

Medicinrådets vurdering af palopegteriparatid til behandling af voksne med kronisk hypoparathyroidisme

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. marts 2026

Ikrafttrædelsesdato 25. marts 2026

Dokumentnummer 239406

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Yorvipath

Indikation Palopegteriparatid er et parathyroideahormon (PTH) til substitutionsbehandling, som er indiceret til behandling af voksne med kronisk hypoparathyroidisme.

Lægemiddelfirma Ascendis Pharma A/S

ATC-kode H05AA05

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 31. januar 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 14. november 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 13. februar 2026

Rådets anbefaling 25. marts 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 27 uger (110 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra den 4. februar til og den 5. september 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Der var 2. clock-stop i sagen fra den. 24. november 2025 til den 16. marts 2026, efter anmodning fra ansøger.

Fagudvalg Fagudvalget vedr. endokrinologiske sygdomme (undtaget diabetes)



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet palopegteriparatid til behandling af voksne patienter med kronisk hypoparatyroidisme.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser, og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Ascendis Pharma A/S.

Kronisk hypoparatyroidisme

Hypoparathyroidisme (HypoPT) er en sjælden endokrin sygdom, hvor kroppen producerer for lidt parathyreoideahormon (PTH). HypoPT medfører lavt calcium i blodet (hypokalcæmi) sammen med lave eller utilstrækkelige PTH-niveauer. HypoPT kan være forbigående eller kronisk, og det er den kroniske sygdom, der er relevant for denne vurdering. Årsagerne til sygdommen er typisk kirurgiske (78 %), men kan også være genetiske (7 %) eller have anden oprindelse (15 %).

Symptomer på HypoPT skyldes primært hypokalcæmi og spænder fra træthed, mild prikken, snurren, brændende eller sovende fornemmelse i huden (paræstesier) og muskelkramper til sjældne, men alvorlige symptomer som stivkrampe, laryngospasme og kognitive/psykiske gener som koncentrationsbesvær og depression.

Der er ca. 430-445 patienter i Danmark, som ville være kandidater til behandlingen, samt 10-14 nye patienter om året.

Palopegteriparatid

Palopegteriparatid er et parathyreoideahormon (PTH) til substitutionsbehandling, som er indiceret til behandling af voksne med kronisk hypoparatyroidisme. Palopegteriparatid består af et syntetisk PTH(1-34) konjugeret til en proprietær TransCon carrier. PTH(1-34) og dens metabolit, PTH(1-33) aktiverer også PTH1R.

Palopegteriparatid administreres subkutant med en startdosis på 18 µg en gang dagligt. Det er muligt at dosisjustere i 3-µg-intervaller hver 7. dag, og dosis kan derfor variere mellem 6 og 60 µg per dag.

Nuværende behandling i Danmark

Ifølge de danske retningslinjer består standardbehandling af en kombination af calciumpræparater og aktivt D-vitamin, og behandlingsmålet er et normaliseret serum-calciumniveau og et tilstrækkeligt aktivt D-vitamin. Behandlingsmålet er at niveauet af calcium i blodet er lidt under normalniveau, og at patienterne ikke oplever symptomer.

Effekt og sikkerhed

Det primære effektmål i PaTHway-studiet var et multikomponenteffektmål, defineret som andelen af patienter, der ved uge 26 opnåede alle følgende kriterier:



- Serum-calciumniveauer inden for normalområdet (8,3 til 10,6 mg/dL)
- Uafhængighed af aktivt D-vitamin
- Uafhængighed af calciumtilskud,
- Ingen dosisøgning af studiemedicinen.

Sekundære effektmål inkluderer data for Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES). Det er to patientrapporterede outcomes-instrumenter (HPES-symptom og -Impact), udviklet specifikt til at måle symptombyrden hos patienter med kronisk hypoparathyroidisme.

Derudover er patienternes nyrefunktion sammenlignet i en post-hoc analyse af eGFR og ved "24-timers urin-calciumudskillelse", som var et sikkerheds-endemål i studiet.

Medicinerådet vurderer ikke, at det primære effektmål er patientrelevant. Statistisk signifikant forskel på HPES-domænerne til fordel for palopegteriparatid. Medicinerådet vurderer, at resultaterne vedr. HPES-scoren er usikre pga. underbehandling i placeboarmen, og fordi det tidligt i studiet bliver tydeligt for patienterne, hvilken arm de behandles i, og blændingen derfor brydes. Patienternes eGFR forbedres frem mod uge 26 og det gør calciumudskillelsen i døgnurinen også. Medicinerådet vurderer, at resultaterne vedr. nyrefunktion er behæftet med betydelig usikkerhed, og at det ikke er muligt at måle en afkalkning af nyrerne inden for 26 uger.

Medicinerådet vurderer, at de præsenterede resultater samlet set ikke giver anledning til sikkerhedsbekymringer vedrørende behandling med palopegteriparatid. Der var flere patienter i placeboarmen (42,9 % vs 9,8 %), der oplevede hypokalcæmi, hvilket er forventeligt, da patienternes D-vitamin indtag reduceres i studiet.

Patienterne i interventionsarmen oplevede et fald i knoglemineraltæthed, hvilket er forventeligt ved behandling med et langsomt frigivende PTH. Patienter i osteoporosebehandling og i behandling med andre lægemidler, der påvirker calcium- og knoglemetabolismen, var ekskluderet fra studiet, og det er derfor ikke undersøgt om der er en øget risiko for disse patienter, og der er en advarsel i EPAR'en ang. behandling af denne patientgruppe.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af palopegteriparatid til behandling af hypoparathyroidisme, sammenlignet med konventionel terapi bestående af oralt calcium og aktivt vitamin D-tilskud (SoC).

Dokumentationen for palopegteriparatids effekt er ikke robust, hvilket er en usikkerhed, som især påvirker den sundhedsøkonomiske analyses estimering af QALY-gevinst for palopegteriparatid. Medicinerådet vurderer det dog relevant at præsentere en sundhedsøkonomisk analyse, idet en række af de væsentlige usikkerheder omkring bl.a. effekt kan afspejles via deterministiske følsomhedsanalyser. Præmissen for analysen er, at Medicinerådet har en forventning om, at der kan være effekt af palopegteriparatid, men at størrelsesordenen er meget usikker og derfor skal resultaterne tolkes med forsigtighed.



I analysen baseres palopegteriparatids kliniske effekt og sikkerhedsprofil på PaTHway-studiet. Det samme gør sig gældende for stadieafhængige nytteværdier. Fald i nytteværdi pga. komplikationer og bivirkninger baseres på ekstern litteratur. Omkostninger baseres på DRG-takster for 2025 i kombination med aktiviteter og frekvenser baseret på ansøgers egne observationsdata og Medicinrådets vurdering af dansk klinisk praksis.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Nytteværdien for velregulerede patienter er nedjusteret til 0,892, svarende til niveauet for den danske baggrundsbefolkning i den relevante aldersgruppe fra PaTHway. Andel patienter, der responderer på palopegteriparatid er nedjusteret til 78,9 %, svarende til andelen af patienter der i PaTHway responderede på palopegteriparatid. Ansøgers antagelse om en overdødelighed pga. hypo- og hyperthyroidisme relativt til baggrundsbefolkningen er ekskluderet. Derudover er der foretaget en række ændringer i omkostningsopgørelsen, således at data fra ansøgers egne observationsdata passer til forventningerne til dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem palopegteriparatid og SoC er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 2,3 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder. Disse er både relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag og ansøgers indsendte model. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter primært, at effektmålene fra PaTHway ikke til fulde vurderes at afspejle klinisk relevante forhold, der driver beslutning om behandling, idet behandling i høj grad drives af en kombination af patientens almentilstand og oplevelse af sygdom, og i langt mindre grad baseres på effektmålene, der ligger til grund for analysen af effekt og sikkerhed i ansøgningen. Der er derudover indbygget en væsentlig strukturel usikkerhed i modellen, idet modelleringen af velregulerede ikke muliggør at patienter behandlet med SoC kan være velregulerede. Dette genererer usikkerhed som ikke har været mulig at undersøge via deterministiske følsomhedsanalyser.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Palopegteriparatid	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	20,0	20,0	0,0
Totale QALY	15,4	13,1	2,3
Forskel i omkostninger pr, vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.919.693 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]	



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at patienter som kandiderer til behandling med palopegteriparatid svarer til ca. 15 % af populationen. Det betyder at ca. 195 prævalente og 6-8 incidente patienter årligt vil kandidere til behandling i Danmark, jf. start- og stopkriterierne i afsnit 2.4.

Medicinerådet vurderer det rimeligt at forvente et løbende behandlingsskift af prævalente patienter og estimerer det forventede patientantal til at være 120 patienter i år 5. Medicinerådet estimerer, at anvendelse af palopegteriparatid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel B. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 124,2 mio. DKK i år 5.

Tabel B. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Kronisk hypoparathyroidisme	11
1.3	Palopegteriparatid	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	PaTHway	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	22
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål.....	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	24
2.4.3	Multikomponent primært effektmål	24
2.4.4	HPES-score	26
2.4.5	Nyrefunktion	29
2.5	Opstarts- og seponeringskriterier	30
2.6	Sammenligning af sikkerhed	31
2.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	34
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	34
3.1.1	Eksterne kilder	36
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	36
3.1.1.2	Dataindsamling	36
3.1.1.3	Resultater	37
3.2	Nytteværdier.....	38
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	38
3.2.2	Beregning af nytteværdier.....	39
3.2.3	Resultater for nytteværdier	40
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	42
4.1	Grundantagelser	42
4.2	Model.....	43
4.2.1	Datagrundlag.....	43
4.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	43
4.2.3	Transitionssandsynligheder og mortalitet	45



4.2.4	Modeloutput	46
4.3	Omkostninger	47
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	47
4.3.2	Administrationsomkostninger	48
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	49
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	50
4.3.5	Patientomkostninger	51
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	52
4.5	Resultater	53
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	53
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	54
5.	Budgetkonsekvenser	56
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	56
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	57
6.	Referencer	58
7.	Sammensætning af fagudvalg	60
8.	Versionslog	61



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 60.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HypoPT:	Hypoparathyreoidisme
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PTH:	Parathyreoideahormon
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet palopegteriparatid til behandling af voksne patienter med kronisk hypoparatyroidisme.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Ascendis Pharma A/S.

Ascendis Pharma A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. november 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende endokrinologiske sygdomme (undtaget diabetes) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kronisk hypoparatyroidisme

Hypoparathyroidisme (HypoPT) er en sjælden endokrin sygdom, hvor kroppen producerer for lidt parathyreoideahormon (PTH). HypoPT medfører er lavt calcium i blodet (hypokalcæmi) sammen med lave eller utilstrækkelige PTH-niveauer. HypoPT kan være forbigående eller kronisk, og det er den kroniske sygdom der er relevant for denne vurdering. Årsagerne til sygdommen er typisk kirurgiske (78 %), men kan også være genetiske (7 %) eller have anden oprindelse (15 %) (1). Postoperativ HypoPT betragtes som kronisk efter 6 måneder, såfremt der fortsat er behandlingsbehov (2).

De fleste patienter har også andre sygdomme og mange har fået fjernet skjoldbruskkirtlen pga. kræft i kirtlen. En hyppig bivirkning ved operationen er nedsat stofskifte, og patienterne har derfor symptomer, der kan stamme fra både den underliggende sygdom, behandling heraf og bivirkningerne ved behandling.

Symptomer på HypoPT skyldes primært hypokalcæmi og spænder fra træthed, mild prikken, snurren, brændende eller sovende fornemmelse i huden (paræstesier) og muskelskramper til sjældne men alvorlige symptomer som stivkrampe, laryngospasme, og kognitive/psykiske gener som koncentrationsbesvær og depression. Kronisk HypoPT kan endvidere være forbundet med karies og tandproblemer hos børn, øget risiko for grå stær nyrekomplikationer (nefrokalsinose, nyresten) (3,4). Hos de velbehandlede patienter i dansk klinisk praksis fylder prikken, stikken og træthed mest i patienternes sygdomsbillede.

Der er ikke øget dødelighed hos patienter der har HypoPT på baggrund af benign sygdom (5,6).



Epidemiologiske undersøgelser fra Danmark estimerer en prævalens på cirka 22 patienter pr. 100.000 indbyggere og en incidens på ca. 0,8 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Beregnet med befolkningstallet fra 2025 svarer det ca. til en prævalens på ca. 1.300 patienter og der tilkommer ca. 40 - 55 nye patienter pr. år (4).

Ifølge Iqbal et al. vurderes 25 % af HypoPT patienter ikke at være i tilstrækkelig sygdomskontrol med den nuværende standardbehandling (7). Det svarer til, at der vil være 430 – 445 patienter i Danmark, som ville være kandidater til behandlingen, samt 10 – 14 nye patienter om året.

1.3 Palopegteriparatid

Palopegteriparatid er et parathyroideahormon (PTH) til substitutionsbehandling, som er indiceret til behandling af voksne med kronisk hypoparathyroidisme.

Parathyroideahormon (PTH) dannes naturligt i biskjoldbruskkirtlerne og består af en kæde med 84 aminosyrer. Hormonet virker ved at binde sig til parathyroid hormon 1 receptor (PTH1R) på cellernes overflade, blandt andet i knogler, nyrer og nervevæv. Når PTH aktiverer PTH1R, øges knogleomsætningen, nyrerne optager mere calcium og udskiller mere fosfat, og kroppen danner mere aktivt D-vitamin.

Palopegteriparatid består af et syntetisk PTH(1-34) konjugeret til en proprietær TransCon carrier. PTH(1-34) og dens metabolit, PTH(1-33) aktiverer også PTH1R.

Palopegteriparatid administreres subkutan med en startdosis på 18 µg en gang dagligt. Det er muligt at dosisjustere i 3 µg intervaller hver 7. dag og dosis kan derfor variere mellem 6 og 60 µg per dag.

I starten af behandlingen gives palopegteriparatid sammen med calciumtilskud og aktivt D-vitamin. Når dosis justeres, afsluttes standardbehandlingen, og palopegteriparatid bruges herefter som monoterapi.

Palopegteriparatid er et *orphan drug*, og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Ifølge de danske retningslinjer består standardbehandling af en kombination af calciumpræparater og aktivt D-vitamin, og behandlingsmålet er et normaliseret serum-calciumniveau og et tilstrækkeligt aktivt D vitamin (8). Behandlingsmålet er at niveauet af calcium i blodet er lidt under normalniveau, og at patienterne ikke oplever symptomer.

Standardbehandling:

- Calciumtilskud:

Start med calciumcarbonat 400–500 mg x 2 (alternativt calciumcitrat). Titrér individuelt til typisk 800–1.000 mg/døgn, afhængigt af klinik og biokemi.



- Aktivt vitamin D: Tillæg aktivt vitamin D 1 µg/døgn; ved akut hypokalcæmi kan højere initiale doser være nødvendige.

Der anbefales at holde kalktilskuddet på et stabilt lavt niveau (800-1000 mg/dag) og titrere patienten i niveau for P-calcium ved at ændre på dosis af aktivt D-vitamin (9).

I opstarts- og titreringsfasen monitoreres patienterne hyppigt

Ved stor udskillelse af calcium i urinen, og samtidig ikke for lavt niveau af natrium, får patienterne i tillæg et thiaziddiuretikum, én gang dagligt. Under igangværende diuretisk behandling skal væskenniveauet kontrolleres hyppigt.

Patienter med HypoPT kan også have brug for magnesiumtilskud for at sikre, at magnesium ligger inden for referenceområdet. Magnesium gives til patienter med mangel; den anbefalede dosis er 1 g magnesium opdelt i 2-3 doser.

Ved forhøjede niveauer af fosfat i blodet (hyperphosphatemia) anbefales det at reducere fosfatrig kost og hvis det er utilstrækkeligt, øges calciumdosis og aktivt vitamin D reduceres.

I dansk klinisk praksis behandles patienterne så deres calcium i blodet ligger lidt under normalniveau, men i en grad, hvor patienterne har det godt. Dette for at sikre, at patienterne ikke får hypercalcæmi.

Rutinemæssig brug af PTH anbefales ikke til alle PTH-patienter med kronisk HypoPT i europæiske guidelines, og ligeledes ikke i dansk klinisk praksis (8). Dog anbefaler de europæiske guidelines brug af PTH hos patienter med kronisk HypoPT hvor der fortsat er tegn på HypoPT trods optimeret (aktiveret) vitamin D behandling og passende calciumdosis.

Der findes ingen relevant behandlingsvejledning på området

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Den kliniske vurdering af interventionen baserer sig på PaTHway-studiet, som er et head-to-head studie der undersøger effekt og sikkerhed af palopegteriparatid overfor placebo. I begge behandlingsarme fik patienterne derudover den danske standardbehandling, som består af calcium og aktivt D-vitamin (10). Medicinrådet vurderer, at det er en relevant komparator i dansk klinisk praksis. Ansøger har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til sammenligningen.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Tabel med studieoversigt

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PaTHway [NCT04701203] (10,11)	Voksen patient med kronisk hypoparathyreoidisme af enten postkirurgisk, autoimmun, genetisk eller idiopatisk oprindelse	Palogeteriparatid (TransCon PTH) blev administreret én gang dagligt via subkutan injektion ved brug af en fyldt pen. Startdosis på 18 mcg blev titreret til en optimal dosis, der muliggjorde uafhængighed af calcium og D-vitamin i den blindede periode. Den optimale dosis anvendes i den åbne forlængelsesperiode.	Placebo, administreret én gang dagligt via subkutan injektion ved brug af en fyldt pen. Reduktion af aktivt D-vitamin.	Primært: multikomponent-effektmål Sekundært: HPES Symptom (fysisk domænescore og kognitivt domænescore), HPES Impact (fysisk funktionsdomænescore og dagliglivsdomænescore), SF-36 Andre sekundære: Doser af calcium og aktivt D-vitamin, Serumfosfat, Albuminjusteret serumcalcium, Knoglemineraltæthed, Knogleomsætningsmarkører, Serummagnesium, EQ-5D, Overordnet klinisk vurdering af sygdomsgrad (CGI-S)	Responsrater, rate af behandlingsophør, bivirkningsfrekvenser, livskvalitet.



2.2.1 PaTHway

PaTHway er et fase-3-studie, der sammenligner effekt og sikkerhed, ved behandling med palopegteriparatid over for placebo til voksne med kronisk hypoparatyreoidisme. Studiet består af en 26 ugers randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret del efterfulgt af en åben forlængelse (OLE) i 156 uger, til i alt 182 ugers opfølgning. Ansøger anvender PaTHway som primær dokumentation for effekt, sikkerhed og patientrapporterede udfald samt som fundament for den sundhedsøkonomiske model.

I den blændede fase blev deltagerne randomiseret 3:1 til palopegteriparatid eller placebo som tillæg til standardbehandling (aktivt D-vitamin og calcium), hvorefter standardbehandlingen blev nedtrappet efter protokol ved opnået normokalcæmi. Behandling med palopegteriparatid blev startet på 18 µg s.c. dagligt og titreret i 3 µg-trin mod målværdier for serum-calcium fra 6 – 60 µg/dag. Efter uge 26 fortsatte alle deltagere i OLE med aktiv behandling og individuel titrering. Studiet blev gennemført på tværs af Nordamerika og Europa, herunder i Danmark og Norge.

Inklusionskriterier

- Mænd og kvinder i alderen ≥ 18 år.
- Patienter med kronisk post-kirurgisk hypoparatyreoidisme eller autoimmun, genetisk eller idiopatisk hypoparatyreoidisme i mindst 26 uger.
- Krav om konventionelle behandlingsdoser svarende til eller over en minimumsgrænse: en dosis kalcitriol $\geq 0,5$ µg/dag, eller alfacalcidol $\geq 1,0$ µg/dag og calcium (elementært) ≥ 800 mg/dag (f.eks. calciumcitrat, calciumcarbonat osv.) i mindst 12 uger forud for udvælgelsen. Desuden skulle dosis af kalcitriol, alfacalcidol eller calcium have været stabil i mindst 5 uger inden udvælgelsen.
- Optimering af konventionelle calcium- og D-vitaminbehandlingsdoser inden randomisering for at opnå målte serumværdier af:
 - 25(OH)-vitamin D-koncentration på 20-80 ng/mL (49-200 nmol/L) OG
 - Magnesiumkoncentration inden for normalområdet eller lige under normalområdet, dvs. $\geq 1,3$ mg/dL (0,53 mmol/L) OG
 - Albuminjusteret eller ioniseret serum-calciumkoncentration inden for normalområdet eller lige under den nedre normalgrænse, dvs.:
 - Serum-calcium justeret for albumin mellem 7,8 og 10,6 mg/dL (1,95-2,64 mmol/L)
 - Ioniseret serum-calcium mellem 4,40 og 5,29 mg/dL (1,10-1,32 mmol/L)
- Patienten havde en 24-timers udskillelse af urin-calcium ≥ 125 mg/24 t (på en prøve taget inden for 52 uger før udvælgelsen eller under udvælgelsesperioden).
- Body mass index (BMI) mellem 17 og 40 kg/m² på udvælgelsestidspunktet.
- Hvis alder ≤ 25 år: radiologisk dokumentation for epifyselukning baseret på røntgen af den ikke-dominerende håndled og hånd.



- Thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) inden for normalområdet for laboratoriet i de 6 uger forud for besøg 1. Ved supressiv behandling på baggrund af tidligere thyreoideacancer skulle TSH-niveauet være $\geq 0,2$ mIU/L.
- Ved behandling med thyreoideahormon skulle dosis have været stabil i ≥ 5 uger forud for udvælgelsen.
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² på udvælgelsestidspunktet.
- Patienten skal være i stand til at udføre daglige subkutane selv-injektioner af behandlingen (eller have en udpeget person til at udføre injektionerne) ved hjælp af en fyldt injektionspen.

Eksklusionskriterier

- Nedsat reaktivitet over for PTH (pseudohypoparatyreoidisme)
- Enhver sygdom, der sandsynligvis kunne påvirke calciumstofskiftet eller fosfo-kalcisk homeostase eller PTH-koncentrationer.
- Højrisiko thyreoideacancer inden for 2 år, som krævede TSH-suppression $< 0,2$ mIU/L.
- Brug af loop-diuretika, fosfatbindere (andre end calciumtilskud), digoxin, lithium, methotrexat, biotin > 30 µg/dag eller systemiske kortikosteroider (bortset fra substitutionsbehandling).
- Brug af thiazid-diuretika inden for 4 uger før den 24-timers urinprøve planlagt til ugen forud for besøg 1.
- Brug af PTH-relaterede lægemidler, herunder PTH(1-84), PTH(1-34) eller andre N-terminale fragmenter eller analoger af PTH eller PTH-relateret protein, inden for 4 uger før screening.
- Brug af andre lægemidler, som vides at påvirke calcium- og knoglemetabolisme, inden for 12 uger før udvælgelse.
- Brug af osteoporosebehandlinger, som vides at påvirke knogle- og calciumstofskiftet, i de to år forud for udvælgelse.
- Ikke-hypokalcæmisk epilepsisygdom med en sygehistorie med epileptiske anfald i de 26 uger forud for udvælgelsen. En sygehistorie med epileptiske anfald i forbindelse med hypokalcæmi er ikke eksklusionsgrundlag.
- Øget risiko for osteosarkom, eller tidligere omfattende ekstern eller implanteret strålebehandling af skelettet.

Primære effektmål

- Andel af patienter, der opfylder følgende 4 kriterier efter 26 ugers behandling (ITT-population):
 - **Albuminjusteret calciumniveau** målt inden for 4 uger før uge 26-besøget og ved uge 26-besøget inden for normalområdet (8,3–10,6 mg/dL).



Bemærk: Albuminjusteret serumcalcium blev betragtet som ”abnormt” hvis 2 på hinanden følgende resultater viste, at værdien lå uden for normalområdet i de 4 uger forud for uge 26-besøget.

- **Uafhængighed af aktivt D-vitamin** i de 4 uger før uge 26-besøget (dvs. daglig dosis = 0 OG behovsmedicin (PRN) $\leq$ 7 dage i perioden).
- **Uafhængighed af terapeutiske calciumdoser** i de 4 uger før uge 26-besøget (dvs. gennemsnitlig daglig dosis af elementært calcium $\leq$ 600 mg OG PRN-brug $\leq$ 7 dage i perioden).

Bemærk: En dosis $\leq$ 600 mg/dag blev betragtet som ”supplerende” til det anbefalede daglige indtag for generel sundhed – ikke som en terapeutisk dosis til behandling af hypoparathyroidisme.

- **Ingen dosisøgning af studiemedicinen** (hverken i palopegteriparatid-armen eller placebo-armen) i de 4 uger før uge 26-besøget.

Sekundære effektmål

- Ændring fra baseline til uge 26 for:
 - HPES Symptom – Fysisk domænescore
 - HPES Symptom – Kognitivt domænescore
 - HPES Impact – Fysisk funktionsdomænescore
 - HPES Impact – Dagliglivsdomænescore
 - SF-36 fysisk funktionsunderskala-score

Øvrige sekundære effektmål

- Doser af calcium og aktivt D-vitamin
- Daglig mængde af calcium- og D-vitaminpræparater (tabletter, pulver, væske, suspension eller plaster)
- Serumfosfat
- Albuminjusteret calcium-fosfat-produkt, inkl. andel af patienter med:
 - $\leq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
 - $\leq 52 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
 - $\leq 44 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$
- Albuminjusteret serumcalcium
- Knoglemineraltæthed (BMD) og trabekulær knoglescore (TBS) målt ved DXA
- Knogleomsætningsmarkører (serum P1NP og CTx)
- Serum-magnesium
- Livskvalitet målt med EQ-5D



- Overordnet klinisk vurdering af sygdomsgrad (CGI-S)
- HPES: Impact-domæner (psykologisk velbefindende og sociale relationer) samt total-scorer for symptomer og impact
- SF-36: Delområder (rollebegrænsninger pga. fysisk helbred, smerte, generel helbredstilstand, vitalitet, social funktion, rollebegrænsninger pga. emotionelle problemer og mental sundhed) samt komponent-scorer (PCS og MCS).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med kronisk hypoparathyroidisme, der ikke er i sygdomskontrol med den nuværende standardbehandling	Der er ikke en klar definition af patienter, der ikke er i tilstrækkelig sygdomskontrol i dansk klinisk praksis.	Patienter der ikke er i tilstrækkelig sygdomskontrol antages at være i behandling med D-vitamin, patienter i tilstrækkelig sygdomskontrol antages at være i behandling med palopegteriparatid.
Intervention	Palopegteriparatid	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med palopegteriparatid	Palopegteriparatid
Komparator	Dansk standard	Behandlingen svarer til dansk klinisk praksis – patienterne i studiet er underbehandlet.	Dansk standard
Effektmål	Andel af patienter, der opfylder følgende 4 kriterier efter 26 ugers behandling (ITT-population): Albuminjusteret calciumniveau, uafhængighed af aktivt D-vitamin, uafhængighed af terapeutiske calciumdoser, ingen dosisøgning af studiemedicinen Ændring fra baseline til uge 26 for: HPES Symptom (Fysisk og kognitiv domænescorer), HPES Impact (Fysisk funktions-	Medicinrådet vurderer ikke, at det primære effektmål er patientrelevant.	Samme som effektmål defineret i PaTHway. EQ-5D-5L fra PaTHway. CRPD-analyse (engelsk observationsdata) til mortalitet og komplikationsrater.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
dagliglivsdomænescore), SF-36 fysisk funktionsunderskala-score		
Nyrefunktion (eGFR over 52 uger, urinkalcium)		

2.3.1 Population

Ansøgningen er baseret på ITT populationen fra PaTHway-studiet. Studiepopulationen inkluderer patienter, der responderer tilstrækkeligt på standardbehandlingen, og som derfor ikke ville være kandidater til behandlingen. ■ af patienterne i studiet var utilstrækkeligt kontrolleret (*not adequately controlled*, NAC) ud fra kriterierne defineret af Khan et al. (12).

Ifølge disse kriterier betragtes sygdommen som "ikke tilstrækkeligt kontrolleret" hvis én eller flere af følgende er til stede:

- Symptomer på hypokalkæmi (symptomatisk hypocalcæmi)
- Hyperfosfatæmi (forhøjet serumfosfat)
- Nedsat nyrefunktion (renal insufficiency)
- Hyperkaliuri / for høj urin-calciumudskillelse (hypercalciuria)
- Dårlig livskvalitet relateret til sygdommen.

Baseline karakteristika for ITT-populationen ses i Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for ITT-populationen

	PaTHway	
	Palopegteriparatide (N=61)	Placebo (N=21)
Alder: Gennemsnit (SD)	49,0 (13,1)	47,3 (11,4)
Aldersgruppe (år) - n (%)		
<50	28 (45,9)	14 (66,7)
≥50	33 (54,1)	7 (33,3)
Køn ved fødslen n (%)		
Kvinde	46 (75,4)	18 (85,7)
Body mass index (kg/m ²)		
Gennemsnit (SD)	27,3 (5,8)	29,5 (5,7)
Menopausal status - n	46	18



	PaTHway	
	Palopegteriparatide (N=61)	Placebo (N=21)
Postmenopausal - n (%)	19 (41,3)	3 (16,7)
Race - n (%)		
Asiat	3 (4,9)	2 (9,5)
Hvid	57 (93,4)	19 (90,5)
Andet	1 (1,6)	0
Geografisk region - n (%)		
Nordamerika	39 (63,9)	12 (57,1)
Europa	22 (36,1)	9 (42,9)
Årsag til hypoparathyroidisme - n (%)		
Erhvervet (halskirurgi)	52 (85,2)	18 (85,7)
Autoimmun	1 (1,6)	0
Medfødte genetiske defekter i biskjoldbruskkirtlerne	3 (4,9)	0
Idiopatisk	4 (6,6)	3 (14,3)
Andet	1 (1,6)	0
Varighed af hypoparathyroidisme (år)		
Gennemsnit	12,0	11,1
Min, Maks.	1, 56	1, 33
Patienthistorik - n (%)		
eGFRc (mL/min/1.73 m ²)	67.3 (13.7)	72.7 (14.6)
Historie med nyreinsufficiens	5 (8,2)	1 (4,8)
Historie med nyresten	15 (24,6)	4 (19,0)
Historie med vaskulære forkalkninger	1 (1,6)	0
Historie med hjerneforkalkning	1 (1,6)	0
Historie med grå stær	3 (4,9)	0
Historie med kramper	0	1 (4,8)

Den gennemsnitlige daglige dosis af konventionel terapi ved baseline ses i Tabel 4 og baseline data for albuminjusteret serum-calcium og 24-timers urin-calcium ses i Tabel 5.

Der er forskellige behandlingstraditioner i Europa og USA, hvilket kommer til udtryk i hvilken dosis calcium og aktivt D-vitamin, patienterne behandles med. I Europa begrænser vi calciumindtaget for at skåne nyrerne, og patienterne i dansk klinisk praksis



vurderes i gennemsnit at få ca. 800 mg. calcium. Det betyder, at vi Europa behandler med ca. den dobbelte dosis aktivt D-vitamin.

Tabel 4. Den gennemsnitlige daglige dosis af konventionel terapi ved baseline

Konventionel behandling TDD ved baseline	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
Calciumtilskud/TDD (n)	61	21
Gennemsnit (mg)	1748	2105
Min, Maks (mg)	600; 5000	800; 7200
Calcitriol (aktivt D-vitamin)/TDD (n)	53	17
Gennemsnit (µg)	0,76	0,69
Min, Maks (µg)	0,5; 2,0	0,5; 1,75
Alfacalcidol (aktivt D-vitamin)/TDD (n)	8	4
Gennemsnit (µg)	2.5	2.0
Min, Maks (µg)	1,0; 4,0	1,5; 2,5

Tabel 5. Baseline data for albuminjusteret serum-calcium og 24-timers urin-calcium

Laboratorieresumé ved baseline	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
Albuminjusteret serum-calcium (n)	61	21
Gennemsnit mg/dL (SD)	8,8 (0,7)	8,6 (0,6)
24-timers urin-calcium (n)	60	21
Gennemsnit mg/dL (SD)	392 (175)	329 (140)

Eksklusionskriterierne i studiet forhindrer deltagelse i studiet af patienter der behandles med bla. loop-diuretika og fosfatbindere. Loop-diuretika og fosfatbindere er ikke standardbehandling for HypoPT, men bruges ved komorbid hjertesvigt eller nyresygdom, hvor væskeretention er et problem. Loop-diuretika øger udskillelsen af calcium og magnesium, hvilket kan forværre hypocalcæmi. Ligeledes ekskluderes patienter der er i osteoporosebehandling eller behandles med andre lægemidler der påvirker calcium- og knoglemetabolismen.

Der er 41,3 % af patienterne i interventionsarmen der er postmenopausale, hvorimod det kun er 16, 7 % i placeboarmen. Der er 24,6 % og 19,0 % af patienterne i hhv. interventions- og placebo-armen har nyresten, og 8,2 % og 4,8 % i hhv. interventions- og placebo-armen, der har nyreinsufficiens.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at kriterierne for NAC-sygdom er meget brede og subjektive, og at mange af de patienter man i dansk klinisk praksis vurderer, er velbehandlede, også kan defineres som NAC ud fra disse kriterier.

Patienter med urinary calcium excretion ≥ 125 mg/24 h og eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² blev indrullet i PaTHway studiet, hvilket betyder at patienter med CDK op til stadie 3b (moderat til svært reduceret) blev inkluderet. Således er 28 % af patienterne i stadie 3b ved baseline. Patientkarakteristika ved baseline af PaTHway studiet viser at 7,3 % af patienter havde en historik med nyreinsufficiens og at 23,2 % tidligere havde haft nyresten. Den undersøgte patientpopulation dækker kun i nogen omfang patienter der behandles med loop-diuretika og fosfatbindere. Det betyder, at effekten af lægemidlet kun i noget omfang er undersøgt for patienter med nyreinsufficiens eller ved kardielle komorbiditeter. Det samme er tilfældet ift. osteoporosebehandling og andre lægemidler der påvirker calcium- og knoglemetabolismen. Disse forhold påvirker alle i nogen grad overførbareheden til dansk klinisk praksis.

Baselinekarakteristika for studiets to arme viser forskelle, som kan have betydning for resultaterne. Der er forskel på hvor mange patienter der er i overgangsalder, og de symptomer der forbindes hermed, kan have påvirkning på, hvordan patienterne oplever deres helbredsstatus.

Patienternes historie ift. nyresten ligner ikke den population der behandles i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at kun ca. 2 % af patienterne har nyresten og ingen af patienterne er nyreinsufficiente. Der kan dog være tale om forskelle i hvordan diagnosen opnås. I dansk klinisk praksis scanner man ikke patienterne for nyresten, og Medicinrådet vurderer, at der ville være mange flere med diagnosen, hvis scanning var klinisk praksis. De fleste patienter er dog asymptomatiske, og bliver derfor ikke opdaget. Det kan også skyldes, at vi i Europa behandler med meget lavere doser af calcium.

2.3.2 Intervention

Palopegteriparatid, 18 µg, én subkutan injektion dagligt (dosis blev derefter gradvist og individuelt titreret til en optimal dosis i trin på 3 µg/dag, fra 6 til 60 µg/dag)

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinrådets forventning til behandling med palopegteriparatid i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis behandler man med en kombination af calciumpræparater og aktivt D-vitamin, og behandlingsmålet er et normaliseret serum-calciumniveau og et tilstrækkeligt aktivt D vitamin. De patienter der ikke kommer i tilstrækkelig kontrol på



standardbehandlingen, har i nuværende klinisk praksis ikke nogen relevante behandlingstilbud, da rutinemæssig brug af PTH ikke anbefales og ikke bruges i dansk klinisk praksis.

I PaTHway modtager patienterne standardbehandlingen, samt placebo i en opløsning der gives subkutant hvert døgn. Ved start af den blændede behandlingsperiode skal alle patienterne reducere deres aktive D-vitamin med 33–50 %. Efterfølgende yderligere reduktioner eller komplet seponering blev foretaget efter den foruddefinerede dosis-algoritme baseret på målinger af s-calcium.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at komparator svarer til behandlingen i dansk klinisk praksis, bortset fra, at patienternes dosis af aktivt D-vitamin reduceres. Patienterne i komparator-armen af studiet underbehandles derfor, sammenlignet med dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Det primære effektmål i PaTHway-studiet er et multikomponent-effektmål, defineret som andelen af patienter, der ved uge 26 opnåede alle følgende kriterier:

- Serum-calciumniveauer inden for normalområdet (8,3 til 10,6 mg/dL)
- Uafhængighed af aktivt D-vitamin
- Uafhængighed af calciumtilskud,
- Ingen dosisøgning af studiemedicinen.

Sekundære effektmål inkluderer data for *Hypoparathyroidism Patient Experience Scale* (HPES). Det er to patientrapporteret outcomes-instrumenter (HPES-symptom og -Impact), udviklet specifikt til at måle symptombyrden hos patienter med kronisk hypoparathyroidisme.

Derudover er patienternes nyrefunktion sammenlignet i en *post-hoc* analyse af eGFR og ved "24-timers urin-calciumudskillelse", som var et sikkerheds-endemål i studiet.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet de præsenterede effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analyse er baseret på direkte sammenligninger fra PaTHway-studiet.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at analyserne er velegnede til at evaluere effekt og sikkerhed af palopegteriparatid over for standardbehandling med calciumpræparater og aktivt D-vitamin.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Palopegteriparatid	Standardbehandling	Forskel
Multikomponent primært effektmål	79 (66,3; 88,1)	5 (0,1; 23,8)	74 %-point (60,4; 87,6)
% (95 % CI)			
HPES-symptom Ændring fra baseline (95% CI)	N (59)	N (19)	
Fysiske symptomer	-21,01 (-25,41; -16,60)	-4,81 (5,02) (-15,22; 5,59)	-16,20 (5,02) (-26,61; -5,79)
Kognitive symptomer	-20,49 (2,59) (-25,67; -15,31)	-6,16 (4,71) (-15,92; 3,60)	-14,33 (4,67)
HPES- impact Ændring fra baseline (95% CI)	N (59)	N (19)	
Fysisk funktionsevne	-18,29 (2,65) (-23,59; -12,99)	-1,01 (5,49) (-12,40; 10,38)	-17,28 (5,50)
Dagligliv	-17,65 (2,37) (-22,39; -12,91)	-0,36 (5,68) (-12,19; 11,46)	-17,29 (5,682)
Nyrefunktion			
Calciumudskillelse i døgnurin	Baseline: 9,8 mmol/dag	Baseline: 8,2 mmol/dag	
Gennemsnit	Uge 12: 7,5 mmol/dag	Uge 12: 7,6 mmol/dag	
	Uge 26: 5,5 mmol/dag	Uge 26: 7,3 mmol/dag	

2.4.3 Multikomponent primært effektmål

Det primære effektmål i PaTHway-studiet er et multikomponent effektmål, defineret som andelen af patienter, der efter 26 uger opnåede alle følgende kriterier: Serumcalciumniveauer inden for normalområdet (8,3 til 10,6 mg/dL), uafhængighed af konventionel behandling (defineret som ingen behov for aktivt D-vitamin og ≤ 600



mg/dag calciumtilskud) samt ingen stigning i den ordinerede forsøgsbehandling inden for 4 uger før uge 26.

I interventionsarmen opnåede 79 % af patienterne alle fire kriterier efter 26 uger, hvilket kun var tilfældet for 5 % i placeboarmen, hvilket giver en forskel på 74 %-point mellem grupperne. Andelen af patienter, der opfyldte hver enkelt komponent af det primære endepunkt, var også højere i interventionsarmen sammenlignet med placebo (se Tabel 7).

Tabel 7. Multikomponent primært effektmål (uge 26)

	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
Antal patienter, der opfylder kriterierne for det primære endepunkt i uge 26	48	1
Andel, % (95% CI)	79 (66,3, 88,1)	5 (0,1, 23,8)
Hypothesetest: p-value (palopegteriparatid vs placebo)[†]		<0,0001
Antal patienter, der opfylder hver komponent, n (%):		
Albuminjusteret serum-calcium inden for normalområdet [‡]	49 (80,3)	10 (47,6)
Uafhængighed af aktivt D-vitamin	60 (98,4)	5 (23,8)
Uafhængighed af calciumtilskud	57 (93,4)	1 (4,8)
Ingen dosisøgning af studiemedicinen	57 (93,4)	12 (57,1)

CI: konfidensinterval, n: antal, PTH: parathyroideahormon.

[†] CMH-test med kontrol for ætiologi af hypoparathyreoidisme (postkirurgisk vs. anden).

[‡] Det normale område for albuminjusteret serum-calcium er 8,3 mg/dL til 10,6 mg/dL.

I interventionsarmen ophørte alle patienter undtagen én (60/61) (98,4 %) med at tage aktivt D-vitamin fuldstændigt i uge 4, og dette blev opretholdt gennem hele studieperioden. I alt opnåede 57 patienter (93,4 %) uafhængighed af terapeutiske doser calcium. 57 patienter (93,4 %) havde ingen stigning i ordineret forsøgsmedicin inden for 4 uger før uge 26-besøget. Palopegteriparatid øgede desuden det gennemsnitlige serum-calciumniveau, som blev opretholdt inden for normalområdet ved alle studiebesøg. I placeboarmen blev 23,8 % uafhængige af aktivt D-vitamin, 4,8 % blev uafhængige af terapeutiske doser af calcium, 57,1 % havde ingen stigning i ordineret forsøgsmedicin inden for 4 uger før uge 26-besøget, og 47,6 % havde serum-calciumniveau, som blev opretholdt inden for normalområdet ved alle studiebesøg.

Tabel 8. Baseline og uge 26 serumbiokemi i patienter behandlet med palopegteriparatid og placebo

Serum biochemistries, mean (SD)	Baseline		Uge 26	
	Palopeg (n=61)	Placebo (n=21)	Palopeg (n=61)	Placebo (n=21)
Albumin-adjusted calcium (mg/dL)	8,8 (0,7)	8,6 (0,6)	8,9 (0,7)	8,2 (0,5)



Serum biochemistries, mean (SD)	Baseline		Uge 26	
	Palopeg (n=61)	Placebo (n=21)	Palopeg (n=61)	Placebo (n=21)
Phosphate (mg/dL)	4,2 (0,6)	3,9 (0,8)	3,8 (0,6)	3,9 (0,9)
Calcium _ phosphate prod- uct (mg ² /dL ²)	37,1 (5,7)	33,7 (6,7)	33,9 (4,8)	31,7 (6,4)
Magnesium (mg/dL)	2,1 (0,2)	2,0 (0,2)	2,2 (0,1)	2,0 (0,2)
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL) ^b	38,5 (11,0)	40,0 (15,4)	39,6 (19,3)	34,8 (16,5)
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL) ^b	43,2 (11,9)	41,1 (11,5)	36,4 (12,0)	42,2 (17,4)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^c	67,5 (13,8)	72,7 (14,6)	75,6 (14,5)	70,8 (13,4)

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

a) Albumin-adjusted serum calcium.

b) n = 59 for TransCon PTH group at week 26.

c) eGFR adjusted for body surface area.

Det gennemsnitlige serum-calcium var indenfor normalniveauet (8,3-10,6 mg/dL (2,07-2,64 mmol/L) ved baseline i begge studiearme. Ved uge 26 var serum-calcium for interventionsarmen stadig indenfor normalniveauet, og for placeboarmen var det faldet til lige under normal (se Tabel 8) (10).

Medicinrådets vurdering af det multikomponente-effekt mål

Data viser, at serum-calcium-niveauet faldt for patienterne i placebo-armen, hvilket er forventeligt, da de nedtrappes i aktivt D-vitamin i studietiden. Patienterne i placeboarmen bliver altså underbehandlet i studiets første 26 uger, og der er derfor stor usikkerhed ift. effektforskellen.

Medicinrådet vurderer, at det i sig selv ikke er relevant for patienterne at stoppe med nuværende standardbehandling. Det er relevant hvordan patienterne har det, når de er i behandling, hvilket dette effekt mål ikke beskriver.

2.4.4 HPES-score

Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES)-instrumenterne (Symptom og Impact). Disse instrumenter er patientrapporteret outcomes-instrumenter, udviklet og valideret af ansøger specifikt til at måle symptombyrden hos patienter med kronisk hypoparathyroidisme (13,14). Formålet er at kvantificere hyppighed og sværhedsgrad af de mest typiske symptomer ved hypoparathyroidisme (14,14).



HPES-Symptom:

Fysiske symptomer, som bla. indeholder spørgsmål om de klassiske neuromuskulære og somatiske symptomer ved hypoparathyroidisme:

- muskelspasmer
- muskelkramper
- prikken/tinglen i hænder/fødder/ansigt
- smerter
- træthed/udmattelse
- søvnproblemer
- svimmelhed
- m.fl.

Kognitive symptomer, som bla. indeholder spørgsmål om de kognitive vanskeligheder, som patienter ofte beskriver som "brain fog":

- koncentrationsbesvær
- hukommelsesproblemer
- problemer med at tænke klart
- langsommere tænkning.

HPES-Impact består af fire domæner: Fysisk funktionsevne, dagligliv, psykisk velbefindende og socialt liv og relationer (14). Ansøger har præsenteret data for "fysisk funktionsevne" og "dagligliv"

HPES-Impact

Fysisk funktionsevne: indeholder bla. Spørgsmål om i hvor høj grad HypoT har påvirket patienternes evne til at:

- Bevæge kroppen
- Gå
- Være fysisk aktiv i løbet af dagen
- Dyrke motion eller udføre fysisk krævende aktiviteter
- Kom fysisk til kræfter igen efter aktiviteter

Dagligliv: indeholder bla. Spørgsmål om i hvor høj grad HypoT har påvirket patienternes evne til at:

- Udføre opgaver i hjemmet (f.eks. rengøring, madlavning, huslige pligter).



- Deltage i fritidsaktiviteter eller hobbyer.
- Komme ud og ordne ærinder (f.eks. handle, tage på besøg, bruge offentlig transport).
- Udføre mere komplekse opgaver (f.eks. planlægning, organisering, problemløsning).
- Udføre arbejde eller deltage i skole / studier.
- Planlægge din dag omkring dine symptomer.
- Holde pauser eller tage det med ro, mens du laver aktiviteter.
- Stoppe det, du var i gang med, på grund af dine symptomer.

En lav score indikerer færre eller mildere symptomer, mens en høj score indikerer flere eller mere alvorlige symptomer.

Tabel 9. Ændring fra baseline til uge 26 i HPES-scorer (ITT-population)

HPES-skala	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
HPES-Symptom		
Fysiske symptomer, n	59	19
Ændring fra baseline	-21,01 (95% CI: -25,41; -16,60)	-4,81 (5,02) (95% CI: -15,22; 5,59)
Forskel	-16,20 (5,02) (95% CI: -26,61; -5,79)	
P-værdi	0,0038	
Kognitive symptomer, n	59	19
Ændring fra baseline	-20,49 (2,59) (95% CI: -25,67; -15,31)	-6,16 (4,71) (95% CI: -15,92; 3,60)
Forskel	-14,33 (4,67)	
P-værdi	0,0055	
HPES- Impact		
Fysisk funktionsevne, n	59	19
Ændring fra baseline	-18,29 (2,65) (95% CI: -23,59; -12,99)	-1,01 (5,49) (95% CI: -12,40; 10,38)
Forskel	-17,28 (5,50)	
P-værdi	0,0046	
Dagligliv, n	59	19
Ændring fra baseline	-17,65 (2,37) (95% CI: -22,39; -12,91)	-0,36 (5,68) (95% CI: -12,19; 11,46)
Forskel	-17,29 (5,682)	



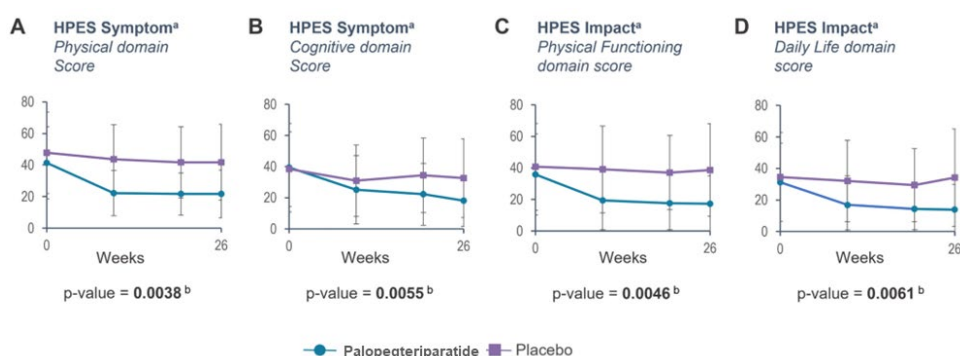
HPES-skala	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
------------	---------------------------	----------------

P-værdi

0,0061

CI: konfidens interval.

Data blev indsamlet efter 10, 20 og 26 uger. Begge HPES-instrumenter er relativt nyligt udviklet og der er ikke klart definerede mindste klinisk relevante forskel i ændringer i HPES-domænerne. Det er heller ikke tydeligt beskrevet, om domænerne er valideret hver for sig og kan bruges uafhængigt af hinanden (15). Alle fire domæner viser et fald i score for interventionsarmen allerede ved uge 10, hvorimod der ikke er ændringer for patienterne i placebo-armen (se Figur 1).



Figur 1. Behandlingseffekt af palopegteriparatid på HPES-scores (ITT-population)

Medicinerådets vurdering af HPES-score

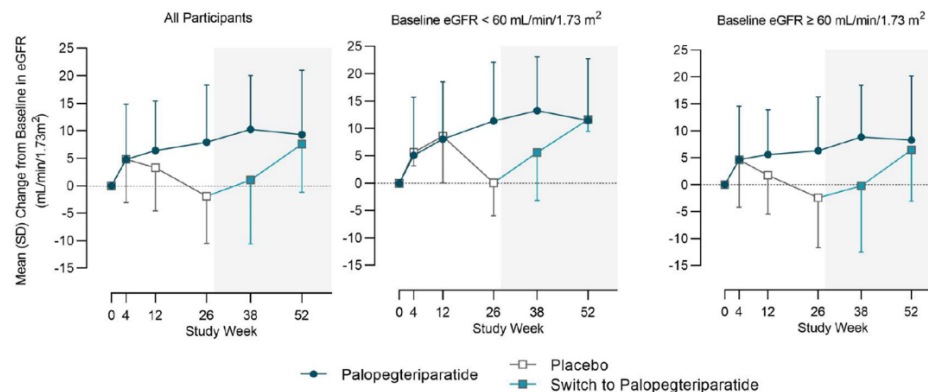
Der er en statistisk signifikant forskel på HPES-domænerne til fordel for palopegteriparatid, men der er ikke defineret mindste klinisk relevante forskelle ved brug af HPES-værktøjerne, og det er derfor usikkert om forskellene har klinisk betydning. Medicinerådet vurderer derudover, at resultaterne vedr. HPES-scorerne er usikre, da værktøjet er udviklet af ansøger og ikke er eksternt valideret.

Studiet er blændet, men da patienterne i interventionsarmen trappes ud af deres calcium-behandling som en del af studiedesignet, er der risiko for at patienter og behandlere kan gætte hvilken behandlingsarm de tilhører. Det er usikkert i hvor høj grad det gør sig gældende.

2.4.5 Nyrefunktion

En post-hoc-analyse blev udført for at undersøge effekten af behandling med palopegteriparatid på nyrefunktionen hos voksne med kronisk HypoPT. Ved baseline var den gennemsnitlige eGFR numerisk lavere hos deltagere, der blev randomiseret til at modtage palopegteriparatid (67,3 mL/min/1,73 m²) sammenlignet med placebo (72,7 mL/min/1,73 m²) (se Tabel 3) (16).

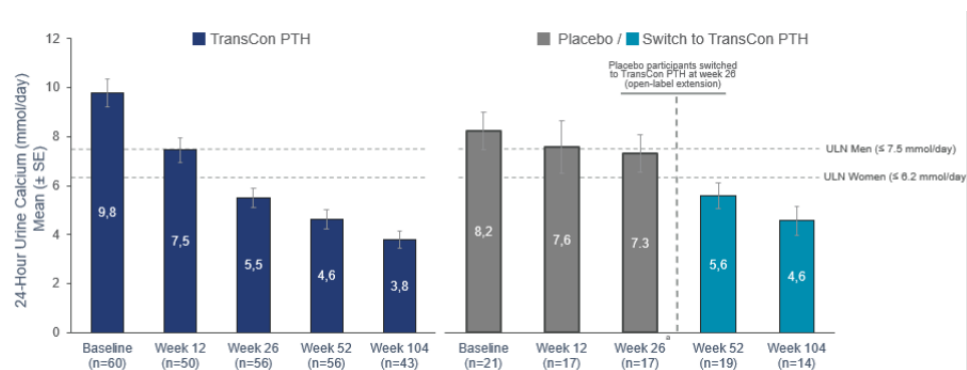
Behandling med palopegteriparatid over 52 uger resulterede i en gennemsnitlig (SD) stigning i eGFR på 9,3 (11,7) mL/min/1,73 m² fra baseline (P<0,0001). Den gennemsnitlige (SD) eGFR steg med 7,6 (8,7) mL/min/1,73 m² (P<0,01) fra baseline til uge 52 for deltagere, der skiftede fra placebo til palopegteriparatid ved uge 26



eGFR: estimated glomerular filtrationsrate; SD, standardafvigelse

Figur 2. Mean (SD) changes from baseline in eGFR through Week 52

Udover eGFR blev patienternes urin-calciumudskillelse evalueret som et sikkerhedsparameter i PaTHway-studiet. Ved baseline havde deltagere i både interventions- og placeboarmen forhøjede niveauer af 24-timers urin-calciumudskillelse (se Figur 3).



Figur 3. Calciumudskillelse i døgnurin efter 12, 26, 52 og 104 uger

24-timers urin-calciumudskillelse faldt i begge grupper, men mest i interventionsarmen, som fik et normaliseret niveau indenfor studiets første 26 uger.

Medicinrådets vurdering af nyrefunktion

Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at måle en afkalkning af nyrerne indenfor 26 uger. Niveauerne af 24-timers urin-calciumudskillelse afspejler ikke dansk klinisk praksis. Analysen er en post-hoc analyse, og Medicinrådet vurderer, at resultaterne vedr. nyrefunktion er behæftet med betydelig usikkerhed.

2.5 Opstarts- og seponeringskriterier

Medicinrådet vurderer, at behandlingen med palopegteriparatid er relevant for patienter, der på trods af adhærens til konventionel behandling over en periode på 12 mdr. opfylder minimum et af følgende kriterier:



- Har trods tæt biokemisk kontrol svær sygdomsbyrde med symptomer relateret til hypoparathyroidisme i form af:
 - o Vedvarende svære sensoriske/muskulære gener
 - o Gentagende symptomatisk nyresten
 - o Svært regulerbar sygdom, med fluktuationer mellem hypo- og hyperkalkæmi, trods tæt opfølgning
 - o Hyppige hospitalskontakter (>12 om året).

Ved postkirurgisk hypoparathyroidisme bør nedtrapning forsøges ved serum-calcium niveauer i normalområdet ved 3-4 gentagende målinger.

2.6 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er rapporteret for patienter i ITT-populationen, der modtog mindst én dosis af forsøgsbehandlingen.

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata for uønskede hændelser og uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen.

I Tabel 10 præsenteres en oversigt over sikkerhedsdata i PaTHway-studiet. Der blev rapporteret uønskede hændelser for 82 % af patienterne i interventionsarmen og for 100 % af patienterne i placeboarmen. For begge armen er der primært registreret uønskede hændelser af grad 1 og 2.

Tabel 10. Oversigt over uønskede hændelser i forsøget under den blinde periode

	Palopecteriparatid (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)
TEAE	50 (82,0)	21 (100,0)
Alvorlige TEAE	5 (8,2)	3 (14,3)
Alvorlighedsgrad [†]		
Grad ≥ 3	2 (3,3)	1 (4,8)
Grad 2	21 (34,4)	9 (42,9)
Grad 1	27 (44,3)	11 (52,4)
TEAE relateret til hyperkalcæmi eller hypokalcæmi, der medførte indlæggelse og/eller besøg i akutmodtagelsen/skadenstuen.	4 (6,6)	2 (9,5)
TEAE, der medførte seponering	1 (1,6) [‡]	2 (9,5)
TEAE, der medførte død	1 (1,6) [‡]	0

Forkortelser: ER, akutmodtagelse; n, antal; PTH, parathyreoideahormon; TEAE, behandlingsrelateret uønskede hændelser.



†I kategorierne for sværhedsgrad vises patienter kun under den højeste sværhedsgradskategori.
‡Dødsfald som følge af hjertestop, der ikke var relateret til forsøgsmedicinen.

De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE) i interventionsarmen omfattede reaktioner på injektionsstedet (31,1 %), hovedpine (21,3 %), paræstesi (18,0 %) og træthed (14,8 %) og derudover var der 6 (9,8 %) af patienterne der oplevede hyperkalcæmi. De hyppigst rapporterede TEAE'er i placeboarmen omfattede [redacted] og [redacted].

Tabel 11. Hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE).

	Palopegteriparatid (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)
	Number of patients with adverse events (%)	Number of patients with adverse events (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Under den blindede periode faldt den mediane BMD i interventionsarmen fra baseline til uge 26. Der var ikke et tilsvarende fald i placeboarmen (11,17).



Tabel 12. Knoglemineraltæthed målt med dobbeltenergi røntgenabsorptiometri (DXA) ved baseline og uge 26

Lokalisation/region	Palopegteriparatid (N = 61)			Placebo (N = 21)	
Z-score (corrected Z-score)	Baseline	Uge 26	Forskel	Baseline	Uge 26
Lumbalcolumna	1,5 (1,54)	0,7 (1,49)	-0,9 (P < 0.0001)	2,0 (1,29)	1,8 (1,02)
Total hofte	0,9 (1,25)	0,5 (1,28)	-0,5 (P < 0.0001)	1,2 (0,73)	1,1 (0,71)
Femurhals	0,8 (1,25)	0,4 (1,31)	-0,6 (P < 0.0001)	1,0 (0,82)	1,0 (0,77)
1/3 radius	0,3 (1,01)	0,3 (1,05)	0 (P= 0.7993)	0,5 (0,93)	0,5 (0,92)



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at de præsenterede resultater samlet set, ikke giver anledning til sikkerhedsbetyrninger vedrørende behandling med palopegteriparatid. Der var flere patienter i placeboarmen (42,9 % vs 9,8 % i placeboarmen) der oplevede hypokalcaemi, hvilket er forventeligt, da patienternes D-vitamin indtag reduceres i studiet.

Patienterne i interventionsarmen oplevede et fald i knoglemineraltæthed, hvilket er forventeligt ved behandling med et langsomt frigivende PTH. Patienterne har ved baseline en forhøjet knoglemineraltæthed, så faldet er ikke bekymrende i sig selv. Det er dog usikkert om faldet fortsætter, men 3-års opfølgingsdata fra PaTH Forward-studiet viser dog, at behandling med palopegteriparatid indledningsvist ser ud til at øge BMD, for derefter at stabilisere sig således at den nærmer sig et aldersvarende niveau for BMD. Patienter i osteoporosebehandling og i behandling med andre lægemidler der påvirker calcium- og knoglemetabolismen, var ekskluderet fra studiet, og det er derfor ikke undersøgt om der er en øget risiko for disse patienter, og der er en advarsel i EPAR'en ang. behandling af denne patientgruppe.

Derudover har studiet en kort blændet periode, så det er derfor usikkert hvilke langtidsbivirkninger patienterne har risiko for.

2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 2.2.1 er der usikkerhed om kriterierne for patienter med utilstrækkeligt behandlet sygdom (NAC), og derfor hvilke danske patienter der er kandidater til behandling og dermed hvilke danske patienter studiepopulationen bør sammenlignes med. Det påvirker overførbareheden til dansk klinisk praksis.

Patienterne i placeboarmen reduceres i dosis af aktivt D-vitamin, hvilket gør at patienterne er underbehandlet sammenlignet med dansk klinisk praksis. Der er derfor usikkerhed omkring effektforskellen mellem studiets to arme, hvilket påvirker resultaterne af alle effektmål.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har målt HRQoL med brug af SF-6D og EQ-5D-5L-spørgeskemaerne i det primære studie PaTHway. Derudover indgår en række eksterne kilder til estimering af fald i nytteværdi som følge af komplikationer og bivirkninger. Data fra disse kilder er baseret på andre spørgeskemaer, herunder EQ-5D-3L, EQ-5D-5L og time trade-off, se Tabel 13.

Instrumentet med primær relevans for analysens resultat er EQ-5D-5L fra PaTHway, som anvendes til beregning af helbredsstadiespecifikke nytteværdier, se afsnit 3.23.2.



Tabel 13. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
Helbredsstadier				
EQ-5D-5L	26 uger	Helbredsstadiespecifikke nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model	PaTHway	
Komplikationer				
Anfald (neurologisk)		Nytteværditab forbundet med neurologiske komplikationer (anfald)	Wester et al. 2021	Afsnit 3.1.1
Katarakt		Nytteværditab forbundet med katarakt	Andayani et al. 2022	Afsnit 3.1.1
Hjertekarsygdom		Nytteværditab forbundet med hjertekarsygdom	Dyer et al. 2010, Golicki et al 2015 og Conrad et al. 2022	Afsnit 3.1.1
Kronisk nyresygdom		Nytteværditab forbundet med kronisk nyresygdom	Jesky et al. 2016	Afsnit 3.1.1
Knoglefraktur, øvre samt nedre luftvejsinfektioner		Nytteværditab forbundet med knoglefraktur	Van Wilder et al. 2019	Afsnit 3.1.1
Urinvejsinfektion		Nytteværditab forbundet med urinvejsinfektion	Shingler et al. 2015	Afsnit 3.1.1
Nyresten og nyreforkalkning		Nytteværditab forbundet med nyresten og nyreforkalkning	Eryildirim et al. 2015	Afsnit 3.1.1
Bivirkninger				
Symptomatisk hyperkalcæmi og hypocalcæmi		Nytteværditab pga. symptomatisk eller asymptomatisk hypercalcæmi.	Lin et al. 2020	Afsnit 3.1.1



3.1.1 Eksterne kilder

Ansøger angiver, at der på baggrund af en regressionsanalyse af EQ-5D-3L og SF-36-data fra PaTHway blev estimeret en række nytteværdier forbundet med bivirkningerne til behandlingerne. Data fra spørgeskemaerne gav dog resultater der indikerede positive nytteværdier forbundet med en række bivirkninger, om end værdierne ikke var statistisk signifikante.

På grund af dette anvender ansøger i stedet en række eksterne kilder (præsenteret i Tabel 13) hvori helbredsrelateret livskvalitet måles og danner afsæt for estimering af nytteværdier forbundet med både bivirkninger og komplikationers indflydelse på sygdomsforløbet. EQ-5D-5L (PaTHway)

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

Ansøger har anvendt EQ-5D-5L til måling af helbredsrelateret livskvalitet i PaTHway-studiet og rapporterer både VAS og EQ-5D-indeksværdier, jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger vurderer, at spørgeskemaet er i stand til at opfange palopegteriparatis eventuelle effekter på de fem dimensioner. Ansøger har indsamlet og rapporteret data for den randomiserede 26-ugers periode af studiets opfølgningsperiode.

3.1.1.2 Dataindsamling

Data blev indsamlet ved baseline, uge 10, 20 og 26. I Tabel 14 fremgår en oversigt over *missing data* hvori det fremgår, at besvarelsesprocenten var høj (89-100 %) i alle 26 uger.

Tabel 14. Overblik over missing data og besvarelsesgrad

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter for hvem data mangler (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved hvert tidspunkt	Antal patienter, som færdiggjorde spørgeskemaet (% af patienttallet der forventes at færdiggøre)
Baseline	■	■	■	■
Uge 10	■	■	■	■
Uge 20	■	■	■	■
Uge 26	■	■	■	■

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet, Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med,

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t,

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.



3.1.1.3 Resultater

EQ-5D-5L-data på VAS og indeksniveau er præsenteret i Tabel 15 og Tabel 16, og afspejler en stigende livskvalitet for palopegteriparatid over 26 uger målt fra baseline, samt et faldende niveau i livskvalitet for SoC-behandlede. Forskellen imellem palopegteriparatid og SoC er dog ikke statistisk signifikant.

Besvarelsesandelene er sammenlignelige imellem palopegteriparatid og SoC over hele perioden, med kun enkelte frafald i hver arm.

Tabel 15. HRQoL-data, VAS

	Palopegteriparatid		SoC		Forskel
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI) p-værdi
Baseline	■	■	■	■	■
Uge 10	■	■	■	■	■
Uge 20	■	■	■	■	■
Uge 26	■	■	■	■	■

Tabel 16. HRQoL-data, EQ-5D-5L indeks

	Palopegteriparatid		SoC		Forskel
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI) p-værdi
Baseline	■	■	■	■	■
Uge 26	■	■	■	■	■

Ansøgers data vedrørende HRQoL afspejler, at patienter behandlet med palopegteriparatid oplever en statistisk signifikant forbedring, imens patienter behandlet med SoC oplever en statistisk insignifikant forværring. Ansøger vurderer på den baggrund, at patienter der opholder sig i det ikke velregulerede stadie kan tilskrives en livskvalitet svarende til niveauet ved baseline (0,715).

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste EQ-5D-5L-spørgeskemaet, at behandling med palopegteriparatid forbedrede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med SoC. Resultatet er baseret på få patienter med kort opfølgningsperiode.

Der er ikke fyldestgørende information om de bagvedliggende studiedata for nytteværdi-estimerne der præsenteres i afsnit 3.2.2, hvilket giver ophav til uvished omkring kvaliteten af estimerne til brug i analysen. Konsekvensen for analysens resultat vurderes at



være begrænset, idet QALY-tab som følge af komplikationer og bivirkninger har mindre betydning for det samlede resultat.

Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med det indsamlede data, idet der er langt mellem alle fire målinger i den randomiserede periode. Det betyder, at der er en risiko for, at eventuelle fald i helbredsrelateret livskvalitet ikke er blevet opfanget.

Medicinerådet har ikke fået adgang til data vedrørende indsamling af helbredsrelateret livskvalitet i studierne der danner grundlag for estimering af fald i nytteværdier. Derfor er det ikke muligt for Medicinerådet at vurdere rimeligheden af de anvendte data, hvilket derfor må betragtes som en usikkerhed i analysen. Konsekvensen for analysens resultat vurderes dog at være begrænset, idet QALY-tab som følge af komplikationer og bivirkninger har mindre betydning for det samlede resultat.

3.2 Nyteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af stadieafhængige nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i PaTHway-studiet. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Ansøger anvender derudover en række eksterne kilder til estimering af fald i nytteværdier som konsekvens af bivirkninger og komplikationer. Fald i nytteværdi tillægges i modellen i en varighed af én cyklus som tilskrives i første cyklus af modellen. Disse har minimal betydning for analysens resultat og gennemgås derfor ikke i Medicinerådets vurdering. I stedet henvises til ansøgningens afsnit 10.3.4 for en gennemgang af ansøgers tilgang til fald i nytteværdi, som Medicinerådet i dette tilfælde vælger at anvende som de fremgår af ansøgningen.

Tabel 17. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	PaTHway	Anvendt ifm. estimering af stadieafhængige nytteværdier
EQ-5D-5L, EQ-5D-3L og TTO	Taiwan, Holland, Indonesiske, Engelske og andre.	Wester 2021 [70] Andayani 2022 [57] Dyer 2010 & Golicki 2015 [58] [59] Jesky et al 2016 [61]	Anvendt ifm. estimering af fald i nytteværdi som følge af komplikation eller bivirkning (stadieafhængige).



Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
		Van Wilder 2019 [62]	
		Shingler 2015 [63]	
		Eryildirim 2015 [64]	

3.2.2 Beregning af nytteværdier

For at estimere ændringen i livskvalitet, målt med EQ-5D-5L i PaTHway, fra baseline til uge 26, har ansøger gennemført en ANCOVA-analyse (analysis of covariance) med kovariaterne:

- Ætiology af hypoparathyroidisme (kirurgisk komplikation eller anden type)
- Baseline EQ-5D-indeksniveau
- Randomiseret behandlingsarm

Analysen er foretaget som en præspecificeret del af studieanalysen og gav ophav til least square means (LSM) ændringer fra baseline til uge 10 og 26 tilsvarende det der er præsenteret i Tabel 18 og

Tabel 19.

Tabel 18. Least square mean ændring fra baseline til uge 10 (EQ-5D-5L indeks, DK vægte)

	Palopeg	CT
ANCOVA model		
N	████	████
LS Mean (SE)	████	████
95% CI for LS Mean	████	████
Difference in LS Means (SE)	████	
95% CI for Difference in LS Means	████	
P-value (Treatment vs Control)	████	

Abbreviation: ANCOVA analysis of covariance; CI confidence interval; CT conventional therapy; DK Denmark; EQ-5D-5L EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT intent-to-treat; LS least squares; Max maximum; Min minimum; Palopeg palopegteriparatide; SE standard error.

Tabel 19. Least square mean ændring fra baseline til uge 26 (EQ-5D-5L indeks, DK vægte)

	Palopeg	CT
ANCOVA model		
N	████	████



	Palopeg	CT
LS Mean (SE)	■	■
95% CI for LS Mean	■	■
Difference in LS Means (SE)	■	
95% CI for Difference in LS Means	■	
P-value (Treatment vs Control)	■	

Abbreviation: ANCOVA analysis of covariance; CI confidence interval; CT conventional therapy; DK Denmark; EQ-5D-5L EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT intent-to-treat; LS least squares; Max maximum; Min minimum; Palopeg palopegteriparatide; SE standard error.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 20 og Tabel 21 angiver de nytteværdier, som ansøger anvender i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 20. Anvendte nytteværdier

	Resultater [95 %CI]	Instrument	Præference- vægt	Kommentar
Stadieafhængig nytteværdi				
NAC	■	■	■	■
Delta	■	■	■	■
AC	■			■

Tabel 21. Anvendte fald i nytteværdier

	Resultat	Instrument	Præferencevægt	Kilde
Komplikationer				
Anfald (neurologisk)	-0.130	EQ-5D	Holland	Wester 2021 [70]
Katarakt	-0.346	EQ-5D	Indonesien	Andayani 2022 [57]
Hjertekarsygdom	-0.337	EQ-5D-5L	Multistudie-tilgang	Dyer 2010 & Golicki 2015 [58] [59]
Kronisk nyresygdom	0.85	EQ-5D-3L	Storbritannien	Jesky et al 2016 [61]
Knoglefraktur	-0.300	EQ-5D	Multistudie-tilgang	Van Wilder 2019 [62]



	Resultat	Instrument	Præferencevægt	Kilde
Øvre og nedre luftvejsinfektion	-0.140	EQ-5D	Multistudie-tilgang	Van Wilder 2019 [62]
Urinvejsinfektion	-0.090	TTO	Storbritannien	Shingler 2015 [63]
Nyresten og nyreforkalkning	-0.220	EQ-5D	NA	Eryildirim 2015 [64]
Bivirkninger				
Hypo- og hypercalcæmia	-0.208	EQ-5D-3L	Taiwan	Lin 2020 [71]

Medicinerådets vurdering af nytteværdier

Medicinerådet vurderer, at ansøgers nytteværdi for velreguleret (on treatment) overestimerer effekten af palopegteriparatid. I modellen estimeres en velreguleret voksen person på godt 48 år at have et nytteværdiniveau (før tillæg af fald i nytteværdi pga. bivirkninger og komplikationer fra

Tabel 21) på [REDACTED], hvilket er højere end niveauet for en aldersvarende person i den danske baggrundsbefolkning. En voksen person i en tilsvarende aldersgruppe (40-49 år) vil jf. Medicinerådets metodevejledning forventes at have en nytteværdi på 0,9.

Samtidigt er det Medicinerådets vurdering at studiepopulationen der behandles med palopegteriparatid er selekteret i en sådan grad, at patientpopulationen fremstår mindre syge end den tilsvarende danske patientpopulation. I dansk klinisk praksis vil man behandle patienter der er besværet af en række andre sygdomme, og det kan derfor ikke forventes at palopegteriparatid-behandlede reelt vil nå det nytteværdiniveau som anvendes i modellen.

Det er muligt, at patienterne - ved overgang til et velreguleret stadie, for en afgrænset periode - vil opleve en livskvalitet som svarer til ansøgers estimat, men Medicinerådet vurderer det rimeligt at antage, at patienterne over en livstidshorisont maksimalt vil nå et livskvalitetsniveau svarende til baggrundsbefolkningens niveau. Medicinerådet nedjusterer derfor palopegteriparatids nytteværdi til det der matcher den aldersvarende danske baggrundspopulation (0,9).

Medicinerådet vurderer, at der på baggrund af det usikre datagrundlag vedrørende palopegteriparatids kliniske effekt og sikkerhed, er grundlag at belyse konsekvensen af udsving i palopegteriparatids nytteværdigevinst. Dette undersøges i en deterministisk følsomhedsanalyse hvori effekten af palopegteriparatid ændres med +/- 10 %.

Brugen af ekstern litteratur til estimering af fald i nytteværdi er forbundet med væsentlig usikkerhed. Betydningen af usikkerheden er i dette tilfælde begrænset da fald i nytteværdi udgør en meget lille andel af den samlede QALY-beregning. Medicinerådet anvender derfor i dette tilfælde ansøgers estimer.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Analysegrundlag

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med palopegteriparatid sammenlignet med konventionel terapi bestående af oralt calcium og aktiv vitamin D-tilskud (SoC).

Som beskrevet i afsnit 2.6 er der væsentlig usikkerhed forbundet med tiltroen til effekten af palopegteriparatid, hvilket påvirker alle effektmål, og dermed også effektmålene der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Konsekvensen er, at QALY- og omkostnings-estimerer er behæftet med væsentlig usikkerhed. I dette tilfælde er der risiko for, at komparator-armens effekt underestimeres, fordi patienter behandlet med SoC i praksis har været underbehandlet, relativt til dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer det fortsat relevant at præsentere en sundhedsøkonomisk analyse, idet en række af de væsentlige usikkerheder omkring bl.a. effekt i nogen grad kan afspejles via deterministiske følsomhedsanalyser.

Præmissen for analysen er, at Medicinrådet har en forventning om, at der kan være effekt af palopegteriparatid, men at størrelsesordenen er meget usikker, og derfor skal analysens resultater tolkes med forsigtighed.

4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 48,6 år, svarende til gennemsnitsalderen for patienter i PaTHway-studiet. Den anvendte tidshorisont er 52,4 år, hvilket giver en livstidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger anvender en cykluslængde på 28 dage, og anvender halvcyklus-korrektion, fordi det vurderes at reducere usikkerheden forbundet med tidspunktet en patient overgår fra ét stadie til et andet. Diskontering er sket med 3,5 % de første 36 år, og herefter med 2,5 % de resterende år i modellen. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.2), og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet ændrer diskonteringsniveauet i hele modellens tidshorisont svarende til 3,5 %, Medicinrådet anvender derudover ansøgers grundantagelser, idet disse er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.



4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

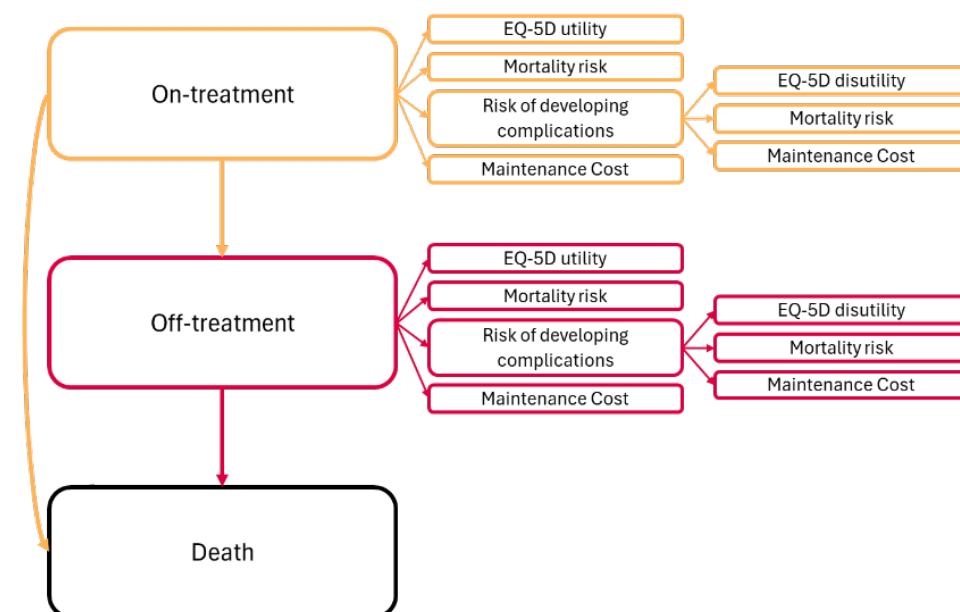
Ansøger baserer palopegteriparatids kliniske effekt og sikkerhedsprofil i modellen på PaTHway-studiet. Det samme gør sig gældende for stadieafhængige nytteværdier, mens fald i nytteværdi baseres på ekstern litteratur. Omkostninger baseres på DRG-takster for 2025 i kombination med aktivitetsfrekvenser fra PaTHway og ansøgers eget UK RWE-studie (CPRD-analysen).

I CPRD-analysen blev patienter klassificeret som værende velbehandlet eller ikke velbehandlet. Ansøger beskriver, at det ikke var muligt at overføre de kliniske definitioner fra PaTHway til CPRD-analysen. I stedet blev forbruget af sundhedsydelser anvendt som surrogatmål for niveauet af sygdomskontrol.

- Patienter var velregulerede, hvis de maksimalt havde 5 ambulante besøg pr. år og ingen indlæggelser.
- Patienter var ikke velregulerede, hvis de havde flere end 5 ambulante besøg pr. år og mindst én indlæggelse.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøgers sundhedsøkonomiske model er en tre-stadies Markov-model (se **Fejl! Henvingskilde ikke fundet.**), hvor patienter i hver behandlingsarm kan være enten i aktiv behandling, ikke i aktiv behandling eller døde. Til hvert stadie er knyttet stadiespecifikke nytteværdier, mortalitetsrater, risici for komplikationer, fald i nytteværdi samt omkostninger.



Figur 4. Ansøgers sundhedsøkonomiske modelstruktur



Centralt for modellen er, at aktiv behandling med palopegteriparatid knyttes til en antagelse om, at patienter er velregulerede. Patienter behandlet med palopegteriparatid indtræder derfor alle i helbredsstadiet 'aktiv behandling', og så længe de befinder sig der, er de velbehandlede til enhver tid. Antagelsen om, at alle patienter behandlet med palopegteriparatid kan betragtes som velbehandlede baserer ansøger på resultaterne i PaTHway, hvor de fleste patienter behandlet med palopegteriparatid opnåede respons på tværs af en række af de endepunkter der var opstillet i studiet, Samtidigt henviser ansøger til palopegteriparatids virkningsmekanisme som PTH-erstatningsterapi.

Omvendt vil patienter der ikke er i aktiv behandling (patienter behandlet med SoC eller patienter som ikke længere behandles med palopegteriparatid) betragtes som ikke velbehandlede. Patienter behandlet med SoC indtræder alle i helbredsstadiet 'ikke i aktiv behandling' og antages ikke at overgå til et aktivt behandlingsstadium uden et behandlingsskift.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet har identificeret flere væsentlige usikkerheder forbundet med ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

En væsentlig grad af strukturel usikkerhed introduceres i modellen som følge af det kliniske datagrundlag der skal dokumentere effekten og sikkerheden af palopegteriparatid. Medicinrådet vurderer jf. afsnit 2.3, at effektmålet der anvendes i PaTHway som udgangspunkt for at definere palopegteriparatids effekt ikke er et valideret effektmål med generel anvendelse i studier af parathyroidisme. Samtidigt vurderes det, at effektmålet har begrænset relevans i forhold til klinikken, idet formålet med PaTHway er at afspejle patienternes afslutning af SoC-behandling, men ikke hvorvidt de forbedrer deres sygdomstilstand. Studiet forholder sig til om plasmakalcium normaliseres – hvilket også er muligt med SoC, og i praksis vil der være udsving på plasmakalcium-niveauet for SoC-behandlede. I klinisk praksis er der et stort fokus på at behandle patienter, ift. hvorvidt de udviser behandlingskrævende symptomer, og det afspejles ikke tilstrækkeligt i et plasmakalcium-niveau. Effekten af palopegteriparatid dokumenteret i PaTHway kan derfor ikke siges til fulde at afspejle en klinisk relevant effekt for patienterne, og den usikkerhed er direkte overført til den sundhedsøkonomiske analyse. Konsekvensen for vurderingen af analysens resultat er, at effekten af palopegteriparatid og SoC kan være forkert, enten for god eller for dårlig, relativt til en mere fyldestgørende effektvurdering, hvilket gør ICER-estimatet meget usikkert.

Der er derudover indbygget en væsentlig strukturel usikkerhed i modelstrukturen (se Figur 4), idet den dikotome kategorisering af velreguleret og ikke velreguleret ikke indfanger den sandsynlighed der er for, at patienter behandlet med SoC i dansk klinisk praksis også vil kunne betragtes som velregulerede. Pilen imellem ansøgers helbredsstadier "*on treatment*" og "*off treatment*" bør kunne gå begge veje, og gælde for både palopegteriparatid og SoC.

Ansøger har ydermere antaget, at alle patienter behandlet med palopegteriparatid oplever respons på lægemidlet, hvilket ikke stemmer overens med data fra PaTHway, hvor 79 % af patienterne behandlet med palopegteriparatid, og 5 % af SoC-behandlede,



responderede svarende til en kategorisering som velreguleret (*on treatment*) efter ansøgers egne kriterier. Medicinrådet ændrer hovedanalysen til at afspejle dette niveau ved analysens start.

Endelig anvender ansøger aktivitetsfrekvenser fra CPRD-analysen til estimering af omkostninger til monitorering og bivirkningshåndtering. I CPRD-analysen afveg klassifikationen af patienters helbredsstadie fra PaTHway, hvilket i sig selv er problematisk. Medicinrådet vurderer dog, at en justering af de anvendte aktivitetsfrekvenser i afsnit 4.3.3 og 4.3.4, så disse svarer til dansk klinisk praksis, kan reducere en del af den usikkerhed som en direkte overførsel af CPRD-analysens frekvenser til analysen vil medføre.

4.2.3 Transitionssandsynligheder og mortalitet

Transitionssandsynlighederne der danner basis for patienternes bevægelse igennem modellen er baseret på et mix af PaTHway-studiet, ansøgers CPRD-studie, Medicinrådets metodevejledning og antagelser omkring sygdomsudviklingen.

Patienter i palopegteriparatid-armen, der er velregulerede, har en fast sandsynlighed for behandlingsstop i hver cyklus (0,2 %) og overgang til det ikke-velregulerede stadie (X %). I hovedanalysen sker transitionen fra velreguleret til ikke-velreguleret øjeblikkeligt (ingen effektreducing over tid). Personer der ikke længere er i behandling med palopegteriparatid eller SoC (svarende til ikke-velreguleret) kan ikke overgå til helbredsstadiet velreguleret.

Ansøgers model og tilgang til transitionssandsynligheder giver ophav til behandlingslængder og ophold på tværs af stadier svarende til den i Tabel 22 præsenterede oversigt.

Tabel 22. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne, herunder behandlingsvarighed, tid i behandling (velreguleret) og tid uden behandling (ikke velreguleret)

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	I behandling [år]	Ikke i behandling [år]	Total [år]
Palopegteri-paratid	15,5	15,5	5,6	21,1
SoC	20,5	0,0	20,5	20,5

Ansøger har inkluderet overdødelighed som følge af hypoparathyroidisme i modellen, baseret på data fra ansøgers UK RWE-studie, CPRD-analysen. Forskel i dødeligheden for patienter med hypoparathyroidisme relativt til den generelle britiske population er stratificeret ift. om de var i behandling (velregulerede) eller ikke i behandling (ikke velregulerede). Hazard ratioerne er herefter koblet til baggrundsdødeligheden for den danske befolkning og specificeret ift. alder og køn. Dødelighedsraterne anvendt i ansøgers model er præsenteret i Tabel 23.



Tabel 23. Hazard ratioer for dødelighed anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske model

Dødelighed	Hazard ratio relativt til baggrundsbefolkning
I behandling (velreguleret)	■
Ikke i behandling (ikke velreguleret)	■

Ansøgers CPRD-analyse ekskluderede patienter med en tidligere diagnose relateret til kronisk nyresvigt eller kardiovaskulær sygdom, hvilket ansøger medgiver potentielt underestimerer den langsigtede dødelighed som følge af disse komplikationer.

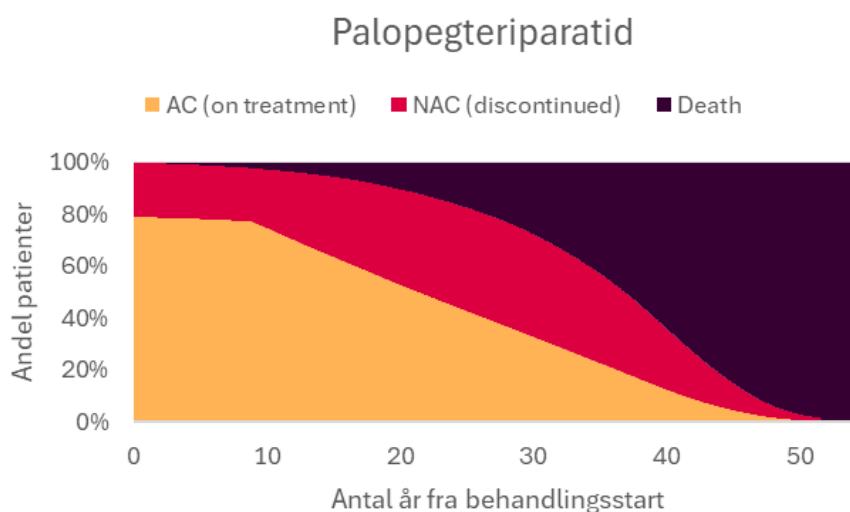
Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder og mortalitet

Medicinrådet vurderer, at den faste transitionssandsynlighed er behæftet med usikkerhed, idet antagelsen er baseret på data med kort opfølgningstid på 26 uger. Medicinrådet anvender ansøger antagelse i mangel på et bedre datagrundlag, men vælger at afspejle betydningen for analysens resultat i en deterministisk følsomhedsanalyse med +/- 0,1 % pr. cyklus.

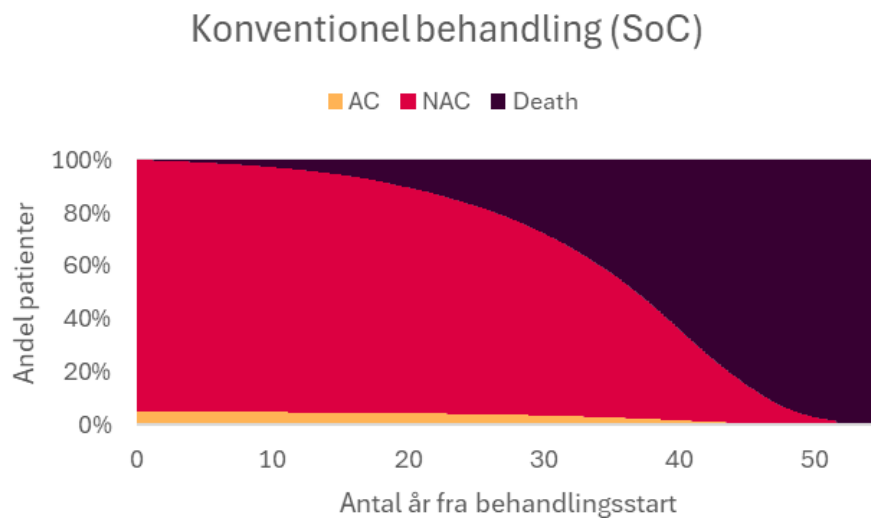
Dødeligheden af hypoparathyroidisme vurderes overestimeret i ansøgers analyse, relativt til en dansk patientpopulation. I ansøgers analyse er det antaget, at patienterne oplever en væsentlig sygdomsprogression, svarende til, at der ses øget dødelighed forbundet med de komplikationer der opleves undervejs. Medicinrådet vurderer ikke, at dette afspejler danske forhold, idet patienterne i praksis ikke når et stadie, hvor de f.eks. har behov for dialyse, som driver en øget dødelighed for patientgruppen (5,6). Medicinrådet fjerner derfor overdødeligheden for begge helbredstilstande i analysen (HR=1), svarende til, at patienterne har samme risiko for at dø som den danske baggrundsbefolkning.

4.2.4 Modeloutput

Som følge af Medicinrådets ændringer i afsnit 4.1 og 4.2 ser behandlingsforløbet for palopegteriparatid og SoC ud som præsenteret i Figur 5 og Figur 6.



Figur 5. Modeloutput for patienter behandlet med palopegteriparatid



Figur 6. Modeloutput for patienter behandlet med SoC

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling da der ikke er alternativer til behandling med SoC eller palopegteriparatid. Medicinrådet finder afgrænsningen rimelig.

Det er særligt omkostninger relateret til palopegteriparatid, samt monitorerings-, bivirknings og patientrelaterede omkostninger som har betydning for analysens resultat.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Palopegteriparatid er markedsført i tre pakningsstørrelser. Hver pakning indeholder to forfyldte penne og 30 engangsnåle der samlet tillader dækning af 28 dages behandling, svarende til ca. 13 pakninger om året pr. patient:

- 168 mikrogram/0,56 mL opløsning, med mulighed for indgivelse af PTH-doser i størrelsesordenen 6, 9 og 12 mikrogram.
- 294 mikrogram/0,98 mL opløsning, med mulighed for indgivelse af PTH-doser i størrelsesordenen 15, 18 og 21 mikrogram.
- 420 mikrogram/1,4 mL opløsning, med mulighed for indgivelse af PTH-doser i størrelsesordenen 24, 27 og 30 mikrogram.

Ansøger anvender doser for palopegteriparatid og SoC som beskrevet i hhv, afsnit 2.2.2 og 2.2.3.



Prisen for [REDACTED] og visse patienter [REDACTED] havde ved studiets opfølgningstidspunkt i uge 26 [REDACTED], svarende til, at der [REDACTED] for disse patienter. Ansøger antager at dette stiger til [REDACTED] efter 52 uger, baseret på tyske observationsdata. Ansøger antager dermed også at [REDACTED] af patienterne har behov for én forfyldt pen pr. dosering i modellen, PaTHway OLE-studiet var andelen af patienter med behov for to forfyldte penne [REDACTED] ved uge [REDACTED], men ansøger vurderer ikke at dette tal er retvisende for klinisk praksis, idet ansøger forventer at dosistitrering i det niveau vil være begrænset i en dansk kontekst.

Ansøger tillægger palopegteriparatid-behandlede yderligere lægemiddelomkostninger for SoC i det første år af sygdomsforløbet, i overensstemmelse med PaTHway-studiets design. Omkostningerne har minimal betydning for analysens resultat og gennemgås derfor ikke yderligere.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af palopegteriparatid og SoC, idet ansøger antager at patienter har adgang til og bruger de forfyldte penne fuldt ud ved hver dosering.

Ansøger anvender en fast sandsynlighed for behandlingsstop på palopegteriparatid på 2,6 %. Det sker på baggrund af data PaTHway OLE-studiet hvor 6 af 79 patienter var stoppet med palopegteriparatid-behandling efter uge 156. Omvendt antager ansøger, at behandling med SoC fortsætter livslangt.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 24.

Tabel 24. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (november, 2025).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Palopegteriparatid	6-30 mikrogram	2 stk.	[REDACTED]	
Calcium carbonat	500 mg	20 stk.	[REDACTED]	Amgros
Alfacaldiol	1 mikrogram	100 stk.	[REDACTED]	

* Palopegteriparatid fremgår med AIP-pris, idet der ikke er forhandlet en SAIP-pris på tidspunktet for vurderingen.

Lægemiddelomkostningerne for palopegteriparatid har afgørende betydning for analysens resultat, og er samtidigt udfordret af at der ekstrapoleres omkostningsestimater fra et studie med kort opfølgningstid til en livstidshorisont, hvor den reelle dosis er ukendt.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af palopegteriparatid på hospitalet i forbindelse med det seks uger lange titrationsforløb. Ansøger baserer de seks uger på median-tiden ([REDACTED]) det tog for patienterne i PaTHway at opnå stabil dosis.



Ansøger tillægger en DRG-2025 takst på 1.992 DKK (DRG 10MA98, Diagnosekode DE209) fire gange i det indledende forløb.

Ansøger antager at behandlingerne derudover er selvadministrerede, og derfor ikke giver ophav til yderligere administrationsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet udskifter median-værdien med gennemsnitsværdien på 49,9 dage, svarende til godt 7 uger. Samtidigt er ansøgers antagelse om, at titrationsforløbet på godt 7 uger kun bør tillægges 4 takster ikke underbygget, idet titrering sker ugentligt. Medicinrådet ændrer derfor denne værdi fra 4 til 7, Medicinrådet anvender derudover ansøgers antagelser vedrørende administrationsomkostningerne.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer monitoreringsomkostninger, baseret på aktiviteter og frekvenser observeret i CPRD-analysen, og knytter dertil DRG2025 takster og takster fra almen praksis. Ansøger har tillagt omkostninger baseret på modellens helbredsstadier (velreguleret og ikke velreguleret). I Tabel 25 fremgår de anvendte hazard ratioer for komplikationerne i de to helbredsstadier, relativt til den generelle befolkning.

Tabel 25. Oversigt over komplikationer og HR relativt til baggrundsbefolkningen (UK)

Komplikation	Velreguleret vs. baggrundsbefolkning (HR)	Ikke velreguleret vs. baggrundsbefolkning (HR)
Neurologisk komplikation (anfald)	■	■
Katarakt	■	■
Hjertekarsygdom	■	■
Kronisk nyresygdom	■	■
Knoglefraktur	■	■
Urinvejsinfektion	■	■
Øvre luftvejsinfektion	■	■
Nedre luftvejsinfektion	■	■
Nyresten	■	■
Nyreforkalkning	■	■

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ændrer i frekvensen af de inkluderede aktiviteter, så disse afspejler dansk klinisk praksis. Tabel 26 opsummerer Medicinrådets anvendelse af monitoreringsomkostninger mht. aktivitetstyper, frekvenser, enhedsomkostninger og DRG-koder.



Tabel 26. Monitoreringsomkostninger forbundet med helbredsstadierne i modellen

Aktivitet	Årlig frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Kilde
Helbredsstadiet "velreguleret"				
Indlæggelse på hospitalet	0	44.599	10MA02 Knoglemetaboliske- og kalksygdomme Diagnose A: DE209; indlæggelsestid: >12 timer	
Ambulant visit på hospitalet	3	1.992	DRG: 10MA98; Diagnose A: DE209	CPRD-analysen
Skadestueindlæggelse	0	327	70AK01 Lette akutte tilstande Diagnose A: DE209; Akut sygdom; indlæggelsestid: <12h	DRG2025 [79]
Almen praksis	2	156,4	PLO §50 0101 (konsultation)	
Helbredsstadiet "ikke velreguleret"				
Indlæggelse på hospitalet	1,5	44.599		
Ambulant visit på hospitalet	8	1.992	Samme som ovenstående koder og kilder.	
Skadestueindlæggelse	0,5	327		
Almen praksis	4	156,4		

I mange tilfælde vil den ambulante kontrol i begge stadier være baseret på en telefonsamtale med lægen, hvorfor ansøgers takst – der dækker et fysisk besøg på sygehuset – kan være overestimeret i visse situationer. Monitoreringsomkostningerne har stor betydning for analysens resultat, og Medicinrådets ændringer fra engelske RWE-forbrugstal til danske frekvenser betyder, at omkostningsforskellen til monitorering reduceres væsentlig, hvilket hæver ICER.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med vamorolon og SoC. Ansøger anvender de rapporterede bivirkningsfrekvenser for hypo- og hypercalcæmi justeret for behandlingsvarighed (TEAE) i den dobbeltblændede del af PaTHway.



Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster og antager, at [REDACTED] af hyper- og hypocalcæmihændelserne resulterer i et skadestudebesøg mens [REDACTED] kræver indlæggelse på sygehuset.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer ikke ansøgers antagelse om at [REDACTED] af patienterne der oplever enten hypo- eller hypercalcæmi vil have behov for indlæggelse på en hospitalsafdeling som rimelig, eller retvisende i forhold til dansk klinisk praksis. I 95 % af tilfældene vil bivirkningerne udløse et besøg i skadestuen, hvorfor Medicinrådet ændrer dette i modellen. De resterende 5 % vil dermed antages at være særligt svære tilfælde som kræver indlæggelse. De inkluderede bivirkningsomkostninger og frekvenser fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Bivirkningsomkostninger anvendt i Medicinrådets sundhedsøkonomiske model

	DRG-Kode	DRG-takst [DKK]
Hypercalcæmi		
Skadestuen	70AK01 Lette akutte tilstande Diagnosis A: DE835C; Diagnosis B: DE209; Acute illness; LOS: <12h	327
Indlæggelse på hospitalsafdeling	10MA02 Knoglemetaboliske- og kalk-sygdomme Diagnosis A: DE835C; Diagnosis B: DE209; LOS: >12h	44.599
Hypocalcæmi		
Skadestuen	70AK01 Lette akutte tilstande Diagnosis A: DE835D; Diagnosis B: DE209; Acute illness; LOS: <12h	327
Indlæggelse på hospitalsafdeling	10MA02 Knoglemetaboliske- og kalk-sygdomme Diagnosis A: DE835D; Diagnosis B: DE209; LOS: >12h	44.599

4.3.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 151 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Derudover har ansøger antaget, at patienter tilbringer 4,3 dage indlagt på hospitalet pr. indlæggelse, baseret på det gennemsnitlige antal dage pr. indlæggelse for patienter der ikke var velregulerede i CPRD-analysen.



Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer i antallet af effektive timer en patient forbruger til direkte behandlingsrelaterede aktiviteter fra 24 timer pr. døgn til 16 timer pr. døgn, under forudsætning af at en patient antages at skulle sove ca. 8 timer i døgnnet. Dette flugter med metoden i lignende sager.

Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse af gennemsnitligt 4,3 dage pr. hospitalsindlæggelse ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Der vil typisk være tale om indlæggelser af 2-3 dage, hvorfor Medicinrådet anvender 3 som gennemsnitsværdien.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Nytteværdi for velregulerede patienter	0,918	0,892	Afsnit 3.2.3
Diskonteringsrente fra år 37	2,5 %	3,5 %	Afsnit 4.1
Andel patienter behandlet med palopegteriparatid der starter i det velregulerede helbredsstadie	100 %	79 %	Afsnit 4.2.2
Andel patienter behandlet med konventionel behandling (SoC) der starter i det velregulerede helbredsstadie	0 %	5 %	Afsnit 4.2.2
Overdødelighed pga. hypoparathyroidisme i helbredsstadierne	HR: 4,99 (velreguleret) HR: 5,62 (ikke velreguleret)	HR: 1 (velreguleret og ikke velreguleret)	Afsnit 4.2.3
Antal uger hvori der tillægges administrationsomkostning for palopegteriparatid-behandlede	4	7	Afsnit 4.3.2
Frekvenser for monitoreringsomkostninger	Baseres på CPRD-analysen	Baseres på kliniske ekspertvurderinger vedr. dansk praksis og patientpopulation.	Afsnit 4.3.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Andel bivirkningsomkostninger som forventes håndteret ambulant	■ (og ■ kræver indlæggelse)	95 % (og 5 % kræver indlæggelse)	Afsnit 4.3.4
Patienttid pr. indlæggelsesdag	24 timer (inkluderer tid patienten sover)	18 timer (ekskluderer tid patienten sover)	Afsnit 4.3.5
Patienttid pr. indlæggelse	4,3 dage	3 dage som øvre gennemsnitlige estimat	Afsnit 4.3.5

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse som præsenteres i tabel 20 estimeres de inkrementelle omkostninger til ■■■■■, mens QALY-gevinsten estimeres til 2,3. Det resulterer i en ICER på ■■■■■ per QALY.

Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Palopegteriparatid	Konventionel behandling (SoC)	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	13.944	0	13.944
Monitoreringsomkostninger	637.396	1.591.673	-954.277
Bivirkningsomkostninger	50.005	125.233	-75.229
Patientomkostninger	142.444	360.464	-218.020
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,0	20,0	0,0
Totale QALY	15,4	13,1	2,3

Forskel i omkostninger pr, vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 3.919.693 DKK

Beregnet med SAIP: ■



4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har gennemført en række følsomhedsanalyser ifm. vurderingen af palopegteriparatid til behandling af hypoparathyroidisme, herunder:

- Nyttéværdi-niveauet for en velreguleret patient
- Andel respondenter ved behandling med palopegteriparatid
- Overdødelighed forbundet med hypoparathyroidisme
- Transitionssandsynlighed fra velreguleret til ikke velreguleret (patienter i behandling med palopegteriparatid).

Alle følsomhedsanalyser vurderes at være væsentlige for vurderingen af palopegteriparatid og præsenteres derfor i Tabel 30 og Tabel 31. Foruden ovenstående følsomhedsanalyser er lægemiddelpriisen for palopegteriparatid af afgørende betydning for analysens resultater.



Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Ink. QALY	Ink. Omk. (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			2,3	■	■
Andel patienter der antages at være velregulerede i palopegteriparatid-behandling (78,9 %)	Andelen af patienter hæves med + 20 %	Antagelsen om, at alle de der behandles med palopegteriparatid kan antages velregulerede, er usikker	2,4 (+0,1)	■	■
	Andelen af patienter sænkes med - 20 %		2,0 (-0,3)	■	■
Baseline nytteværdi for velregulerede (0,892)	Nytteværdien hæves til 0,92	Usikkerhed omkring det faktiske livskvalitetsniveau for patienterne i dansk klinisk praksis	2,6 (+0,3)	■	■
	Nytteværdien sænkes til 0,86		1,9 (-0,4)	■	■
Hazard-ratio for overdødelighed forbundet med hypoparathyroidisme (HR = 1)	HR hæves med + 20 % i begge stadier	Klinisk plausibelt at patienterne har samme dødelighed som baggrundsbefolkningen, men usikkert præcis hvor tæt på denne er.	2,2 (-0,1)	■	■
Transitionssandsynlighed for velregulerede patienter til det ikke velregulerede stadie (0,2 %/cyklus)	Sandsynligheden hæves med 0,1 %-point pr. cyklus	Sandsynligheden er baseret på kort opfølgningstid, hvilket medfører usikkerhed omkring det gennemsnitlige niveau over en livstidshorisont.	1,9 (-0,4)	■	■
	Sandsynligheden sænkes med 0,1 %-point pr. cyklus		2,7 (+0,4)	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlig strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse grundet bl.a. forhold omkring transitionssandsynlighederne i den anvendte partitioned survival model, som beskrevet i afsnit 4.2.2. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af palopegteriparatid og konventionel behandling (SoC).

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være et stigende antal patienter der årligt vil være kandidater til behandling med enten palopegteriparatid eller SoC. I år 1 vurderer ansøger at der er 437 patienter, tallet stiger til 485 i år 5.

Ansøger antager i den forbindelse, at der ved en anbefaling om ibrugtagning af palopegteriparatid vil ske et løbende markedsoptag, med ■ patienter i år 1, stigende til ■, ■, ■ og endelig ■ patienter i aktiv behandling med palopegteriparatid ved år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at patienter som kandiderer til behandling med palopegteriparatid svarer til ca. 15 % af populationen. Det betyder at ca. 195 prævalente og 6-8 incidente patienter årligt vil kandidere til behandling i Danmark, jf. start- og stopkriterierne i afsnit 2.4.

Medicinrådet vurderer det rimeligt at forvente et løbende behandlingsskift af prævalente patienter og estimerer det forventede patientantal til at være 120 patienter i år 5, jf. Tabel 32.

Tabel 31. Medicinrådets estimat af antal nye patienter i behandling med palopegteriparatid

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Palopegteriparatid	0	0	0	0	0
SoC	437	449	461	473	485
Anbefales ikke					
Palopegteriparatid	15	52	86	134	203
SoC	422	392	365	324	262



5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af palopegteriparatid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 33. Er analysen udført med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 124,2 mio. DKK i år 5.

Tabel 32. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, m.fl. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. juni 2016;101(6):2284–99.
2. Dansk Endokrinologisk Selskab [Internet]. [henvist 23. oktober 2025]. Hypoparathyreoidisme. Tilgængelig hos: <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/hypoparathyreoidisme/>
3. Hypercalcaemi - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 22. september 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/symptomer-og-tegn/hypercalcaemi/>
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. september 2015;30(9):1738–44.
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 Off J Am Soc Bone Miner Res. november 2013;28(11):2277–85.
6. Reinke R, Udholm S, Christiansen CF, Almquist M, Londero S, Rejnmark L, m.fl. Hypoparathyroidism and mortality after total thyroidectomy: A nationwide matched cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). april 2024;100(4):408–15.
7. Iqbal K, Dass N, Gip C, Vila J, Rylands AJ, Marelli C. Defining the Characteristics of Chronic Hypoparathyroidism Not Adequately Controlled on Conventional Therapy: Consensus Findings of Three European Delphi Panels. Adv Ther. 2019;36(11):3007–16.
8. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Van Biesen W, m.fl. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. august 2015;173(2):G1–20.
9. Dansk Endokrinologisk Selskab [Internet]. [henvist 30. september 2025]. Hypoparathyreoidisme. Tilgængelig hos: <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/hypoparathyreoidisme/>
10. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, m.fl. 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. 1. december 2020;38(1):14–25.
11. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, m.fl. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Clin Endocrinol Metab. 17. marts 2025;110(4):951–60.



12. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, m.fl. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. J Bone Miner Res. 1. december 2020;37(12):2568–85.
13. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). Patient - Patient-Centered Outcomes Res. april 2020;13(2):151–62.
14. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact). Qual Life Res. januar 2021;30(1):277–91.
15. Brod M, McLeod L, Markova D, Gianettoni J, Mourya S, Lin Z, m.fl. Psychometric validation of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scales (HPES). J Patient-Rep Outcomes. 10. august 2021;5(1):70.
16. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, m.fl. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. Adv Ther. 2024;41(6):2500–18.
17. yorvipath-epar-public-assessment-report_en.



7. Sammensætning af fagudvalg

Der foreligger specifik inhabilitet hos et eller flere medlemmer i dette fagudvalg, hvilket betyder, at det konkrete medlem ikke kan deltage i behandlingen af den konkrete sag, hvor der foreligger specifik inhabilitet

**Har ikke deltaget i vurderingen af dette lægemiddel*

Medicinrådets fagudvalg vedrørende endokrinologiske sygdomme (undtaget diabetes)	
Forperson	Indstillet af
Mikkel Andreassen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Endokrinologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
Eigil Husted Nielsen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Jakob Appel Østergaard <i>Læge</i>	Region Midtjylland
Nilani Ramshanker <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Linda Pickersgill <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Gitte Stampe Hansen - på orlov* <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maria Christensen - vikar <i>Lægemiddelakademiker</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lone Muxoll Storkfelt <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Torben Harsløf <i>Overlæge</i>	Dansk Knogleselskab
Peter Toft <i>Overlæge</i>	Dansk Oftalmologisk Selskab
Udpegning i gang	Danske Patienter
Linda Garlov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. marts 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk