



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PALOPEGTERIPARATIDUM

**INDICAȚIE: *terapie de substituție a hormonului paratiroid (PTH), indicată pentru
tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic***

Data depunerii dosarului

16.09.2024

Numărul dosarului

29172

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PALOPEGTERIPARATIDUM

1.2. DC: Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1.3. Cod ATC: H05AA05

1.4. Data eliberării APP: 17.11.2023

1.5. Deținătorul de APP: Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	168 micrograme/0,56 ml; 294 micrograme/0,98; 420 micrograme/1,4 ml
Calea de administrare	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	Pachete de 2 stilouri injectoare preumplute și 30 de ace de unică folosință (ambalate împreună în două ambalaje secundare)

1.8. Preț conform avizelor interne de preț cu valoarea aprobată nr. AR. 12745/30.07.2024, AR. 12743/30.07.2024, AR. 12744/30.07.2024, eliberate de către Ministerul Sănătății:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)
Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut	48.181,12 RON	24.090,56 RON
Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut	48.181,12 RON	24.090,56 RON
Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut	48.181,12 RON	24.090,56 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică

Yorvipath este o terapie de substituție a hormonului paratiroid (PTH), indicată pentru tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic.

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici sau profesioniști din domeniul medical specializați și cu experiență în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților cu hipoparatiroidism.

Recomandările de dozare a Yorvipath sunt exprimate în micrograme de PTH(1-34). Doza trebuie stabilită individual pe baza calciului seric. Doza optimă după titrare este doza minimă necesară pentru prevenirea hipocalcemiei. Aceasta este doza care menține calciul seric în intervalul normal fără necesitatea unor forme active de vitamina D sau a suplimentelor de calciu care depășesc suplimentarea nutrițională recomandată pentru populația generală (în general, mai puțin de 600 mg pe zi). Dozele de forme active de vitamina D și suplimente de calciu trebuie ajustate înainte de începerea și în timpul tratamentului cu Yorvipath, pe baza valorii calciului seric.

Pacienții care primesc doza maximă de Yorvipath, de 60 µg pe zi, și care continuă să sufere de hipocalcemie pot necesita administrarea concomitentă de calciu terapeutic și/sau forme active de vitamina D.

Înainte de începerea tratamentului cu Yorvipath

Vitamina D din ser 25(OH) trebuie să se afle în intervalul normal, iar calciul seric trebuie să fie stabil în intervalul normal (1,95 – 2,64 mmol/l [7,8 – 10,6 mg/dl]) sau puțin sub acesta în cel puțin o valoare de laborator, cu cel puțin două săptămâni înainte de prima doză de tratament.

Începerea tratamentului cu Yorvipath

Doza inițială recomandată este de 18 µg o dată pe zi, cu ajustări ulterioare ale dozei în trepte de 3 µg la fiecare 7 zile (vezi figura 1). Intervalul de dozare este de la 6 la 60 µg pe zi.

La începerea tratamentului cu Yorvipath, doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu trebuie ajustată:

Dacă se administrează vitamina D activă:

- Dacă calciul seric este $\geq 2,07$ mmol/l [$\geq 8,3$ mg/dl], tratamentul cu vitamina D activă (calcitriol sau alfacalcidol) trebuie oprit în ziua administrării primei doze de Yorvipath. Dozele de suplimente de calciu trebuie menținute.
- Dacă calciul seric este $< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl], tratamentul cu vitamina D activă trebuie redus cu ≥ 50 % în ziua administrării primei doze de Yorvipath. Dozele de suplimente de calciu trebuie menținute.

Dacă nu se administrează vitamina D activă:

- Suplimentele de calciu trebuie reduse cu cel puțin 1 500 mg în ziua administrării primei doze de Yorvipath. Dacă se administrează calciu elemental în doze ≤ 1 500 mg pe zi, administrarea suplimentelor de calciu trebuie oprită complet.

Dacă suplimentele de calciu sunt indicate pentru a răspunde cerințelor de dietă, poate fi luată în calcul continuarea administrării suplimentelor de calciu dietetic în doze ≤ 600 mg în locul opririi complete a administrării.

Ajustarea și menținerea dozei de Yorvipath

Concentrația de calciu seric trebuie monitorizată în timpul titrării.

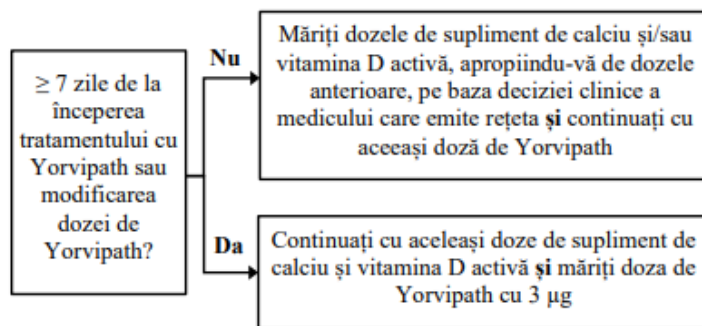
Doza de Yorvipath poate fi mărită în trepte de 3 μg dacă au trecut cel puțin 7 zile de la modificarea anterioară a dozei (vezi figura 1). Doza nu trebuie mărită la intervale mai mici de 7 zile. Yorvipath poate fi redus în trepte de 3 μg la intervale nu mai mici de 3 zile, ca reacție la hipercalcemie (vezi figura 1).

Calciul seric trebuie măsurat la 7 zile după prima doză și figura 1 trebuie consultată pentru dozarea corectă a medicamentului Yorvipath, a vitaminei D active și a suplimentului de calciu. După orice modificare ulterioară a dozei de Yorvipath, vitamina D activă sau suplimente de calciu, calciul seric trebuie măsurat în termen de 7–14 zile și pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta eventualele simptome clinice de hipocalcemie sau hipercalcemie. Doza de Yorvipath, vitamina D activă și/sau suplimente de calciu trebuie ajustate conform figurii 1. Ajustările dozei de Yorvipath, vitamina D activă și suplimente de calciu trebuie efectuate în aceeași zi.

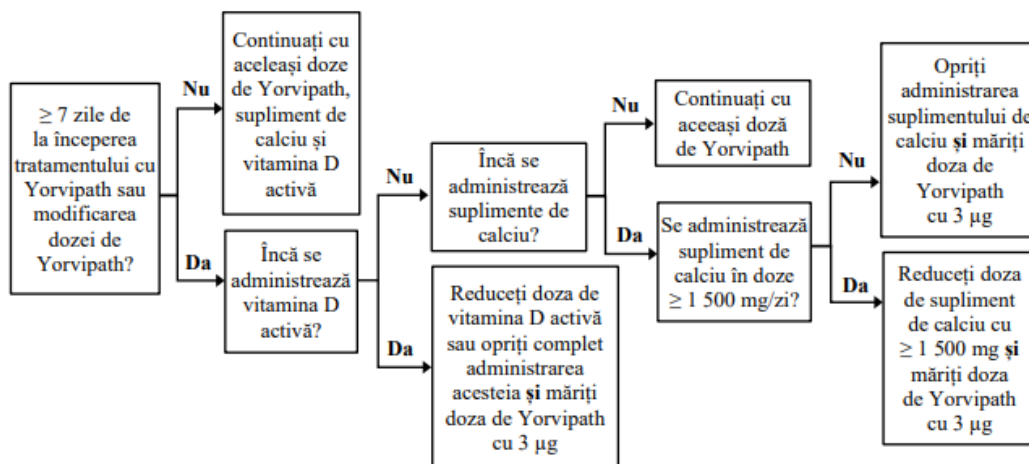
Doza de întreținere trebuie să fie doza care menține calciul seric în intervalul normal, fără necesitatea unor forme active de vitamina D sau a dozelor terapeutice de calciu. Opțional, se poate continua suplimentarea cu calciu într-o doză suficientă pentru îndeplinirea cerințelor dietetice (≤ 600 mg pe zi). Calciul seric și vitamina D 25(OH) trebuie să se măsoare conform standardului de îngrijire atunci când este atinsă doza de întreținere. Pentru a se atinge valorile serice normale, este posibil să fie necesară o suplimentare cu vitamina D 25(OH) (vitamina D inactivă).

Figura 1: Titrarea medicamentului Yorvipath, a vitaminei D active și a suplimentelor de calciu

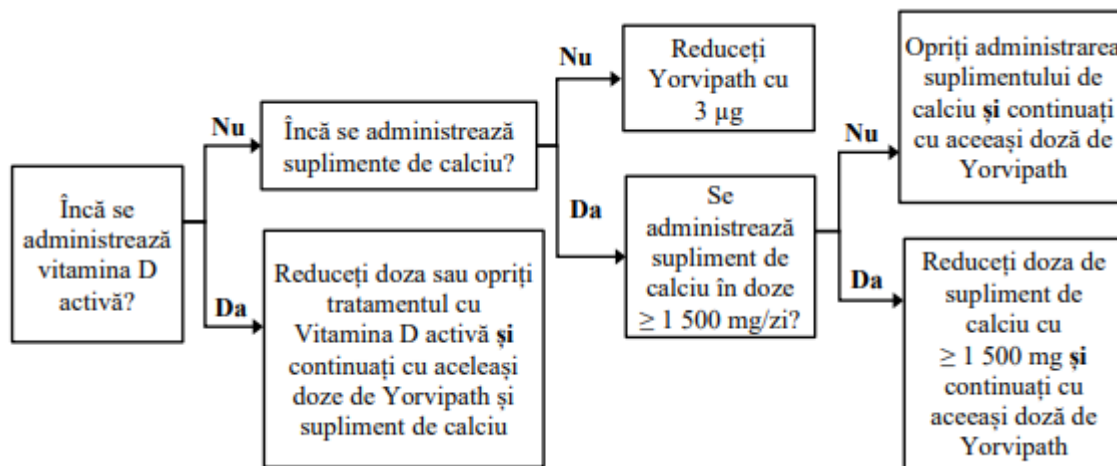
Concentrația scăzută de calciu seric ($< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl]):



Concentrația normală de calciu seric ($\geq 2,07$ până la $< 2,64$ mmol/l [$\geq 8,3$ până la $< 10,6$ mg/dl]):



Concentrația crescută de calciu seric ($\geq 2,65$ până la $< 3,00$ mmol/l [$\geq 10,7$ până la $< 12,0$ mg/dl]):



Concentrația foarte crescută de calciu seric ($\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl]):

Tratamentul cu Yorvipath trebuie întrerupt timp de 2–3 zile și trebuie verificat din nou calciul seric. Dacă concentrația ulterioară de calciu seric este de $< 3,00$ mmol/l [< 12 mg/dl], trebuie reluată titrarea Yorvipath, a vitaminei D active, și a suplimentelor de calciu conform secțiunii aplicabile din figura 1 folosind cea mai recentă valoare obținută pentru calciul seric. În cazul în care calciul seric rămâne $\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl], tratamentul cu Yorvipath trebuie întrerupt pentru încă 2–3 zile, apoi trebuie verificat din nou calciul seric.

Doză omisă

Dacă o doză este întârziată cu mai puțin de 12 ore, aceasta trebuie administrată cât de curând posibil. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora normală de administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform programului.

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Yorvipath.

Întreruperea administrării zilnice trebuie evitată pentru a se reduce la minimum fluctuațiile de PTH seric. Întreruperea sau oprirea tratamentului poate duce la hipocalcemie. În cazul în care se întrerupe sau oprește tratamentul timp de 3 sau mai multe zile consecutive, pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de hipocalcemie; trebuie luată în calcul măsurarea calciului seric. Dacă acest lucru este indicat, tratamentul cu suplimente de calciu și vitamina D activă trebuie reluat. Tratamentul la doza prescrisă trebuie reluat cât mai curând posibil după orice întrerupere. Atunci când reluați tratamentul după o întrerupere, trebuie măsurat calciul seric și dozele de Yorvipath, vitamina D activă și supliment de calciu trebuie ajustate conform figurii 1.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți în vârstă

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Insuficiență hepatică



Yorvipath nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie utilizat cu atenție la acești pacienți.

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) ≥ 30 ml/min. Concentrațiile calciului seric trebuie măsurate mai frecvent în cazul pacienților cu eGFR < 45 ml/min. Yorvipath nu a fost studiat la pacienții cu hipoparatiroidism și insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Yorvipath la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mecanism de acțiune

Hormonul paratiroidian endogen (PTH) este secretat de glandele paratiroide sub forma unei polipeptide constând în 84 de aminoacizi. PTH acționează asupra receptorilor de hormoni paratiroidieni de pe suprafața celulelor, de exemplu, exprimați în țesuturile osoase, renale și nervoase. Activarea PTH1R stimulează reînnoirea osoasă, intensifică reabsorbția calciului la nivelul rinichilor și excreția fosfaților și facilitează sinteza vitaminei D active. Palopegteriparatida este un medicament precursor, constând în PTH(1-34) conjugat cu un agent purtător pe bază de metoxipolietilen glicol (mPEG) printr-un element de legătură creat de producătorul medicamentului, TransCon Linker. PTH(1-34) și metabolitul său principal, PTH(1-33), au afinitate comparabilă pentru PTH1R și un nivel similar de activare a acestuia, similare cu cele ale PTH endogen. În condiții fiziologice, PTH este desprins în mod controlat de palopegteriparatidă pentru a asigura expunerea sistemică continuă la PTH activ.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Media Kompass SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PALOPEGTERIPARATIDUM și DC Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut; Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut; Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația terapeutică „Yorvipath este o terapie de substituție a hormonului paratiroid (PTH), indicată pentru tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI PALOPEGTERIPARATIDUM și DC Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut; Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut; Yorvipath 420

micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 2 state membre ale Uniunii Europene: Austria și Germania.

2. HIPOPARATIROIDISM CRONIC - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Hipoparatiroidismul este o boală endocrină rară cauzată de concentrații insuficiente de hormon paratiroidian (PTH). Anomaliile biochimice asociate cu hipoparatiroidismul includ hipocalcemie, hiperfosfatemie, concentrații scăzute sau insuficiente de PTH circulant și hipercalcurie. Hipoparatiroidismul este asociat cu o serie de complicații grave și invalidante pe termen scurt și lung, precum simptome neuromusculare, complicații renale, calcificări extra-scheletice și tulburări cognitive.

Hormonul paratiroidian (PTH) este principalul reglator al echilibrului fosfo-calcic. În cazul hipocalcemiei, receptorul sensibil la calciu (CaSR) este inactivat, ceea ce conduce la stimularea secreției de PTH. Acesta din urmă declanșează eliberarea calciului din oase, crește reabsorbția renală a calciului și crește sinteza renală a calcitriolului, favorizând astfel absorbția intestinală a calciului. Aceste acțiuni permit menținerea calciului seric în limitele normale.

Simptomele, manifestările și complicațiile hipoparatiroidismului afectează mai multe sisteme de organe. Iritabilitatea neuromusculară este adesea cea mai importantă caracteristică care afectează viața de zi cu zi, cu simptome care variază de la parestezii și crampe musculare până la laringospasm, bronhospasm, convulsii și aritmii care pun viața în pericol.

Pacienții cu hipoparatiroidism sunt mai predispuși să raporteze simptome precum durere, oboseală, „ceața cerebrală”, anxietate și depresie. Astenia cronică, observată în 40% din cazuri, este printre cele mai frecvente manifestări fizice ale hipoparatiroidismului cronic. La o treime dintre pacienți se observă un impact cognitiv, în principal cu o alterare a funcțiilor superioare și labilitate timică. Crizele comițiale apar în anumite cazuri; o afectare a funcțiilor motorii (sindrom extrapiramidal, bradikinezie) este prezentă la 16% dintre pacienți.

Complicațiile suplimentare sunt reprezentate de predispoziție pentru infecții, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, calcificări ectopice (de exemplu ale ganglionilor bazali și la nivel ocular) și dinamica anormală a scheletului. Depunerile fosfo-calcice se găsesc în toate tipurile de țesut și pot provoca deformări sau dureri articulare cronice. Manifestările oftalmologice se observă în 3,3% din cazuri.

Producția insuficientă de PTH conduce la scăderea turnover-ului osos, cu creșterea masei și densității osoase. Atât absorbția intestinală a calciului cât și a fosfatului sunt afectate de nivelul insuficient de PTH. Nivelurile scăzute de PTH afectează reabsorbția renală a calciului și scad excreția de fosfat. Hipercalciuria cronică la pacienții cu hipoparatiroidism este asociată cu o creștere de peste 4 ori a riscului de pietre la rinichi și insuficiență renală. În rândul pacienților cu hipoparatiroidism cronic postoperator, riscul de deces pe o perioadă de urmărire de aproximativ 4 ani este de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții fără hipoparatiroidism cronic.



Pe lângă simptomele cauzate de concentrația scăzută de calciu seric circulant, pacienții cu hipoparatiroidism pot prezenta și complicații legate de insuficiența PTH pe termen lung, complicații asociate cu tratamentul cu doze mari de calciu și derivați hidroxilați de vitamina D. Depunerea de calciu în exces în țesuturi poate duce la dezvoltarea de calcificări responsabile de complicații renale, cerebrale și osoase.

Epidemiologie

În Uniunea Europeană, prevalența hipoparatiroidismului la nivelul anului 2020 este 1,2/10.000 pentru hipoparatiroidism non-chirurgical și de 2,1/10.000 pentru hipoparatiroidism post-chirurgical. Combinând aceste cifre, rezultă o prevalență totală a hipoparatiroidismului în UE în anul 2020 de 3,2/10.000 (95% CI: 2,4 până la 4,1 la 10.000), care se așteaptă să crească la 3,5/10.000 (95% CI: 2,7 până la 4,2 la 10.000) până în anul 2030.

Etiologie

Există mai multe cauze diferite pentru hipoparatiroidismul cronic. La adulți, cea mai frecventă cauză (până la 75%) este reprezentată de complicația după o intervenție chirurgicală la nivelul gâtului (tiroidă sau paratiroidă), unde se estimează că 0,12% până la 4,6% dintre astfel de intervenții chirurgicale sunt asociate cu îndepărtarea accidentală sau cu lezarea glandelor paratiroide. Dintre acestea, până la 30% au ca rezultat hipoparatiroidism cronic, definit ca hipoparatiroidism care durează mai mult de 6 luni după intervenția chirurgicală, în conformitate cu ghidurile Societății Endocrine din 2016, Consensul Canadian și Internațional din 2019 și Consensul Societății Europene de Endocrinologie din 2022. Hipoparatiroidismul nu devine cronic doar în 0,9% până la 1,6% din procedurile chirurgicale.

Hipoparatiroidismul poate fi genetic (7% din cazuri), asociat cu alte boli sau sindroame (9% din cazuri) sau idiopatic (6% din cazuri). Hipoparatiroidismul poate fi tranzitoriu sau funcțional (hipoparatiroidismul neonatal datorat hipercalcemiei materne, dismagneziemiei, intoxicației alcoolice acute).

Management

Tratamentele pentru hipoparatiroidismul cronic se administrează tot parcursul vieții. Managementul unui pacient care suferă de hipoparatiroidism cronic are ca scop rezolvarea simptomelor și prevenirea complicațiilor, oferind în același timp cea mai bună calitate posibilă a vieții.

Scopul tratamentului actual este de a ameliora simptomele și de a îmbunătăți parametrii biochimici (normalizarea nivelurilor de calciu și fosfat) și de a preveni sechelele neuromusculare prin administrarea de suplimente de calciu, vitamina D activă și în unele cazuri suplimente de magneziu, dacă este indicată normalizarea nivelurilor de magneziu. Terapia convențională a hipoparatiroidismului include calcitriol oral sau analogul său alfacalcidol (deoarece producția sa endogenă este insuficientă în contextul deficienței de PTH) și calciu oral.

Medicamentele derivate din vitamina D acționează prin creșterea absorbției digestive a calciului; dificultatea tratamentului este de a găsi cea mai mică doză eficientă fără a provoca hipercalcemie. Suplimentarea calciului sub formă de medicamente nu este esențială pentru pacienții al căror aport alimentar de calciu este suficient. Pe cât

posibil, pentru pacienții cu hipoparatiroidism cronic, ar trebui urmărit aportul zilnic de calciu pe cale orală și ar trebui distribuit egal în cadrul celor trei mese ale ziRON: aporturile de calciu din alimentație sunt în general mai bine absorbite (și tolerate) decât calciul farmacologic. Pe de altă parte, utilizarea derivaților de vitamina D este necesară la aproximativ 90% dintre pacienții cu formă cronică.

Tratamentul cu vitamine și calciu urmărește tratarea hipocalcemiei, dar nu tratează insuficiența PTH.

În unele cazuri este posibil să se încerce să se limiteze amploarea creșterii calciuriei și a suplimentării orale de calciu prin utilizarea de doze mici de diuretic tiazidic.

În timp ce terapia convențională poate avea succes pentru prevenirea anumitor simptome neuromusculare pe termen scurt, pe termen lung este responsabilă de comorbidități iatrogenice și prin urmare este considerată un compromis terapeutic. Aproximativ 20 până la 30% dintre pacienți continuă să prezinte simptome refractare sau complicații biologice greu de gestionat, cum ar fi hipercalciuria și hiperfosfatemia care generează complicații pe termen mediu și lung. Recomandările Societății Europene de Endocrinologie și ale Primei Conferințe Internaționale privind Diagnosticul, Managementul și Tratamentul Hipoparatiroidismului evidențiază importanța recunoașterii simptomelor, complicațiilor și a impactului asupra calității vieții asociate cu hipoparatiroidismul cronic. Terapia convențională este asociată cu un risc de peste 4 ori de nefrolitiază, nefrocalcinoză și boală cronică de rinichi. De asemenea, terapia convențională nu reușește să restabilească ratele normale ale turnover-ului osos și nu atenuează povara scăderii calității vieții. Deși terapia convențională poate îmbunătăți hipocalcemia, ea nu reduce nivelul crescut de fosfat seric caracteristic hipoparatiroidismului. Creșterile ulterioare ale produsului dintre valoarea calciului seric și valoarea fosfatului seric predispun pacienții la calcificări ectopice în parenchimul renal, ochi, sistemul nervos central (în special ganglionii bazali) și la nivel vascular.

Astfel, există o nevoie medicală de tratamente medicamentoase eficiente și bine tolerate în gestionarea pacienților adulți cu hipoparatiroidism cronic, în special pentru pacienții care nu sunt controlați optim prin tratament cu vitamine și calciu.

PTH uman recombinant (Natpara/Natpar) a fost aprobat ca adjuvant al vitaminei D active și calciului de către Food and Drug Administration (FDA) în anul 2015 și de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în anul 2017. Aproximativ 55% dintre subiecții care au fost tratați cu PTH uman recombinant în studiul pivot au reușit să reducă terapia convențională cu 50%, menținând în același timp nivelurile de calciu seric la 7,5 până la 10,6 mg/dL; alte modificări importante clinic nu au fost observate. În plus, PTH uman recombinant nu a redus incidența evenimentelor adverse care se referă la hipo sau hipercalcemie și nici nu a normalizat, nici nu a redus semnificativ excreția urinară de calciu.

Administrarea o dată pe zi a analogilor PTH cu durată scurtă de viață are ca rezultat un „efect de bolus” cu fluctuații hormonale, caracterizate printr-un nivel inițial suprafizologic de PTH, urmat de o scădere rapidă la niveluri subterapeutice. Administrarea de două ori pe zi a unui alt analog PTH cu durată scurtă de viață, PTH(1-34)



(teriparatid), a arătat un control al calcemiei mai bun, mai ales dacă administrarea s-a făcut prin perfuzie continuă printr-o pompă subcutanată. Fluctuațiile mari ale nivelurilor de PTH și concentrațiile suprafiziologice intermitente de PTH observate la administrarea de scurtă durată sunt evitate prin această perfuzie continuă. În plus față de normalizarea atât a calciului seric, cât și a fosfatului seric, terapia cu perfuzie continuă de PTH(1-34) a fost asociată cu mai puține fluctuații ale calciului seric, cu o reducere a calciului din urină și cu turnover-ul osos normalizat în comparație cu administrarea de două ori pe zi. Terapia cu PTH(1-34) asigură un nivel normal de PTH activ timp de 24 de ore.

Pentru tratamentul hipoparatiroidismului au fost demonstrate eficacitatea și siguranța palopegteriparatidei, un medicament precursor, constând în PTH(1-34), adică teriparatidă, conjugat cu un agent purtător pe bază de metoxipolietilen glicol (mPEG) printr-un element de legătură. Secvența teriparatidei este identică cu primii 34 de aminoacizi ai PTH(1-84) endogen, adică hormonul paratiroidian. După injectarea subcutanată, promedicamentul eliberează fragmentul activ fie ca PTH(1-34) fie ca PTH(1-33) pentru a asigura o expunere continuă în intervalul fiziologic timp de 24 de ore. PTH(1-34) și metabolitul său principal, PTH(1-33), au afinitate comparabilă pentru PTH1R și un nivel similar de activare a acestuia, similare cu cele ale PTH endogen. Activarea PTH1R stimulează reînnoirea osoasă, intensifică reabsorbția calciului la nivelul rinichilor și excreția fosfaților și facilitează sinteza vitaminei D active.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC YORVIPATH (DCI PALOPEGTERIPARATIDUM)

La data de 19 Octombrie 2020, Comisia Europeană prin decizia EU/3/20/2350 a acordat desemnarea orfană către Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Danemarca, pentru poli(oxi-1,2-etandil), alfa hidro-omega-metoxi, eter cu N-[[[2-[[6-[[1-[3-[[3-(2,3-dihidroxi propoxi)propil]amino]-3-oxopropil]-2,5-dioxo-3-pirolidinil]tio]hexil]amino]etil] amino] carbonil]-2-metilalanil-teriparatidă (2:1) cunoscut și sub numele de TransConPTH, pentru tratamentul hipoparatiroidismului. Ulterior, medicamentul a fost autorizat în UE sub denumirea de Yorvipath la data de 17 Noiembrie 2023.

Hipoparatiroidismul este o tulburare hormonală în care glandele paratiroide produc o cantitate insuficientă de hormon paratiroidian responsabil de reglarea nivelului de calciu și fosfat din organism. În majoritatea cazurilor este determinat de leziunile glandelor paratiroide care apar în timpul intervențiilor chirurgicale. Cantitatea insuficientă de hormon paratiroidian poate duce la o cantitate insuficientă calciu și la o cantitate prea mare de fosfat în sânge, cu afectarea oaselor, nervilor și mușchilor, cauzând probleme precum parestezie (senzații de furnicături), slăbirea

oaselor, spasme musculare, convulsii, bătăi neregulate ale inimii și leziuni ale mușchiului inimii. Hipoparatiroidismul este o boală debilitantă care poate pune viața în pericol datorită efectelor produse de scăderea calciului din sânge.

La momentul desemnării orfane, hipoparatiroidismul afecta aproximativ 3,2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, sub pragul necesar pentru desemnarea orfană, de 5 persoane din 10.000.

La momentul desemnării orfane, opțiunile tratamentului hipoparatiroidismul constau în administrarea de calciu și vitamina D, hormon paratiroidian ca supliment atunci când aceste tratamente nu funcționau suficient de bine.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 11 Septembrie 2024, ca urmare a evaluării beneficiului terapeutic al medicamentului cu DC Yorvipath, acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația: tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic pentru care este necesară terapia de substituție cu PTH și care nu sunt controlați optim prin tratament cu suplimente de calciu și vitamina D activă.

Locul în strategia terapeutică: aproximativ 20 până la 30% dintre pacienții cu hipoparatiroidism tratați cu suplimente de calciu și vitamina D activă continuă să prezinte simptome refractare sau complicații biologice greu de gestionat, precum hiper calciuria și hiperfosfatemia care generează complicații pe termen mediu și lung. Astfel, tratamentul cu YORVIPATH este un tratament de linia a doua, care trebuie rezervat pacienților care nu sunt controlați optim prin tratament vitamino-calcic.

Comisia de Transparență consideră că medicamentul YORVIPATH oferă o îmbunătățire minoră (ASMR IV) în strategia terapeutică actuală pentru adulții care suferă de hipoparatiroidism cronic și pentru care este necesară terapia de substituție cu PTH.

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare cu nr. A24-04 /27.03.2024 a fost că deoarece nu există date relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al terapiei cu palopegteriparatidum pentru adulții cu hipoparatiroidism cronic pentru care terapia de substituție cu hormon paratiroidian este o opțiune, în comparație cu terapia de comparație adecvată (reprezentată de hormonul paratiroidian), beneficiul adițional nu este dovedit.

Studiul clinic pivotal de fază 3 PaTHway (TCP-304) care a evaluat eficacitatea și siguranța Yorvipath ca terapie de înlocuire a PTH pentru adulții cu hipoparatiroidism, prezentat de companie, nu poate fi folosit pentru evaluarea beneficiului suplimentar al palopegteriparatidei în comparație cu terapia de comparație adecvată deoarece pacienții

din brațul de comparație au primit placebo (în plus față de terapia convențională constând din vitamina D și calciu). Tratamentul cu hormon paratiroidian care reprezintă terapia comparativă adecvată nu a fost utilizat în studiu.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 20 Iunie 2024 referitoare la terapia cu DCI PALOPEGTERIPARATIDUM pentru indicația de la punctul 1.9 prevede că un **beneficiu suplimentar nu este dovedit** față de terapia de comparație adecvată reprezentată de terapia cu hormon paratiroidian, neexistând date care să permită o evaluare a beneficiului suplimentar.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Studiu pe pacienți cu diagnostic de hipoparatiroidism

Studiul clinic pivotal de fază 3 PaTHway (TCP-304) a evaluat eficacitatea și siguranța Yorvipath ca terapie de înlocuire a PTH pentru adulții cu hipoparatiroidism. Acest studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo, cu durată de 26 de săptămâni, a inclus pacienți randomizați (3:1) în grupuri de tratament cu Yorvipath la o doză inițială de 18 micrograme/zi sau placebo, administrate concomitent cu o terapie convențională (supliment de calciu și vitamina D activă). Randomizarea a fost stratificată după etiologia hipoparatiroidismului (respectiv, post-chirurgicală sau din alte cauze). Tratamentul studiat (palopegteriparatidă sau placebo) și terapia convențională au fost titrate apoi pe baza unui algoritm de dozare care a luat în calcul concentrațiile calciului seric ajustate în funcție de albumină.

Vârsta medie a pacienților în momentul recrutării a fost de 49 de ani (19–78 de ani, 12 % cu vârsta \geq 65 de ani), iar majoritatea pacienților au fost de sex feminin (78 %) și rasă albă (93 %). Optzeci și cinci la sută (85 %) dintre pacienți aveau hipoparatiroidism survenit în urma intervențiilor chirurgicale la nivelul gâtului. Dintre pacienții cu alte etiologii ale hipoparatiroidismului, 7 (8,5 %) pacienți au avut boala idiopatică, 2 au avut sindrom poliglandular autoimun de tip 1 (APS-1), 1 a avut hipocalcemie autozomală dominantă tip 1 (ADH1, mutația CaSR), 1 a avut sindromul DiGeorge și 1 a avut hipoparatiroidism, hipoacuzie sensorineurală și sindrom de displazie renală (HDR) (mutația GATA3).

Înainte de randomizare, toți pacienții au parcurs o perioadă de screening de cca 4 săptămâni, în care suplimentele de calciu și vitamina D activă au fost ajustate pentru a obține o concentrație de calciu seric ajustată în funcție de albumină de 1,95–2,64 mmol/l (7,8–10,6 mg/dl), o concentrație de magneziu \geq 0,53 mmol/l (\geq 1,3 mg/dl) și aflată sub limita superioară a intervalului normal de referință și o concentrație de vitamina D 25(OH) între 50 și 200 nmol/l (20–80 ng/ml). Ca terapie convențională, pacienții au fost tratați cu doze medii de referință de calciu (elemental) de 1 839 mg/zi. Dozele medii de referință de vitamina D activă au fost de 0,75 micrograme/zi la pacienții tratați cu calcitriol (n=70) și 2,3 micrograme/zi la pacienții tratați cu alfacalcidol (n=12). Concentrația medie de calciu

seric ajustat în funcție de albumină la nivelul de referință și calciul mediu în urină pe un interval de 24 de ore au fost similare la cele două grupuri de tratament: concentrația medie de calciu seric a fost de 2,2 mmol/l (8,8 mg/dl) și 2,15 mmol/l (8,6 mg/dl), iar concentrația medie de calciu în urină pe un interval de 24 de ore a fost de 392 mg/zi și 329 mg/zi pentru Yorvipath, respectiv placebo.

Obiectivul principal

Obiectivul principal compozit de eficacitate a fost definit ca proporție dintre pacienți care, în săptămâna 26, au obținut: concentrațiile calciului seric în intervalul normal (2,07–2,64 mmol/l [8,3– 10,6 mg/dl]), independență față de terapia convențională, definită ca lipsa necesității vitaminei D active și doze de supliment de calciu ≤ 600 mg/zi și lipsa oricărei creșteri a dozei prescrise de medicament investigat în ultimele 4 săptămâni anterioare săptămânii 26. Obiectivele secundare cheie au inclus scorurile pe scala de experiență a pacienților cu hipoparatiroidism (HPES) și scorurile pe subscala chestionarului prescurtat cu 36 de itemi (SF-36). Numărul pacienților care au atins obiectivul principal compozit comparativ cu grupul tratat cu placebo și fiecare componentă a obiectivului principal în săptămâna 26 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: TCP-304: Rata de răspuns bazată pe obiectivul principal în săptămâna 26

	Yorvipath (N=61) (n, %)	Placebo (N=21) (n, %)	Diferență rată de răspuns (CI 95 %)
Răspuns în săptămâna 26	48 (78,7 %)	1 (4,8 %)	74,0 % (60,4 %, 87,6 %) p < 0,0001
Răspuns pentru fiecare componentă			
Calciu seric ajustat în funcție de albumină în intervalul normal ^a	49 (80,3 %)	10 (47,6 %)	32,7 % (9,2 %, 56,3 %)
Independență față de vitamina D activă ^b	60 (98,4 %)	5 (23,8 %)	74,6 % (56,1 %, 93,1 %)
Independență față de dozele terapeutice de calciu ^c	57 (93,4 %)	1 (4,8 %)	88,7 % (77,7 %, 99,7 %)
Fără mărirea dozei de Yorvipath ^d	57 (93,4 %)	12 (57,1 %)	36,4 % (14,2 %, 58,5 %)

^a Intervalul normal pentru calciul seric ajustat în funcție de albumină a fost de 2,07–2,64 mmol/l (8,3–10,6 mg/dl).

^b Toate dozele zilnice regulate de vitamina D activă au fost egale cu zero și utilizare PRN timp de ≤ 7 zile în ultimele 4 săptămâni anterioare vizitei din săptămâna 26.

^c Dozele zilnice regulate medii de calciu elemental ≤ 600 mg și utilizare doze pro re nata (PRN) timp de ≤ 7 zile în ultimele 4 săptămâni anterioare vizitei din săptămâna 26.

^d Fără creșteri ale dozei de Yorvipath în ultimele 4 săptămâni anterioare vizitei din săptămâna 26. Abrevieri: CI: interval de încredere; PRN: pro re nata.

Obiective secundare

Administrarea terapiei convenționale: doze de calciu și vitamina D activă

În studiul de fază 3 PaTHway, în săptămâna 26, 93 % (57/61) dintre pacienții din grupul Yorvipath au putut întrerupe terapia convențională (respectiv, tratamentul cu vitamina D activă și dozele terapeutice de calciu). Toți pacienții din grupul Yorvipath au întrerupt tratamentul cu vitamina D activă până în săptămâna 8 și au prezentat o

reducere susținută a dozelor terapeutice de calciu. A survenit o reducere semnificativă a administrării terapiei convenționale în grupul Yorvipath de la nivelul de referință la săptămâna 26 în comparație cu placebo: vitamina D activă (valoare p nominală < 0,0001), doze de calciu (valoare p nominală = 0,0003) și administrarea zilnică de comprimate (valoare p nominală < 0,0001) (tabelul 2).

Tabelul 2: Obiective secundare: administrarea terapiei convenționale în săptămâna 26 – perioada de regim orb (populație ITT)

	Yorvipath (n/N=60/61) ^a		Placebo (n/N=19/21) ^a		Valoare p nominală
	Nivel de referință	Săptămâna 26	Nivel de referință	Săptămâna 26	
Doză supliment vitamina D activă (μg), medie (AS)	1,0 (0,7)	0,0 (0,0)	1,0 (0,6)	0,6 (0,7)	< 0,0001
Doză supliment calciu (mg), medie (AS)	1 737 (907)	274 (177)	2 089 (1 448)	1 847 (1 326)	0,0003
Cantitate zilnică comprimate pilule convențională), (număr terapie medie (AS)	6,6 (2,1)	0,5 (1,7)	6,3 (2,8)	5,4 (3,2)	< 0,0001

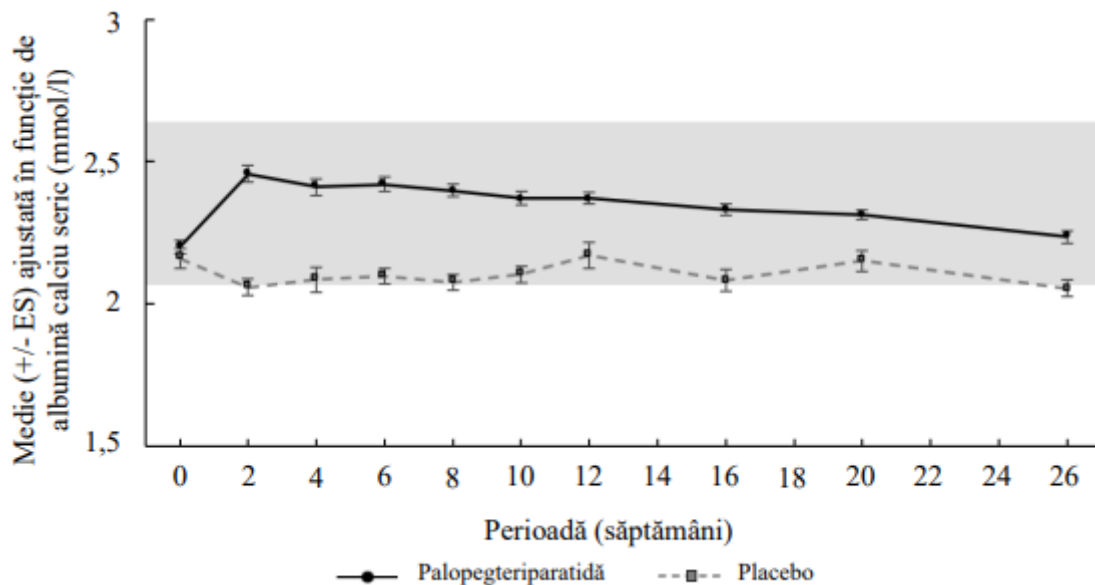
Valoarea p nominală pentru testarea diferențelor dintre Yorvipath și placebo în ce privește schimbările de la nivelul de referință la săptămâna 26.

^a N este numărul de pacienți în populația ITT; n este numărul de pacienți pentru care există date atât la nivelul de referință, cât și în săptămâna 26.

Biochimia serică

Concentrația medie de calciu seric a crescut inițial, rămânând în intervalul normal la pacienții tratați cu palopegteriparatidă (figura 2). La pacienții tratați cu placebo, concentrațiile calciului seric au scăzut ușor, ajungând sub nivelul normal în săptămâna 2 (valoare observată medie: 2,06 mmol/l) și în săptămâna 26 (valoare observată medie: 2,06 mmol/l). Diferența medie de tratament LS între Yorvipath și placebo a fost de 0,17 mmol/l (CI 95 %: 0,100; 0,247; p nominal < 0,0001) în săptămâna 26.

Figura 2: Calciu seric (medie \pm ES) per vizită – perioada regimului orb (populație ITT)



Concentrațiile medii de fosfați serici pentru pacienții tratați cu palopegteriparatidă s-au aflat în intervalul normal la nivelul de referință și au scăzut în intervalul normal până în săptămâna 26 (schimbarea medie de la nivelul de referință la săptămâna 26 a fost de -0,13 mmol/l). Produsul mediu calciu \times fosfat seric a scăzut la pacienții tratați cu Yorvipath și a rămas stabil, în intervalul normal, până în săptămâna 26.

Excreția calciului în urină pe o perioadă de 24 de ore

Excreția medie normalizată a calciului în urină pe o perioadă de 24 de ore a prezentat o reducere mai mare la pacienții tratați cu Yorvipath decât la cei tratați cu placebo.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteria	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i>	0



<i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i>	
<i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare perioada de 1 an calendaristic de administrare a medicamentului Yorvipath cu doza minimă de 6 µg/zi și doza maximă de 60 µg /zi.

Conform RCP Yorvipath, doza inițială recomandată este de 18 µg o dată pe zi, cu ajustări ulterioare ale dozei în trepte de 3 µg la fiecare 7 zile. Intervalul de dozare este de la 6 la 60 µg pe zi. **Aruncați fiecare stilou injector la 14 zile după prima utilizare.**

Pentru doze de 6, 9 sau 12 micrograme se folosește Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml.

Doza minimă de 6 µg/zi:

Pentru un an calendaristic sunt necesare 26 stilouri injectoare preumplute Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml.

Cost anual tratament cu Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml pentru doza de 6 µg/zi: 26 x 24.090,56 (preț unitar/UT)= 626.354,56 RON.

Cost lunar tratament cu Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml pentru doza de 6 µg/zi: 626.354,56 RON/12 luni= 52.196,21 RON.

Pentru doze de **24, 27 sau 30 micrograme se folosește Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml**. Dacă doza este mai mare de 30 micrograme/zi: administrați două injecții, una după cealaltă, în locuri diferite; este recomandat să utilizați un stilou injector cu Yorvipath diferit pentru cea de a doua injecție zilnică, chiar dacă ambele stilouri injectoare au aceeași concentrație. **Aruncați fiecare stilou injector la 14 zile după prima utilizare.**

Doza maximă de 60 µg /zi:

Pentru un an calendaristic sunt necesare 52 stilouri injectoare preumplute Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml.

Cost anual tratament cu Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml pentru doza de 60 µg/zi: 52 x 24.090,56 (preț unitar/UT)= 1.252.709,12 RON.

Cost lunar tratament cu Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml pentru doza de 60 µg/zi: 1.252.709,12 RON/12 luni= 104.392,42 RON.

6. CONCLUZII

- Hipoparatiroidismul este o boală endocrină rară caracterizată de insuficiența hormonului paratiroidian (PTH) cu rezultate precum homeostazie anormală a calciului și fosfatului, simptome neuromusculare și afectarea calității vieții.



- Hipoparatiroidismul este asociat cu o serie de complicații grave și invalidante pe termen scurt și lung, precum simptome neuromusculare, complicații renale, calcificări extra-scheletice și tulburări cognitive.

- Există mai multe cauze diferite pentru hipoparatiroidismul cronic. La adulți, cea mai frecventă cauză (până la 75%) este o complicație după o intervenție chirurgicală la nivelul gâtului, unde se estimează că 0,12% până la 4,6% dintre astfel de intervenții chirurgicale sunt asociate cu îndepărtarea accidentală sau cu lezarea glandelor paratiroide.

- Alte cauze ale hipoparatiroidismului cronic includ boli genetice, autoimune sau infiltrative (hemocromatoză, talasemie). Unele cazuri fără etiologie sau care nu pot fi clar asociate cu anumite cauze sunt considerate idiopatice.

- Tratamentul hipoparatiroidismului cronic se bazează pe derivați hidroxilați ai vitaminei D (alfacalcidol sau calcitriol) și pe suplimentarea cu calciu pe cale orală.

- Tratamentele cu calciu și derivații vitaminei D sunt eficiente pentru îmbunătățirea simptomelor neuromusculare și stabilizarea calciului seric la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, aproximativ 20 până la 30% dintre pacienți continuă să prezinte simptome refractare sau complicații biologice greu de gestionat, cum ar fi hipercalciuria și hiperfosfatemia care generează complicații pe termen mediu și lung.

- Astfel, există o nevoie medicală de tratamente medicamentoase eficiente și bine tolerate în gestionarea pacienților adulți cu hipoparatiroidism cronic, în special pentru pacienții care nu sunt controlați optim prin tratament cu vitamine și calciu.

- Au fost demonstrate eficacitatea clinică, siguranța și tolerabilitatea medicamentului Yorvipath la adulții cu hipoparatiroidism, utilizând o doză inițială de 18 $\mu\text{g}/\text{zi}$ și apoi titrată individual și progresiv până la o doză optimă și un maxim de 60 μg pe zi.

- De asemenea a fost evaluat impactul tratamentului cu palopegteriparatidă asupra funcției renale la adulții cu hipoparatiroidism cronic. Într-o analiză post-hoc a studiului PaTHway (desfășurat pe o perioadă de 26 de săptămâni urmate de o perioadă de extensie de 156 săptămâni) care a evaluat eficacitatea și siguranța medicamentului Yorvipath ca terapie de înlocuire a PTH pentru adulții cu hipoparatiroidism, s-a demonstrat că în plus față de menținerea și normalizarea biochimiei serului și urinei, tratamentul cu palopegteriparatidă a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a funcției renale, măsurată prin rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) în săptămâna 52, în special la pacienții cu funcția renală afectată încă de la începutul tratamentului. Îmbunătățirea a fost susținută și în săptămâna 104 de tratament.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI PALOPEGTERIPARATIDUM și DC Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut pentru indicația: „Yorvipath este o terapie de substituție a hormonului paratiroid (PTH), indicată pentru tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic”, întrunește punctajul

de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G22: Boli endocrine și metabolice.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI PALOPEGTERIPARATIDUM și DCI Yorvipath 168 micrograme/0,56 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Yorvipath 294 micrograme/0,98 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Yorvipath 420 micrograme/1,4 ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația: „Yorvipath este o terapie de substituție a hormonului paratiroid (PTH), indicată pentru tratamentul adulților cu hipoparatiroidism cronic”.

Referințe bibliografice:

1. [RCP Yorvipath, INN-palopeqteriparatide](#)
2. [EPAR Yorvipath, INN-palopeqteriparatide](#)
3. [Orphan maintenance assessment report - Yorvipath](#)
4. [HAS YORVIPATH 168 µg/0,56 ml, 294 µg/0,98 ml, 420 µg/1,4 ml,](#)
5. [IQWiG A24-04 - Palopeqteriparatid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
6. [GBA Resolution](#)
7. [Sustained improvement in renal function with palopeqteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway trial - ScienceDirect](#)
8. [Palopeqteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial - PMC](#)

Raport finalizat în data de: 23.01.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu