meraný na začiatku štúdie a v 26. týždni.
- **HPES** (z angl. Hypoparathyroidism Patient Experience Scale) je špecifickým patientskym dotazníkom na hodnotenie skúseností a záťaže pacientov s hypoPT zahŕňajúci dve časti a to HPES-Symptom a HPES-Impact. V rámci štúdie PATHway boli ako kľúčové sekundárne ukazovatele štatisticky hodnotené vybrané konkrétne domény HPES (HPES-Symptom fyzická a kognitívna doména; HPES-Impact doména fyzického fungovania a každodenného života). HPES-Symptom pozostáva zo 17 položiek a hodnotí kľúčové fyzické a kognitívne symptómy súvisiace s ochorením z pohľadu pacienta, zatiaľ čo HPES-Impact obsahuje 26 položiek a hodnotí vplyv symptómov hypoPT na fungovanie a celkovú pohodu pacienta, vrátane fyzického fungovania, každodenného života, psychickej pohody, sociálneho života a vzťahov. Pacienti hodnotili frekvenciu jednotlivých symptómov na škále 0 % – nikdy až 100 % – veľmi často/stále, pričom jednotlivé odpovede boli podľa frekvencie výskytu symptómov prepočítané na škálu 0 – 4. Následne sa odpovede v rámci jednotlivých domén spriemerovali na získanie doménového skóre, ktoré sa následne spriemerovalo do celkového skóre a transformovalo na škálu 0 – 100, pričom nižšie hodnoty znamenali zlepšenie stavu.
- **SF-36** (z angl. Short Form-36 Health Survey) je dotazník, ktorý prostredníctvom 36 otázok posudzuje osem oblastí zdravia (fyzické fungovanie, obmedzenia v bežných aktivitách v dôsledku fyzického zdravia, bolesť, všeobecné vnímanie zdravia, vitalita, sociálne fungovanie, obmedzenia spôsobené emocionálnymi problémami a duševné zdravie) na škále 0 – 100, pričom vyššie skóre je asociované s nižšou záťažou pacienta. V rámci štúdie PATHway bola hodnotená škála fyzického fungovania .

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Tabuľka 3: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie PATHway

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
<ul style="list-style-type: none"> • Liečba kalcitriolom $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{deň}$ alebo alfakalcidolom $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{deň}$ a vápnikom ≥ 800 $\text{mg}/\text{deň}$ najmenej 12 týždňov pred skrútingom so stabilnými dávkami posledných 5 týždňov; príležitostné doplnky $\leq 2\times/\text{týždeň}$ povolené • Optimalizácia suplementácie s cieľom dosiahnuť nasledovné hodnoty v sére: 25(OH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Znížená citlivosť na PTH (pseudohypoparatyreóza) alebo rezistencia na PTH so zvýšenými hladinami PTH pri hypokalcémii • Ochorenia ovplyvňujúce metabolizmus vápnika, fosfátov alebo PTH okrem hypoparatyreózy (napr. aktívna hypertyreóza, Pagetova choroba kostí, závažná hypomagneziémia, diabetes 1. typu alebo nekontrolovaný diabetes 2. typu)

⁸ V rámci protokolu klinickej štúdie PATHway bola dávka vápnika ≤ 600 $\text{mg}/\text{deň}$ považovaná za „doplnkovú“ k zabezpečeniu odporúčaného denného príjmu pre všeobecnú populáciu, na rozdiel od výrazne vyššej „terapeutickej“ dávky používanej na liečbu hypoparatyreózy. Podmienkou zaradenia pacienta do klinickej štúdie bolo užívanie ≥ 800 $\text{mg}/\text{deň}$, pričom však priemerná terapeutická dávka bola 1 700 – 2 000 $\text{mg}/\text{deň}$. Slovenskí odborníci oslovení DR potvrdili, že priemerná dávka v klinickej praxi pri liečbe pacientov s chronickou hypoparatyreózou predstavuje 1 500 – 2 000 $\text{mg}/\text{deň}$.

<p>vitamín D 20–80 ng/ml, horčík a sérový vápnik (ionizovaný alebo korigovaný) v norme alebo tesne pod normou</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24-hodinové vylučovanie vápnika ≥ 125 mg/24 hodín • Index telesnej hmotnosti 17 – 40 kg/m² • Uzavretie epifýzy pri veku ≤ 25 rokov (overené rádiologicky) • Stabilná substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy najmenej 5 týždňov pred skríningom • Odhadovaná glomerulárna filtrácia (eGFR, z angl. estimated Glomerular Filtration Rate) ≥ 30 ml/min/1,73 m² • Schopnosť podávať subkutánnu intervenciu alebo mať k dispozícii osobu na podanie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoké riziko rakoviny štítnej žľazy vyžadujúce supresiu tyreotropného hormónu $< 0,2$ mIU/ml • Užívanie liekov ovplyvňujúcich metabolizmus vápnika a kostí (napr. kľučkové a tiazidové diuretiká, viazače fosfátov, digoxín, lítium, metotrexát, biotín > 30 μg/deň, systémové kortikosteroidy, lieky podobné PTH, bisfosfonáty, denosumab, raloxifén, romosozumab, kalcitonín, fluorid $> 0,5$ mg/deň, stroncium, cinacalcet) • Nehypokalcemická záchvatová porucha alebo anamnéza záchvatov v predchádzajúcich 26 týždňoch • Zvýšené riziko osteosarkómu • Ochorenia zhoršujúce vstrebávanie v tráviacom systéme • Chronické alebo závažné srdcové ochorenia (vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, infarktu myokardu) počas 26 týždňov pred skríningom • Cerebrovaskulárna príhoda počas 5 rokov pred skríningom • Akútna kolika z nefrolitiázy alebo akútna dna počas 26 týždňov pred skríningom (asymptomatické obličkové kamene povolené) • Známa alergja alebo precitlivosť na PTH alebo pomocné látky (metakrezol, manitol, kyselina jantárová, hydroxid sodný/kyselina chlorovodíková)
---	---

Zdroj: [1]

Opis populácie

Obrázok 3: Základné východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu PATHway

Characteristics	TransCon PTH (n = 61)	Placebo (n = 21)
Age (years), mean (SD)	49.0 (13.1)	47.3 (11.4)
Age group (years), n (%)		
<50	28 (46)	14 (67)
≥50	33 (54)	7 (33)
Sex at birth, female n (%)	46 (75)	18 (86)
Postmenopausal, n (%)	19 (41)	3 (17)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	27.3 (5.8)	29.5 (5.7)
Race, n (%)		
Asian	3 (5)	2 (10)
White	57 (93)	19 (91)
Other	1 (2)	0
Geographic region, n (%)		
North America	39 (64)	12 (57)
Europe	22 (36)	9 (43)
Hypoparathyroidism etiology, n (%)		
Acquired from neck surgery	52 (85)	18 (86)
Autoimmune disease	1 (2)	0
Intrinsic genetic defects of the parathyroid glands	3 (5)	0
Idiopathic disease	4 (7)	3 (14)
Other	1 (2)	0
Duration of hypoparathyroidism (years), mean (SD)	12.0 (11.4)	11.1 (8.5)
Baseline conventional therapy total daily doses, mean (SD)		
Elemental calcium (mg)	1748 (904)	2105 (1383)
Calcitriol (µg)	0.76 (0.34)	0.69 (0.33)
Alfacalcidol (µg)	2.5 (0.9)	2.0 (0.4)
Pill burden (active vitamin D and calcium), mean (SD)	6.7 (2.2)	6.7 (3.0)
24-hour urine calcium (mg/day), mean (SD)	392 (175)	329 (140)

Abbreviations: PTH = parathyroid hormone; SD = standard deviation.

Zdroj: [23]

4.1.4 Čas analýzy dát

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III PATHway bola ukončená. Zber údajov pre zaslepenú časť štúdie bol ukončený 12. 01. 2022, keď posledný pacient dokončil 26-týždňové sledovanie. Analýza zberu údajov v rámci zaslepenej fázy bola verejne publikovaná [23]. Primárny kompozitný ukazovateľ účinnosti bol hodnotený v 26. týždni zaslepenej fázy štúdie. Kvalita života ako sekundárny ukazovateľ bola hodnotená na začiatku štúdie, v 10., 20. a 26. týždni štúdie PATHway. Otvorená fáza štúdie PATHway bola ukončená 21.01.2025 a dostupné sú výsledky údajov z 52. týždňa [24].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie nebolo v štúdiu PATHway sledované.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Kompozitná odpoveď

Obrázok 4: Podiel pacientov, ktorí dosiahli kompozitnú odpoveď v 26. týždni zaslepenej fázy štúdie PATHway

	TransCon PTH (n = 61)	Placebo (n = 21)
No. participants meeting the primary endpoint criteria at week 26 (responders)	48	1
Proportion, % (95% CI)	79% (66, 88)	5% (0.1, 24)
Hypothesis test: <i>p</i> value (TransCon PTH versus placebo) ^a	<0.0001	
No. participants meeting each component		
Albumin-adjusted serum calcium within the normal range ^b	49	10
Independence from active vitamin D	60	5
Independence from therapeutic doses of calcium	57	1
No increase in prescribed study drug	57	12

Note: Participants with missing data on one or more of the criteria were considered as non-responders.

Abbreviations: CI, confidence interval; PTH, parathyroid hormone.

^aCochran–Mantel–Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (postsurgical versus nonsurgical).

^bThe normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3–10.6 mg/dL (2.07–2.64 mmol/L).

Zdroj: [23]

Obrázok 5: Priemerná hladina sérového vápnika korigovaná na albumín v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway

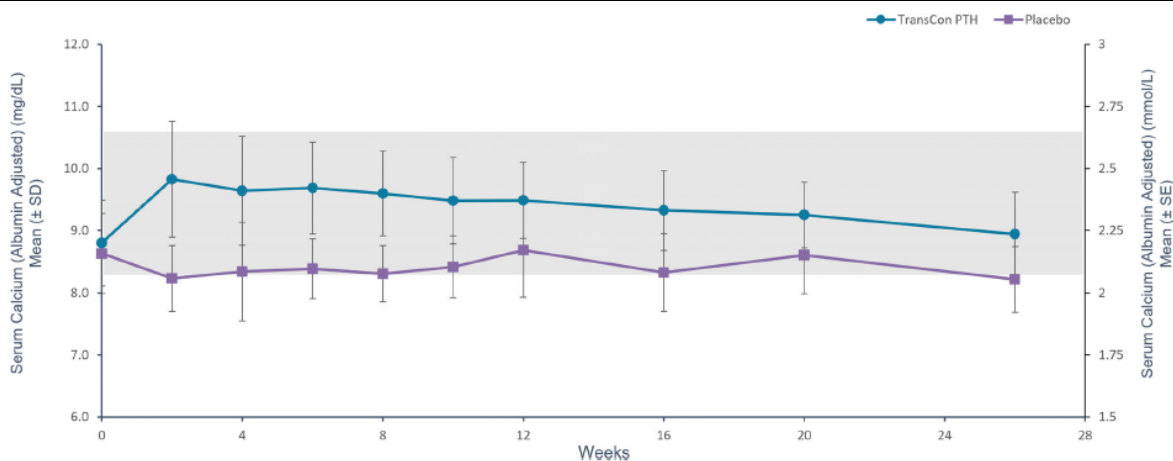


Fig. 4. Albumin-adjusted serum calcium with TransCon PTH treatment. In the TransCon PTH group, mean serum calcium values remained within the normal range at all study visits through week 26. Baseline mean serum calcium was 8.8 mg/dL (2.2 mmol/L) and 8.6 mg/dL (2.15 mmol/L) for TransCon PTH and placebo, respectively, and 8.9 mg/dL (2.22 mmol/L) and 8.2 mg/dL (2.05 mmol/L), respectively, at week 26. Normal range for serum calcium = 8.3–10.6 mg/dL (2.07–2.64 mmol/L).

Zdroj: [23]

Obrázok 6: Priemerná dávka aktívneho vitamínu D v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway

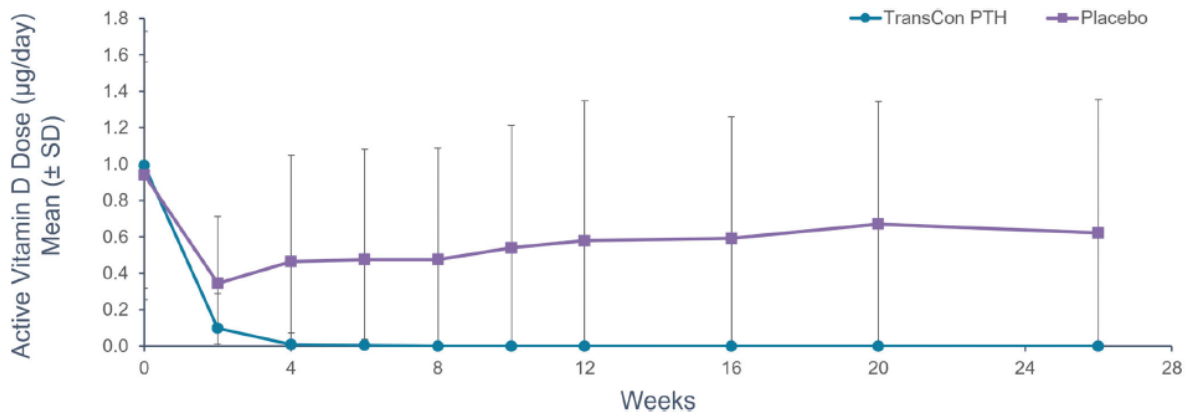


Fig. 3. Active vitamin D supplement dose with TransCon PTH treatment. Per trial protocol, all participants decreased their active vitamin D dose by 33% to 50% (eg, by skipping the second dose of the day if taking 2 times daily (BID), skipping the final dose of the day if taking 3 times daily (TID), or reducing a once-daily dose of alfacalcidol ≥ 1.0 μg by 50% (≥ 0.5 μg) at the start of the blinded treatment period. Subsequent dose decreases or discontinuations were done according to a predefined protocol. Within 4 weeks, the majority of participants treated with TransCon PTH discontinued active vitamin D. Mean doses of active vitamin D supplements were calculated from actual micrograms prescribed and are not adjusted for relative potency of calcitriol versus alfacalcidol. The difference in least squares (LS) means between TransCon PTH and placebo groups was statistically significant at all time points ($p < 0.0001$). Negative error bars (SD) are not displayed for values less than zero.

Zdroj: [23]

Obrázok 7: Priemerná dávka elementárneho vápnika v priebehu zaslepenej fázy štúdie PATHway

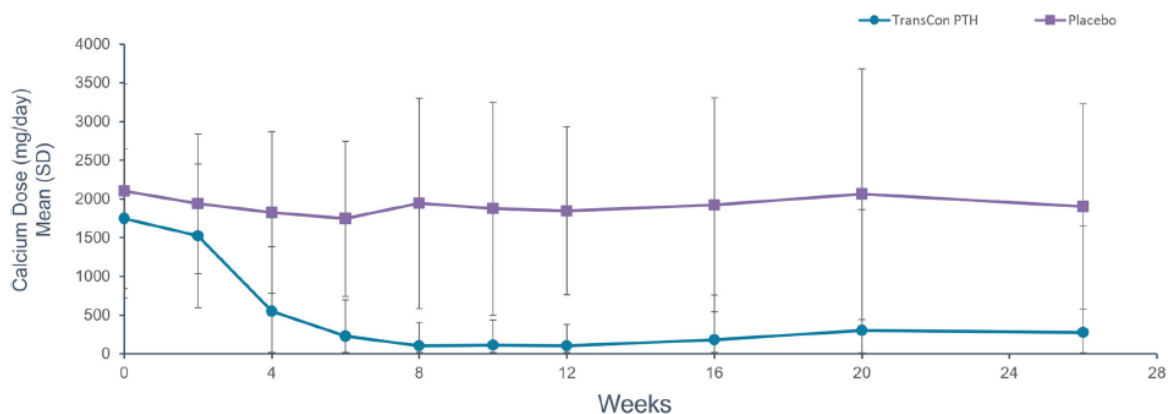


Fig. 2. Elemental calcium supplement dose with TransCon PTH treatment. Treatment with TransCon PTH resulted in a greater reduction in mean daily calcium dose than placebo as early as 4 weeks ($p = 0.0003$) and through 26 weeks ($p = 0.0003$). After 4 weeks of treatment with TransCon PTH, elemental calcium intake decreased from a baseline mean (SD) of 1748.0 (903.9) mg/d to a mean (SD) dose of 548.8 (832.7) mg/d, which continued to decrease throughout the trial to a mean (SD) dose of 274.2 (1371.8) mg/d at week 26. Per trial protocol, participants were permitted to take calcium ≤ 600 mg/d as a nutritional supplement, if needed, to meet the recommended dietary intake of calcium. Negative error bars (SD) are not displayed for values less than zero.

Zdroj: [23]

V rámci otvorenej fázy štúdie PATHway, v ktorej boli všetci pacienti liečení intervenciou (PAL), dosiahlo v 52. týždni od začiatku štúdie kompozitnú odpoveď 81,4 % pacientov (48/59) v skupine s PAL a 78,9 % pacientov (15/19) v skupine PBO/PAL. V rámci jednotlivých komponentov primárneho ukazovateľa dosiahlo normokalciémiu 84,7 % (50/59) pacientov v skupine PAL vs. 89,5 % (17/19) v skupine PBO/PAL, nezávislosť od aktívneho vitamínu D 100 % pacientov v oboch skupinách a nezávislosť od terapeutických dávok vápnika 96,6 % (57/59) vs. 89,5 % (17/19) (PAL vs. PBO/PAL) [7].

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky z dotazníka EQ-5D-5L zo štúdie PATHway nie sú verejne publikované a nemali sme ich v čase hodnotenia k dispozícii.

V rámci hodnotenia úrovne kvality života v zaslepenej fáze klinickej štúdie PATHway v oblasti **HPES-Symptom** došlo u pacientov liečených PAL v porovnaní s PBO k výraznejšiemu zlepšeniu vo všetkých doménach

voči východiskovej hodnote, pričom hodnota fyzickej domény sa zmenila o $-19,3$ bodov (vs. $-8,4$ bodov v ramene PBO), kognitívnej domény o $-21,0$ bodov (vs. $-7,4$ v ramene PBO) a celkové HPES-Symptom skóre pokleslo o $20,2$ bodov (vs. $7,9$ bodov v ramene PBO).

V rámci časti **HPES-Impact** bolo takisto pozorované konzistentne výrazné zlepšenie v ramene intervencie, kde sa hodnota v doméne každodenného života zmenila o $-16,4$ bodov voči východiskovej hodnote (vs. $-2,9$ bodov v ramene PBO), fyzického fungovania o $-17,7$ bodov (vs. $-5,3$ v ramene PBO), psychickej pohody o $-14,2$ bodov (vs. $-0,9$ bodov v ramene PBO) a v doméne sociálneho života a vzťahov zmenila o $-13,5$ bodov v ramene intervencie (vs. $-3,4$ bodov v ramene PBO), pričom celkové HPES-Impact skóre sa znížilo o $15,7$ bodov v ramene PAL (vs. $3,9$ bodov v ramene PBO). Vyššie hodnoty HPES predstavujú vyššiu frekvenciu symptómov a väčší celkový dopad ochorenia na pacienta. Obrázok 8 uvádza štatisticky vyhodnotenú výsledky domén dotazníka HPES, ktoré boli definované ako kľúčové sekundárne ukazovatele v rámci zaslepanej fázy štúdie PATHway.

Obrázok 8: Kvalita života hodnotená dotazníkom HPES v kľúčových doménach v zaslepanej fáze štúdie PATHway

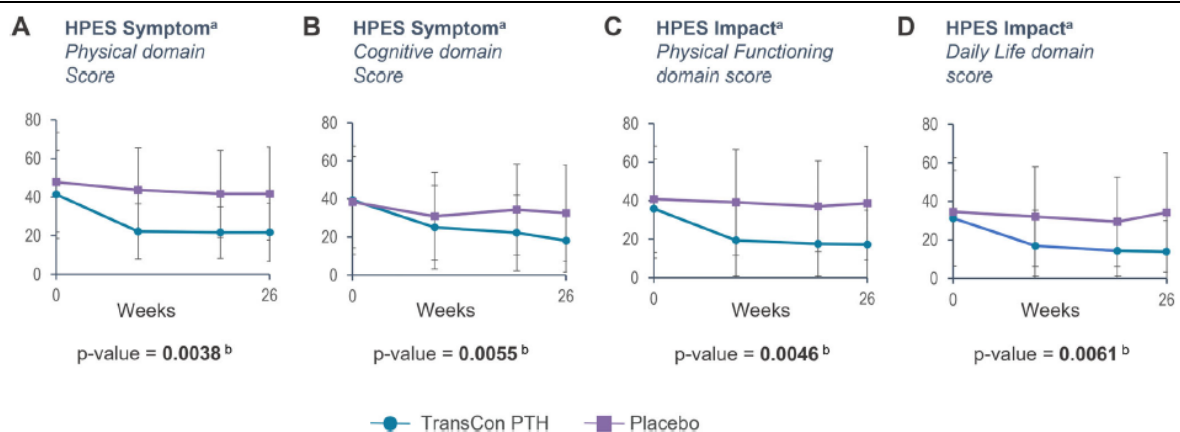


Fig. 5. Treatment effect of TransCon PTH on the hypoparathyroidism patient experience scale (HPES).^aThe HPES is a psychometrically validated, disease-specific measure specifically designed to assess the symptoms and impact associated with hypoparathyroidism. A higher HPES score indicates greater symptom frequency or impact. ^bThe p values are from ANCOVA models testing the difference in change from baseline at week 26 between TransCon PTH and placebo, with etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline HPES domain scores as covariates. TransCon PTH treatment demonstrated a significant improvement compared with placebo at week 26 in HPES-Symptom domain scores: (A) physical ($p = 0.0038$) and (B) cognitive ($p = 0.0055$); and HPES-Impact domain scores: (C) physical functioning ($p = 0.0046$) and (D) daily life ($p = 0.0061$). Lower HPES scores indicate improvement. Negative error bars (SD) are not displayed for values less than zero.

Zdroj: [23]

Obrázok 9: Kvalita života v oblasti fyzického fungovania meraná dotazníkom SF-36 v zaslepanej fáze štúdie PATHway

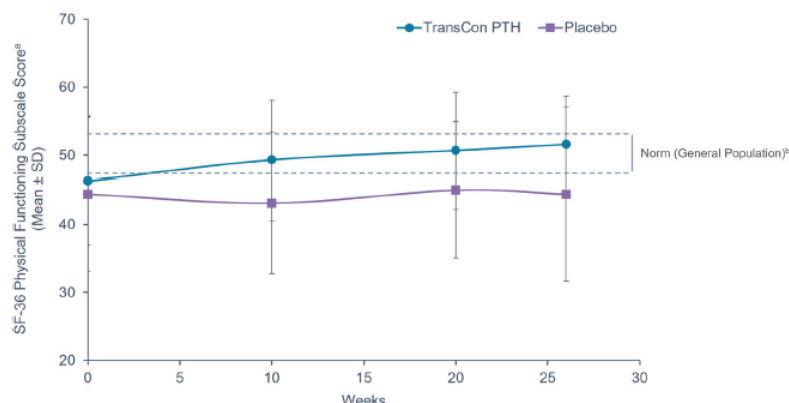


Fig. 6. Treatment effect of TransCon PTH on general health, 36-Item Short Form Survey (SF-36).^a36-Item Short Form Survey (SF-36) subscale score, a patient-reported survey that serves as a general measure of well-being. In the SF-36 subscale, lower scores are associated with a greater disease burden; increases in scores indicate improvement. ^bThe dashed lines indicate the upper (53) and lower (47) T-score bounds for the US general population's average level of functioning, with scores below 47 indicating impairment. Source: Maruish ME (editor). User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated.

Zdroj: [23]

V kvalite života hodnotenej pomocou dotazníka SF-36, bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami PAL a PBO pre zmenu oproti východiskovej hodnote v 26. týždni v doméne fyzického fungovania ($p = 0,034$; Obrázok 9).

V 52. týždni štúdie PATHway bolo u pacientov randomizovaných do ramena PAL pozorované pretrvávajúce zlepšenie HPES a SF-36 skóre voči východiskovej hodnote vo všetkých sledovaných doménach. Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa (so smerodajnou odchýlkou) boli u týchto pacientov $-17,4$ (17,3) v doméne fyzických symptómov HPES-Symptom, $-19,1$ (24,0) v kognitívnej doméne HPES-Symptom, $-16,0$ (18,4) v doméne fyzického fungovania HPES-Impact a $-15,2$ (18,2) v doméne každodenného života HPES-Impact. Hodnoty pre doménu fyzického fungovania v rámci dotazníka SF-36 zotrvali nad úrovňou východiskovej hodnoty počas 52 týždňov [24].

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť PAL bola hodnotená na základe klinickej štúdie PATHway, ktorá je bližšie popísaná v časti 4.1.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby PAL alebo komparátora (z angl. Safety Population). V ramene s PAL dostalo aspoň jednu dávku liečby 61 pacientov (100 %) a v ramene s komparátorom 21 pacientov (100 %).

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (AE, z angl. Adverse Event) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [25] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (SAE, z angl. Serious Adverse Events) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [25] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenu odchýlkou alebo chybou, predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa protokolu štúdie PATHway [22] hodnotený podľa stupnice hodnotenia toxicity podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, z angl. World Health Organization) na štvorbodovej stupnici (stupeň 1 až 4):

- Stupeň 0: žiadna toxicita /normálny stav bez nežiaducich prejavov
- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.

Definícia **nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE, z angl. Treatment-Emergent AE)** PATHway nie je známa z predložených a verejne dostupných podkladov. V rámci protokolu štúdie PATHway neboli TEAE vopred definované [22], avšak boli reportované v publikovaných výstupoch štúdie [7, 23, 24].

Ukončenie liečby v dôsledku TEAE.

AE súvisiace s liečbou (TRAE, z angl. Treatment-Related AE) boli v rámci protokolu štúdie PATHway definované ako AE, pri ktorých existuje pravdepodobný časový vzťah medzi ich vznikom a podaním PAL, pričom ich nemožno

jednoducho vysvetliť klinickým stavom pacienta, interkurentným ochorením ani súbežnou liečbou. Zároveň išlo o udalosti zodpovedajúce známemu vzoru odpovede na PAL alebo podobné liečby, a/alebo také, ktoré ustúpili po prerušení alebo znížení dávky liečby, prípadne sa znovu objavili po opätovnom nasadení [22].

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (AESI, z angl. AE of Special Interest) [22] v rámci štúdie PATHway zahŕňali najmä symptómy vazodilatácie (napr. rozmazané videnie, ortostatické závraty, slabosť, bolesť hlavy), pretrvávajúcu hypokalcémiu a hyperkalcémiu definovanú v rámci protokolu štúdie [22].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 10: Zhrnutie nežiaducich udalostí, ktoré boli prítomné počas liečby v zaslepenej fáze štúdie PATHway do 26. týždňa

A			B		
TEAE, n (%) ^a	TransCon PTH (n = 61)	Placebo (n = 21)	TEAEs by preferred term	TransCon PTH (n = 61)	Placebo (n = 21)
Any TEAE	50 (82)	21 (100)	Participants with at least one TEAE, n (%) ^a	50 (82)	21 (100)
Serious TEAE	5 (8)	3 (14)	TEAEs, n (%)		
Severity ^b			Injection site reaction	19 (31)	0
Grade 1 TEAE	27 (44)	11 (52)	Headache	13 (21)	2 (10)
Grade 2 TEAE	21 (34)	9 (43)	Hypocalcemia	6 (10)	9 (43)
Grade 3 TEAE	1 (2)	1 (5)	Fatigue	9 (15)	5 (24)
Grade 4 TEAE ^c	1 (2)	0	Paresthesia	11 (18)	3 (14)
Treatment-related TEAE	30 (49)	8 (38)	Muscle spasms	7 (12)	3 (14)
Serious related TEAE	1 (2)	0	Nausea	7 (12)	2 (10)
TEAE related to hypercalcemia or hypocalcemia leading to ER/urgent care visit and/or hospitalization	4 (7)	2 (10)	Arthralgia	6 (10)	2 (10)
TEAE leading to discontinuation of study drug ^c	1 (2)	2 (10)	Diarrhea	6 (10)	1 (5)
TEAE leading to death ^c	1 (2)	0	Hypercalcemia	6 (10)	0
			Constipation	4 (7)	1 (5)
			Insomnia	4 (7)	1 (5)

Abbreviations: ER, emergency room; PTH, parathyroid hormone; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^aPercentages are calculated based on the number of participants in the safety analysis population. In the severity categories, participants are displayed for the highest severity only. TEAEs occurring before the first dose of open-label treatment are included.

^bAE severity is assessed by the World Health Organization toxicity grading scale.

^cOne participant experienced a fatal cardiac arrest (grade 4 TEAE), which subsequently led to discontinuation of the study drug and trial.

Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^aPercentages are calculated based on the number of participants in the safety analysis population.

A – súhrn celkových nežiaducich udalostí vzniknutých počas liečby; B – nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby u $\geq 5\%$ účastníkov

Zdroj: [23]

V 52. týždni bol výskyt TEAE (90 %) a TRAE (52,5 %) stabilný v porovnaní s 26. týždňom štúdie, pričom väčšina AE bola miernej (46,3 %) až strednej závažnosti (33,8 %). Závažné TRAE sa vyskytovali zriedkavo (2/80), 7,5 % pacientov (6/80) hospitalizovali v dôsledku TEAE súvisiacich s hyper/hypokalcémiou a 1 pacient z 80 ukončil liečbu v dôsledku TEAE [24].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdiu PATHway považujeme za nedostatočnú pre analýzu prínosu PAL voči SoC u pacientov s chronickou hypoPT a nedostatočne kontrolovaným ochorením (NAC, z angl. Not Adequately Controlled). Pri hodnotení internej validity štúdie PATHway sme vychádzali z hodnotenia externej hodnotiacej skupiny (EAG, z angl. External Assessment Group) pre anglický NICE [18], francúzsky Vysoký úrad pre zdravie (HAS, z fran. La Haute Autorité de Santé) [26], kanadskú Agentúru pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) [27] a hodnotiacej správy EMA (Assessment report) [28]. Boli identifikované viaceré nedostatky v internej validite štúdie:

- Napriek tomu, že štúdia bola dizajnovaná ako dvojito zaslepená a liečba bola podávaná v identických perách (PAL vs. PBO), existovali výrazné rozdiely medzi ramenami v potrebe suplementácie vápnika a aktívneho vitamínu D, ako aj v dosahovaných hladinách sérového vápnika. Tieto rozdiely mohli viesť k tomu, že pacienti (predovšetkým v ramene intervencie) aj skúšajúci dokázali nepriamo odhadnúť pridelenú liečbu, čo poznamenala aj EAG pre NICE [18, str. 296]. V rámci doplňujúcich otázok NICE, DR potvrdil možné funkčné odslepenie, keďže účastníci aj skúšajúci poznali dávky SoC a/alebo hladiny sérového vápnika, no domnieval sa, že jeho vplyv na výsledky štúdie bol minimálny, čo však hodnotiacia skupina EAG nepovažovala za podložené dôkazmi [18, str. 296]. Takéto funkčné odslepenie (z angl. functional unblinding) predstavuje riziko systematického skreslenia a môže ovplyvniť najmä subjektívne hodnotené ukazovatele kvality života (HPES, SF-36), ktorých výsledky mohli byť skreslené očakávaniami pacientov. V dôsledku toho mohlo dôjsť k nadhodnoteniu prínosu liečby v oblastiach ako sú fyzické alebo kognitívne fungovanie. Zároveň hodnotiacia správa EMA [28, str. 196] uvádza, že v prípade pacientmi reportovaných výsledkov (PROs, z angl. Patient Reported Outcomes) nebol vopred stanovený minimálny klinicky dôležitý rozdiel (MCID, z angl. Minimal Clinically Important Difference), čo obmedzuje interpretáciu ich klinickej významnosti. Hoci bolo MCID dodatočne odvodené, ide o post-hoc prístup s metodologickými limitáciami.
- Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako kompozitná odpoveď na liečbu zahŕňajúca normalizáciu albumínom korigovaného sérového vápnika, nezávislosť od konvenčnej liečby (t. j. bez aktívneho vitamínu D a s nízkou dávkou vápnika) a absenciu zvyšovania dávky podávaného liečiva (PAL alebo PBO) 4 týždne pred 26. týždňom. Tento ukazovateľ je aj podľa EAG problematický z metodologického hľadiska, keďže jeho jednotlivé komponenty nemajú rovnakú klinickú relevanciu. Zároveň kritérium „nezávislosti od konvenčnej liečby“ nie je realisticky dosiahnuteľné pre pacientov v kontrolnom ramene s PBO, nakoľko pacienti v tomto ramene na udržanie stabilného klinického stavu vyžadujú práve suplementáciu vitamínu D a vápnika v rámci SoC. Primárny ukazovateľ tak čiastočne definoval odpoveď na liečbu ako vysadenie liečby, ktorou boli pacienti v komparačnom ramene liečení v rámci štandardnej zdravotnej starostlivosti. Ak je SoC definovaná ako aktívny vitamín D + vápnik, potom podmienka „bez aktívneho vitamínu D a s nízkou dávkou vápnika“ robí zo samotného používania SoC dôvod na nedosiahnutie odpovede. V rámci doplňujúcich otázok pre NICE samotný DR uviedol, že podľa názoru klinického odborníka je pre pacientov s chronickou formou hypoPT liečených iba SoC vysoko nepravdepodobné dosiahnutie adekvátnej odpovede na liečbu [18, str. 188]. V dôsledku toho tento ukazovateľ neumožňuje férové a vyvážené porovnanie medzi liečebnými ramenami, keďže zo svojej podstaty zvyhodňuje rameno intervencie. Zároveň ide o surogátny ukazovateľ, ktorý priamo neodráža klinicky významné výsledky, čím je jeho schopnosť zachytiť skutočný klinický prínos liečby obmedzená, čo potvrdila aj EAG [18, str. 299].
- Validita výsledkov štúdie PATHway je limitovaná aj viacerými metodologickými faktormi, a to najmä krátkym trvaním zaslepenej fázy (26 týždňov), čo obmedzuje možnosť posúdenia dlhodobého účinku a bezpečnosti liečby, najmä pri chronickom ochorení, kde sú klinicky relevantné výsledky často viazané na dlhší časový horizont, čo potvrdila aj CDA-AMC [27]. Ďalším limitom je malá veľkosť študovanej populácie (84 pacientov), ktorá znižuje štatistickú silu analýz, zvyšuje variabilitu výsledkov a obmedzuje presnosť odhadov efektu liečby. Ďalej je problematické aj nerovnomerné randomizačné rozdelenie pacientov do ramien v pomere 3 : 1 (PAL : PBO), v dôsledku čoho je zhoršená robustnosť priameho porovnania medzi liečbou a komparátorom. Tieto faktory spolu zvyšujú celkovú neistotu interpretácie výsledkov a obmedzujú ich prenositeľnosť na širšiu populáciu, čo potvrdila aj HAS [26, str. 16].
- V súlade s protokolom štúdie PATHway mali pacienti v oboch ramenách na začiatku liečby významne znížené dávky aktívneho vitamínu D (zníženie o 33 – 50 %) [22, str. 74], pričom v ramene s SoC dochádzalo

aj k redukcii suplementácie vápnika s cieľom dosiahnuť primárny ukazovateľ nezávislosti od SoC [18, str. 299]. Podľa EAG takéto nastavenie nemusí zodpovedať reálnej klinickej praxi, pretože znižovanie dávok aktívneho vitamínu D a vápnika mohlo negatívne ovplyvniť sérové hladiny vápnika aj kvalitu života pacientov v komparačnom ramene [18, str. 325]. EAG pre NICE [18, str. 325], CDA-AMC [27] aj EMA [28, str. 159] preto konštatovali, že SoC v štúdiu mohla byť suboptimálna, čo tiež predstavuje zvýhodnenie pre rameno intervencie.

- Ďalšou limitáciou klinickej štúdie je aj spôsob spracovania chýbajúcich údajov, keďže analýzy boli založené na predpoklade „missing at random“, ktorý predpokladá náhodné chýbanie dát bez súvisu s liečebným efektom. Tento prístup možno považovať za optimistický a pri jeho nesplnení môže dôjsť k nadhodnoteniu účinnosti intervencie. EAG v rámci doplňujúcich otázok požadovala doplnkové analýzy využívajúce konzervatívnejšie metódy imputácie, ktoré však DR neposkytol. EAG preto poukázala na skutočnosť, že predložené analýzy nedostatočne zohľadňujú neistotu spojenú s chýbajúcimi dátami, čo môže mať vplyv na robustnosť a interpretáciu výsledkov štúdie [18, str. 297].

Externá validita

- Významnou limitáciou externej validity je zloženie populácie pacientov v štúdiu vo vzťahu ku kritériám NAC. Inklúzne kritériá štúdie boli relatívne široké a nevyžadovali splnenie prísnych kritérií pre NAC populáciu, pre ktorú DR žiada úhradu liečby v rámci požadovaného IO. Naopak v rámci zachovania bezpečnosti pacientov, ktorí mohli byť potenciálne randomizovaní do ramena s PBO, boli do štúdie zaradení klinicky stabilní pacienti aby sa minimalizovalo riziko hypokalcémie [23]. Na rozdiel od klinicky striktnejšej definície NAC podľa DR v rámci IO, študovaná populácia zahŕňala aj pacientov s relatívne stabilizovaným ochorením na konvenčnej liečbe. V dôsledku toho bola populácia v štúdiu PATHway heterogénna a len časť pacientov by bola v reálnej klinickej praxi klasifikovaná ako skutočne nedostatočne kontrolovaná. Uvedená diskrepancia znižuje externú validitu výsledkov, ich prenositeľnosť do klinickej praxe na Slovensku a možno očakávať, že veľkosť liečebného efektu PAL pozorovaná v štúdiu PATHway nemusí plne odrážať účinnosť liečby v populácii pacientov spĺňajúcich NAC kritériá v slovenskej praxi, nakoľko pacienti definovaní ako NAC majú pravdepodobne závažnejší klinický stav ako študovaná populácia.
- Zloženie SoC v rámci klinickej štúdie PATHway (aktívny vitamín D vo forme alfacalcidolu alebo kalcitriolu a vápnik) nemusia do istej miery zodpovedať klinickej praxi na Slovensku, čo prispieva k neistote prenositeľnosti výsledkov do praxe. Tento predpoklad podporujú údaje o spotrebe liekov NCZI [17], podľa ktorých je kalcitriol v rámci liečby hypoPT zastúpený minimálne. Zároveň klinickí odborníci oslovení DR potvrdili, že kalcitriol nie je v klinickej praxi využívaný v rámci SoC režimu [12].
- Nakoľko nie sú detailne známe charakteristiky slovenských pacientov s chronickou hypoPT a NAC v klinickej praxi, prenositeľnosť výsledkov klinickej štúdie PATHway na túto populáciu môže byť preto zatažená určitou mierou neistoty.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos PAL voči SoC nepovažujeme za preukázaný z dôvodu nízkej kvality predložených dôkazov. V dizajne klinickej štúdie PATHway sme identifikovali závažné pochybenia, ktoré výrazne znižujú validitu klinického dôkazu a znemožňujú posúdenie klinického prínosu PAL voči SoC.

V klinickej štúdiu PATHway viedlo pridanie PAL k SoC v porovnaní s pridaním PBO k SoC k štatisticky významnému zlepšeniu surogátneho primárneho ukazovateľa kompozitná odpoveď. Avšak celkový dizajn navrhnutého primárneho ukazovateľa je problematický z hľadiska možného nadhodnotenia účinku intervencie, nakoľko dosiahnutie čiastočnej odpovede nezávislosti od SoC nemuselo byť pre pacientov liečených PBO klinicky dosiahnuteľné, čo môže viesť k neobjektívnemu porovnaniu voči kontrolnému ramenu. Kompozitnú odpoveď na liečbu (nezávislosť od SoC, udržanie normokalcémie a zároveň absencia zvýšenia dávky podávaného liečiva počas posledných 4 týždňov pred 26. týždňom) v 26. týždni dosiahlo 79 % (95 % CI: 66 – 88) (48/61) pacientov v ramene PAL v porovnaní s 5 % (95 % CI: 0,1 – 24) (1/21) v ramene PBO, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel ($p < 0,0001$). V otvorenej fáze štúdie PATHway bolo dosiahnutie primárneho ukazovateľa kompozitnej odpovede v 52. týždni pozorované u 81 % (63/78) pacientov vrátane nezávislosti od konvenčnej liečby a udržania normokalcémie, pričom biochemické parametre (hladiny sérového vápnika korigované na albumín) zostali stabilné v čase.

Pridanie PAL k SoC v štúdiu PATHway viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu v porovnaní s pridaním PBO k SoC v kľúčových doménach sekundárneho ukazovateľa kvality života HPES v 26. týždni: v HPES-Symptom fyzickej doméne pokles o 19,3 bodov (vs. 8,4 bodov v ramene PBO), ($p = 0,0038$) a kognitívnej doméne pokles o 21,0 bodov (vs. 7,4 v ramene PBO) ($p = 0,0055$), ako aj v HPES-Impact doménach fyzického fungovania pokles o 17,7 bodov (vs. 5,3 v ramene PBO), ($p = 0,0046$) a každodenného života pokles o 16,4 bodov voči východiskovej hodnote (vs. 2,9 bodov v ramene PBO) ($p = 0,0061$). Štatisticky signifikantné zlepšenie bolo pozorované aj v rámci SF-36 škály fyzického fungovania v porovnaní s PBO ($p = 0,0347$). U pacientov liečených PAL pretrvávalo zlepšenie symptómov ochorenia a funkčnosti hodnotenej pomocou HPES aj SF-36 aj v 52. týždni v rámci otvorenej fázy štúdie. Validita PROs v štúdiu PATHway je výrazne limitovaná rizikom funkčného odslepenia, keďže pacienti mohli na základe rozdielov v suplementácii vápnika a aktívneho vitamínu D odhadnúť priradenú liečbu, čo mohlo viesť k systematickému skresleniu subjektívnych výsledkov (HPES, SF-36, EQ-5D) a nadhodnoteniu prínosu PAL v parametri kvality života. Zároveň MCID v tomto prípade nebol vopred definovaný, preto nemožno zhodnotiť klinickú významnosť týchto výsledkov.

Bezpečnostný profil PAL považujeme na základe dostupných výsledkov zo štúdie za obdobný ako pri PBO. Celkový výskyt TEAE v 26. týždni bol vysoký v oboch skupinách (82 % - 50/61 v ramene PAL a 100 % - 21/21 v ramene PBO), pričom väčšina mala stupeň 1 až 2. TRAE boli hlásené u 49,2 % (49/61) pacientov v ramene PAL a u 38 % (8/21) v komparačnom ramene. TEAE vedúce k ukončeniu liečby boli prítomné u 1 pacienta v intervenčnom ramene a u 2 pacientov v ramene s PBO. V ramene PAL došlo aj k jednému úmrtiu na náhlu srdcovú zástavu, ktoré bolo hodnotené ako nesúvisiace s liečbou. V 52. týždni bol bezpečnostný profil PAL podobný s pretrvávajúcim výskytom najmä miernych až stredne závažných TEAE.

Výsledky klinickej štúdie PATHway sú spojené s významnou neistotou vyplývajúcou z internej a externej validity. Štúdiu preto nepovažujeme za dostatočnú pre zhodnotenie prínosu PAL v liečbe pacientov s hypoPT.

Interná validita štúdie je limitovaná najmä použitím surrogátneho primárneho ukazovateľa, ktorého dizajn je problematický, nakoľko pre pacientov užívajúcich PBO bolo jeho dosiahnutie nerealistické, čo môže viesť k nadhodnoteniu účinku intervencie. Prínos preto nemožno posúdiť s dostatočnou istotou. Hodnotiaca komisia pre NICE konštatovala, že výsledky klinickej štúdie PATHway zameranej na klinickú účinnosť a bezpečnosť PAL sú veľmi neisté najmä kvôli problematickému dizajnu štúdie, ktorý neumožňoval spravodlivé porovnanie liečebných režimov a spôsob merania účinnosti PAL nemusí adekvátne preukázať klinický prínos PAL s SoC voči samotnej SoC [29]. Taktiež CDA-AMC dospela k záveru, že klinický prínos PAL voči štandardnej liečbe nie je preukázaný s dostatočnou istotou na základe predložených porovnaní [27]. Validita štúdie je limitovaná aj krátkym trvaním zaslepenej fázy (26 týždňov) v kontexte chronického ochorenia a malou vzorkou pacientov ($n = 84$), ktorá nemusí poskytovať dostatočnú štatistickú silu na spoľahlivú interpretáciu výsledkov. Nerovnomerná randomizácia pacientov do ramien (3:1) môže tiež znižovať spoľahlivosť a porovnateľnosť výsledkov. Výsledky s veľkou pravdepodobnosťou mohli byť ovplyvnené aj možným funkčným odslepením v dôsledku rozdielov v úpravách dávok SoC v jednotlivých ramenách čo mohlo viesť k systematickému skresleniu výsledkov PROs. Validitu klinickej štúdie PATHway taktiež znižuje možné suboptimálne nastavenie SoC v rámci protokolu štúdie, absencia vopred definovaného MCID pri PROs a zvolený spôsob vyhodnotenia chýbajúcich dát v analýzach.

Externá validita je obmedzená predovšetkým striktnejšou definíciou cieľovej populácie pacientov v rámci IO, ktorá zahŕňa len NAC pacientov, čo znižuje prenositeľnosť výsledkov štúdie. Do štúdie boli zaradení aj klinicky stabilní pacienti, ktorí sú v porovnaní s NAC populáciou v lepšom zdravotnom stave. Z tohto dôvodu nemusí liečebný efekt pozorovaný v klinickej štúdiu PATHway plne odrážať liečebný efekt u populácie pacientov v klinickej praxi. Rovnako aj zloženie SoC v štúdiu nemusí zodpovedať štandardnému režimu liečby v klinickej praxi na Slovensku čo tiež zvyšuje neistotu externej validity štúdie.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

N/A

5.1.2 Populácia

N/A

5.1.3 Klinická účinnosť

N/A

5.1.4 Klinická bezpečnosť

N/A

5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

5.1.6 Náklady

N/A

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Predložený farmakoekonomický rozbor bol v niektorých častiach ťažko čitateľný a uvedené informácie neboli vo viacerých častiach dostatočne prehľadné na to, aby umožnili jednoznačné pochopenie problematiky ochorenia. Celkovo uvedený materiál neposkytoval vždy dostatočne jasný a transparentný obraz o hodnotenej intervencii.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

N/A

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

N/A

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

N/A

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

N/A

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinický odborník vo svojom vstupe uviedol, že v populácii pacientov s chronickou hypoPT a NAC predpokladá významný klinický prínos najmä v oblasti kvality života v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou dostupnou na Slovensku. Zároveň uviedol, že približne jedna tretina pacientov, ktorí majú pretrvávajúce klinické symptómy a značne limitovanú kvalitu života by výraznejšie profitovala z danej liečby. Pacientska organizácia Parathyroid UK vo svojom vstupe pre NICE uviedla, že pacienti majú od liečby PAL očakávania najmä v oblasti kvality života a to predovšetkým zníženie každodennej záťaže spojenej s ochorením, zníženie únavy a zlepšenie kognitívnych funkcií

a celkovo zlepšenie sociálneho, pracovného a rodinného života. Pacientska organizácia zároveň uvádza, že pacienti vnímajú PTH substitučnú liečbu ako fyziologickejší prístup k liečbe ochorenia, keďže nahrádza chýbajúci hormón podobne ako substitučná liečba pri iných endokrinných ochoreniach [18, str. 228]. Keďže z dôvodu závažných limitácií vo validite predložených klinických dôkazov nebolo možné vyhodnotiť prínos liečby PAL v porovnaní s relevantnými komparátormi, nedá sa posúdiť nakoľko očakávania odborníka a pacientov zodpovedajú klinickému prínosu lieku Yorvipath.

Za problematické považujeme krátke trvanie zaslepanej fázy štúdie (26 týždňov) vzhľadom na charakter chronického ochorenia, primárny ukazovateľ založený na surogátnych parametroch a jeho nevhodný dizajn. Ďalšia výrazná limitácia vo validite štúdie je aj funkčné odslepenie zaslepanej fázy a s tým spojená neistota reportovaných výsledkov najmä v ukazovateli kvality života, ktorý bol hodnotený prostredníctvom dotazníkov ako PRO. Taktiež možný nesúlad študovanej populácie a populácie pacientov v klinickej praxi znižuje prenositeľnosť výsledkov štúdie PATHway do praxe, nakoľko inklúzne a exklúzne kritériá nešpecifikujú konkrétnu populáciu pacientov s NAC v súlade s IO. Vzhľadom na to, že hypoPT predstavuje relatívne zriedkavý typ endokrinného ochorenia, realizácia kontrolovanej štúdie s dostatočným počtom pacientov môže byť objektívne náročná.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie PAL, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie lekárov a pod.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Pacienti sú v súčasnosti pod pravidelným dohľadom špecialistov v oblasti endokrinológie. Pred začiatkom liečby hypoPT je potrebné laboratórne vyšetrenie sérového vápnika (korigovaného na albumín), fosfátov, renálnych parametrov (vrátane odhadovanej glomerulárnej filtrácie) a ďalších biochemických ukazovateľov metabolizmu vápnika [8]. Najmä v iniciačnej a titračnej fáze liečby PAL môže byť záťaž na poskytovanie zdravotnej starostlivosti vyššia v porovnaní so stabilizovanou konvenčnou liečbou v súvislosti so zvýšenou potrebou monitorovania pacienta a častejších úprav dávkovania liečby [8]. Avšak v porovnaní so štandardnou liečbou (suplementácia vápnikom a aktívnym vitamínom D) sa po stabilizácii stavu pacienta predpokladá znížená potreba častých úprav dávok suplementácie vitamínom D a vápnikom a farmakologická záťaž pacienta (množstvo tabliet), keďže technológia má potenciál fyziologicky nahradiť chýbajúcu/nedostatočnú hormonálnu reguláciu vápnikového metabolizmu [9]. Liek sa podáva subkutánne vo forme predplneného injekčného pera, ktoré si pacient aplikuje samostatne v domácom prostredí po zaškolení zdravotníckym personálom, avšak tento spôsob podania môže byť limitujúci u pacientov, ktorí nie sú schopní samostatnej aplikácie liečby a vyžadujú asistenciu inej osoby alebo zdravotníckeho pracovníka [18, str. 279].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného PO sú oprávnení predpisovať PAL lekári so špecializáciou END, čo potvrdil aj oslovený odborník. Pre splnenie IO a začatie liečby musia byť splnené kritériá zodpovedajúce nedostatočne kontrolovanej hypoPT, ktoré zahŕňajú najmä pretrvávajúcu alebo kolísavú hypokalciémiu napriek štandardnej liečbe, potrebu vysokých dávok suplementov vápnika a/alebo aktívneho vitamínu D na udržanie cieľových hodnôt,

ako aj prítomnosť komplikácií súvisiacich s ochorením alebo liečbou, ako napríklad hyperkalcúria, nefrokalcinóza, nefrolitiáza alebo zhoršená funkcia obličiek [1].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia. Avšak na základe vyjadrení pacientov v rámci zahraničnej pacientskej organizácie HypoPARathyroidism Association USA a ich osobných skúseností s hypoPT očakávajú pacienti od liečby najmä dlhodobú stabilizáciu ochorenia, zníženie výkyvov kalcémie, redukciu farmakologickej záťaže štandardnou liečbou a celkové zlepšenie kvality života vrátane návratu k bežnému fungovaniu v osobnom, pracovnom a sociálnom živote [30].

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Aktuálne je jedinou hrazenou liečbou hypoPT SoC, ktorá pozostáva zo suplementácie vitamínu D a vápnika [16]. Oslovený odborník NIHO uviedol, že existujú skupiny pacientov, ktoré nemajú prístup k tejto liečbe, avšak tieto skupiny ďalej nešpecifikoval.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Pacientska organizácia Parathyroid UK uvádza, že ochorenie má významný negatívny dopad na každodenné fungovanie aj pracovný život, pričom symptómy ako únava, kognitívne poruchy, svalová slabosť a nepredvídateľné výkyvy hladín vápnika vedú k obmedzeniu pracovnej kapacity a častým výpadkom v práci. Pacienti očakávajú, že Yorvipath ako substitučná liečba môže zlepšiť stabilitu ochorenia, prispieť k zmierneniu symptómov a tým aj zlepšeniu schopnosti vykonávať bežné denné aktivity, pracovať a sociálne fungovať s menšími obmedzeniami [18, str. 228].

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pacient by mal rozumieť, aké sú príznaky ochorenia a aké môžu byť nežiaduce účinky liečby. Na podporu adherencie je potrebné pacientom jasne komunikovať cieľ liečby, očakávaný prínos v kontexte nedostatočne kontrolovaného ochorenia, správny a pravidelný spôsob užívania. Pacient má byť zároveň pod pravidelným dohľadom špecialistu na liečbu hypoPT [1, 8].

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

PAL je podľa SPC [15] indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hypoPT. PAL je kontraindikovaný u pacientov s pseudohypoparatyreózou, keďže ide o poruchu citlivosti tkanív na PTH, pri ktorej by substitučná liečba nebola účinná. PAL sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, keďže u tejto skupiny nie sú dostupné dostatočné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby. V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné najmä pri zníženej odhadovanej glomerulárnej filtrácii častejšie monitorovanie kalcémie vzhľadom na vyššie riziko hyperkalcemických reakcií. Liek sa neodporúča u detí a dospievajúcich do 18 rokov pre chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti liečby. Taktiež u tehotných a dojčiacich žien sa použitie PAL neodporúča, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a liečba sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom. Celkovo sa odporúča zvýšená opatrnosť u pacientov s komorbiditami (malignity kostí, kardiovaskulárne ochorenia, osteoporóza a iné) a poruchami kalciového metabolizmu, pričom liečba si vyžaduje pravidelné monitorovanie kalcémie a individuálne posúdenie rizika a prínosu [15].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmakoeconomický rozbor lieku Yorvipath a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39235, 39236, 39237 – typ A1N. Dostupné 03/2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39235>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Králik R, Kužma M, Payer J. Klinické manifestácie chronickej hypoparathyreózy. *Vnitr Lek.* 2024;70(1):22-27. doi: 10.36290/vnl.2024.004.
- [3] Kršek M, Čáp J, Šumník Z, Zajíčková K, Ježková J, Jiskra J, Zikán V. Doporučený postup České endokrinologické spoločnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy. *Vnitřní lékařství.* 2021;67(Suppl A):1-26. Dostupné 04/2026: https://endokrinologie.blob.core.windows.net/cms/ContentItems/257_00257/LKdMEL/doporučený-postup-ces-pro-diagnostiku-a-lecbu-primární-hyperparathyreózy-a-hypoparathyreózy.pdf
- [4] Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2284-99. doi: 10.1210/jc.2015-3908. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26943720; PMCID: PMC5393595.
- [5] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013 Nov;28(11):2277-85. doi: 10.1002/jbmr.1979. PMID: 23661265.
- [6] EMA, 2021. EU/3/20/2350 - orphan designation for treatment of hypoparathyroidism | European Medicines Agency (EMA) [WWW Document]. Dostupné 03/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2350>.
- [7] Rejnmark, L., Gosmanova, E.O., Khan, A.A., Makita, N., Imanishi, Y., Takeuchi, Y., Sprague, S., Shoback, D.M., Kohlmeier, L., Rubin, M.R., Palermo, A., Schwarz, P., Gagnon, C., Tsourdi, E., Zhao, C., Makara, M.A., Ominsky, M.S., Lai, B., Ukena, J., Sibley, C.T., Shu, A.D., 2024. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. *Adv. Ther.* 41, 2500–2518. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02843-8>.
- [8] Bollerslev J, Buch O, Cardoso LM, Gittoes N, Houillier P, van Hulsteijn L, Makay O, Marcocci C, Pallais JC, Pilz S, Rejnmark L, Yavropoulou M, Dekkers OM. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol.* 2025 Oct 30;193(5):G49-G78. doi: 10.1093/ajendo/lvaf222. PMID: 41231236.
- [9] Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2025 Jun;21(6):360-374. doi: 10.1038/s41574-024-01075-8. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39905273.
- [10] Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Feb;90(2):285-292. doi: 10.1111/cen.13895. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30375660.
- [11] MZ SR; Schválené postupy na výkon prevencie, štandardné diagnostické postupy a štandardné terapeutické postupy. Dostupné 08/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.
- [12] Payer, J., Lazúrová, I., Kužma, M., Vaňuga, P., 2026. Stanovisko odborníkov. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [13] Yorvipath. Dostupné 03/2026 z: <https://yorvipathhcp.com/about-yorvipath/moa/>.
- [14] EMA; Yorvipath : Authorisation details. Dostupné 03/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yorvipath#authorisation-details>.
- [15] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Yorvipath. Dostupné 03/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_sk.pdf.
- [16] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.5.2026 – 31.5.2026, Dostupné 03/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.
- [17] NCZI, Účet poistenca, rok 2023, Dostupné 04/2026 z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.
- [18] NICE; Appraisal consultation 2 committee papers [ID6380]; 2025; Dostupné 04/2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11454/documents/committee-papers-3>.
- [19] Takeda to Discontinue Manufacturing of NATPAR/NATPARA. Dostupné 03/2026 z: <https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/>.

- [20] EMA; Forsteo: SÚHR CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 04/2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf.
- [21] A Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Daily in Adults With Hypoparathyroidism (PaTHway). NCT04701203. 2025. Dostupné 04/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701203>.
- [22] Ascendis Pharma. PaTHway Trial: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism. Clinical Study Protocol Version 7.0. 2023. NCT04701203. Dostupné 04/2026: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/03/NCT04701203/Prot_000.pdf.
- [23] Khan, Aliya A., Rubin, M.R., Schwarz, P., Vokes, T., Shoback, D.M., Gagnon, C., Palermo, A., Marcocci, C., Clarke, B.L., Abbott, L.G., Hofbauer, L.C., Kohlmeier, L., Pihl, S., An, X., Eng, W.F., Smith, A.R., Ukena, J., Sibley, C.T., Shu, A.D., Rejnmark, L., 2023. 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. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 38, 14–25. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726>.
- [24] Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Cetani F, Pihl S, An X, Smith AR, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar 17;110(4):951-960. doi: 10.1210/clinem/dgae693. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar 17;110(4):e1292-e1293. doi: 10.1210/clinem/dgaf048. PMID: 39376010; PMCID: PMC11913112.
- [25] Official Journal of the European Union, L 158, 27 May 2014 (OJ L 158 27.05.2014,)
- [26] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. YORVIPATH (palopegteriparatide) 168 µg/0.56 ml, 294 µg/0.98 ml, 420 µg/1.4 ml, solution for injection in pre-filled pen: First listing. Summary of opinion adopted by the Transparency Committee on 11 September 2024 [online]. 2024. Dostupné 04/2026: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20901_YORVIPATH_PIC_INS_AvisDef_CT20901.pdf.
- [27] Canada's Drug Agency. Draft Reimbursement Recommendation. Palopegteriparatide (Yorvipath): Draft Recommendation and Reasons. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Dostupné 05/2026 z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0903_Yorvipath_Draft_Recommendation.pdf
- [28] European Medicines Agency (EMA). Yorvipath (palopegteriparatide) – European Public Assessment Report (EPAR), EMA/439682/2023. Dostupné 04/2026: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yorvipath>.
- [29] NICE. Palopegteriparatide for treating chronic hypoparathyroidism: draft guidance consultation (GID-TA11454). London: NICE; October 2025. Dostupné 06/2026: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11454/documents/consultation-document-2>
- [30] HypoPARathyroidism Association, USA. Dostupné 05/2026 z: <https://www.hypopara.org/what-is-hypoparathyroidism/patient-stories>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo palopegteriparitid na liečbu dospelých pacientov s chronickou hypoparatyreózou, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú kontrolu konvenčnou liečbou.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	Henrik Egyenes-Pörsök, MUDr.
Názov organizácie	NZZ, Interná a endokrinologická ambulancia EGY-MED s.r.o.
Pracovná pozícia	Odborný garant, krajský odborník TT samosprávneho kraja, Predseda ES ASL SR
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Ústup ťažkostí 2. Zlepšenie kvality života pacienta 3. Určite áno

predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Presné čísla by mal mať NCZI 2. Rozhodne 1/3 pacientov s danou dg by profitovala výraznejšie
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nemám vedomosť
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnostika nie je problém 2. Vápnikové preparáty a preparáty vitamínu D 3. Teoreticky áno, ale prakticky často nie sú dostupné vhodné preparáty 4. V súčasnosti neexistuje zaužívaná následná liečba
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Určite áno
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	1/3 pacientov sa nepriblíži k požadovaným cieľom, pretrvávajú u nich klinické symptómy, a značná limitácia kvality života
G0009	

Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Endokrinológ pri nedosiahnutí patričného efektu suplementáciou bežných dávok vápnika a vitamínu D
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Pre 1 tretinu pacientov s predmetnou diagnózou v súčasnosti chýba možnosť na dosiahnutie primeraného výsledku • Daní pacienti trpia počas celého života • Majú značne zníženú kvalitu života • Sú limitovaní často aj pri vykonávaní bežných životných úkonoch. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník s konfliktom záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.