

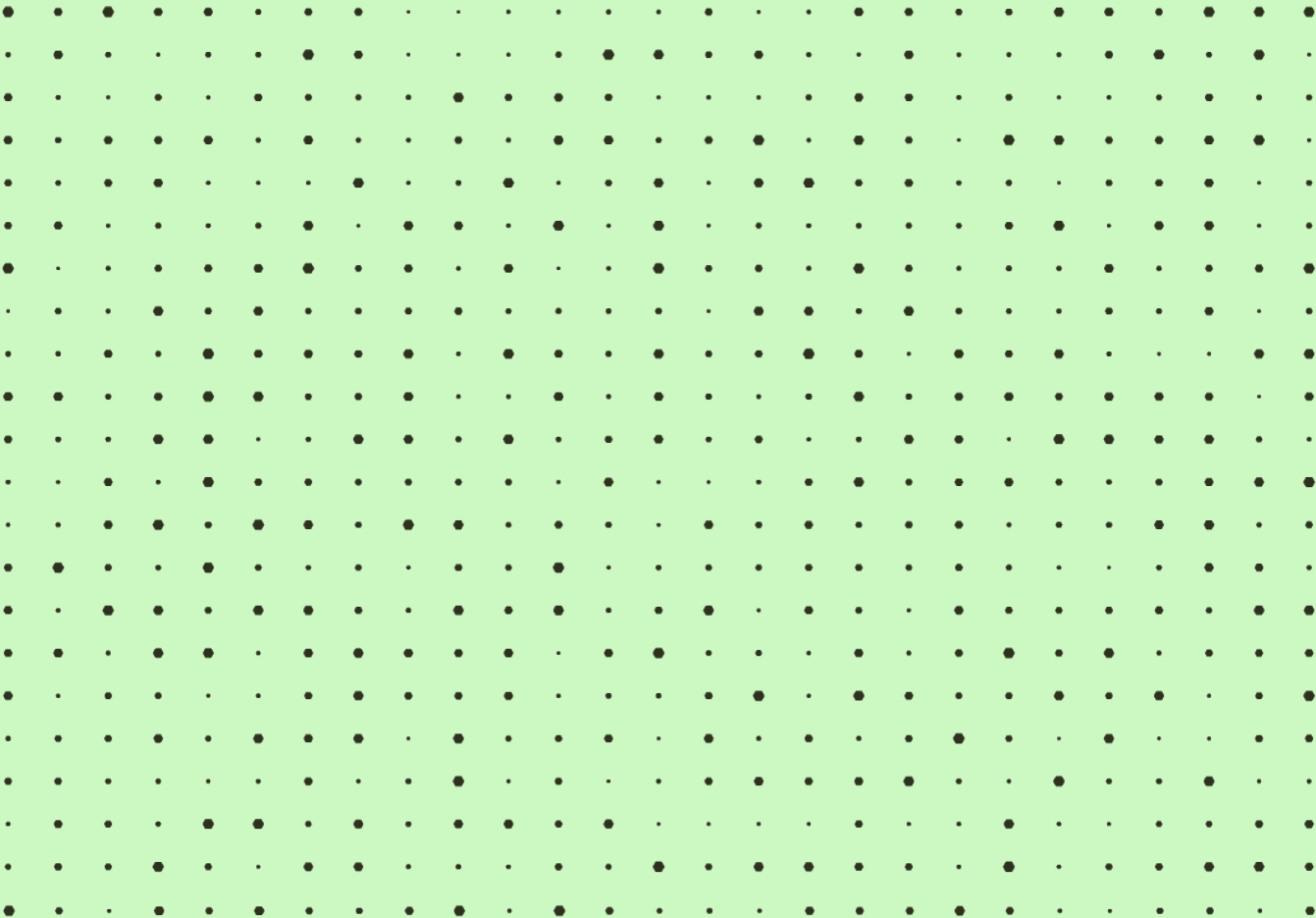
Palopegteriparatid (Yorvipath)

Paratyroidhormon (PTH)-substitusjonsbehandling indisert for
behandling av voksne med kronisk hypoparatyreose

ID2024_009

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

09.06.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggssopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Yorvipath (palopegteriparatid). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at palopegteriparatid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ascendis. De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av palopegteriparatid i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_009: Bestillerforum ber Direktoratet for medisinske produkter gjøre en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte analyse) basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, når ny dokumentasjon kommer fra leverandøren. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Bestillerforum ber leverandøren om å levere ny dokumentasjonen så raskt som mulig, og senest innen 6 måneder.
Legemiddelfirma	Ascendis
Preparat	Yorvipath
Virkestoff	palopegteriparatid
ATC-kode	H05AA05
Aktuell indikasjon	Palopegteriparatid er en paratyreoideahormon (PTH)-substitusjonsbehandling indisert for behandling av voksne med kronisk hypoparatyreose.
Virkningsmekanisme	Palopegteriparatid er et prodrug (inaktiv form) som etter subkutan injeksjon frigjør aktiv form, PTH(1-34), kontinuerlig over ca. 24 timer. Den aktive formen aktiverer aktuelle reseptorer (PTH1R) i benvev og nyrer. Aktivering øker kalsiumreabsorpsjonen i nyrene, øker kalsiumabsorpsjonen (og fosfatabsorpsjonen) i tarmene ved å stimulere vitamin D syntesen, og aktiverer benomsetning og mobiliserer kalsium (og fosfat) i skjelettet. Samlet bidrar dette til økt serum kalsium og redusert kalsiumutskillelsen i urin.
Dosering	Doseres daglig som subkutan injeksjon. Den anbefalte startdosen er 18 mikrog én gang daglig, med påfølgende dosejusteringer i intervaller på 3 mikrog hver 7. dag. Doseintervallet er 6 til 60 mikrog per dag. Doser > 30 mikrog per dag skal administreres som to enkeltdoser, og det anbefales å bruke to penner. Dosen skal tilpasses individuelt basert på kalsium i serum. Optimal dose er minimumsdosen som trengs for å forhindre hypokalsemi. Dette er dosen som holder kalsium i serum innenfor normalområdet uten at det trengs aktive former for vitamin D eller kalsiumtilskudd utover det som er anbefalt ernæringstilskudd. Pasienter som får maksimal dose (60 mikrog), og som har pågående hypokalsemi, kan trenge samtidig administrering av terapeutisk kalsium og/eller aktive former for vitamin D.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐

Sykdom

Kronisk hypoparatyreoidisme	
Om sykdommen	Kronisk hypoparatyreoidisme er en sjelden, endokrin sykdom som skyldes utilstrekkelig produksjon av paratyroideahormon (PTH), noe som blant annet fører til lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi). Hypokalsemi kan gi symptomer som parestesier, muskelkramper og forvirring. Vedvarende alvorlig hypokalsemi kan øke risikoen for hjertekomplikasjoner og pustevansker. Kronisk hypoparatyreoidisme kan ha flere ulike årsaker, men rundt 75 % av tilfellene oppstår etter halskirurgi.
Behandling i norsk klinisk praksis	Konvensjonell behandling er kalsium og aktivt vitamin D. Behandlingsmålet er å holde kalsiumnivå i blodet i nedre del av referanseområdet eller like under, slik at pasienten er symptomfri samtidig som risikoen for hyperkalsuri og nyrekomplikasjoner reduseres. Støttebehandling kan være magnesiumtilskudd, tiaziddiuretika og saltrestriksjon ved behov. De medisinske fagekspertene forteller at de fleste pasientene er godt kontrollert på konvensjonell behandling. PTH-substitusjonsbehandling kan være aktuelt ved kronisk hypoparatyreoidisme som er vanskelig å behandle. Dagens PTH-substitusjonsbehandling er enten ikke optimal (teriparatid off-label) eller ikke lenger tilgjengelig (Natpar). Fagekspertene fremhever at målet med PTH-substitusjon i norsk klinisk praksis primært er å stabilisere kalsiumnivåer og unngå kalsuri, ikke nødvendigvis full seponering av kalsium og aktivt vitamin D.
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge lever anslagsvis 500–600 personer med kronisk hypoparatyreoidisme. De medisinske fagekspertene vurderer at det i hovedsak er pasienter med vanskelig håndterbar postoperativ, kronisk hypoparatyreoidisme som kan være aktuelle for behandling med palopegteriparatid. Dette vil være pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling, og hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum, samt pasienter som har lav livskvalitet på konvensjonell behandling. Fagekspertene anslår at dette totalt vil omfatte maksimalt 5-10 % av pasientene med kronisk hypoparatyreoidisme.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme
Intervensjon	Palopegteriparatid + konvensjonell behandling
Komparator	Konvensjonell behandling
Utfall	QALYs, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	PaTHway, en fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie, med åpen forlengelsesfase (OLE)
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 47 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Ascendis og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Palopegteriparatid + konvensjonell behandling	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	19 610 436	4 016 473	15 593 963
Totale QALYs	14,61	13,41	1,21
Totale leveår	17,35	17,35	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	12 919 852		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			
			0

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av palopegteriparatid er undersøkt i PaTHway, en fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. I studien ble 84 voksne pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme randomisert (3:1) til behandling med enten palopegteriparatid eller placebo, begge i kombinasjon med konvensjonell behandling (kalsium og aktivt vitamin D). Palopegteriparatid/placebo og konvensjonelle behandling ble titrert i henhold til en doseringsalgoritme basert på serumkalsium, med mål om å kunne seponere konvensjonell behandling. Primært endepunkt var andelen respondere ved uke 26, det vil si andel pasienter som oppnådde normalt serumkalsium og uavhengighet fra konvensjonell behandling, uten økning i forskrevet studielegemiddel de siste 4 ukene. Primært endepunkt ble nådd hos 48 av 61 pasienter (78,7 %) i palopegteriparatid-gruppen og hos 1 av 21 pasienter (4,8 %) i placebogruppen. Forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,0001$). Pasientene som fullførte PaTHway, kunne fortsette i den 156 uker lange åpne forlengelsesfasen (OLE) hvor alle pasientene fikk palopegteriparatid. Ved uke 182 (3,5 år) var 63 av 73 pasienter (86,3 %) respondere.

Helserelatert livskvalitet ble målt i PaTHway blant annet med EQ-5D-5L. I den helseøkonomiske analysen er det lagt til grunn at palopegteriparatid forbedrer helserelatert livskvalitet, sammenlignet med konvensjonell behandling. I DMPs hovedanalyse er helsenytten 0,870 for pasienter behandlet med palopegteriparatid og [REDACTED] for pasienter behandlet med konvensjonell behandling, basert på EQ-5D-data fra PaTHway justert for helsenytte i den generelle befolkningen.

Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med palopegteriparatid kan redusere langsiktige komplikasjoner og forbedre overlevelse, sammenlignet med konvensjonell behandling. Komplikasjoner og overlevelsesgevinst er derfor utelatt fra DMPs hovedanalyse.

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved palopegteriparatid er reaksjoner på injeksjonsstedet (21,6 %), hodepine (18,7 %) og parestesier (13,7 %). Den mest alvorlige rapporterte bivirkningen var hyperkalsemi (1,4 %), som ble observert hovedsakelig tidlig i behandlingsforløpet. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger av palopegteriparatid i den dobbeltblinde 26 ukers studiefasen. Bivirkninger er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med palopegteriparatid i gjennomsnitt får 1,2 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med konvensjonell behandling (kalsium og aktivt vitamin D). Palopegteriparatid gjør at pasienter har mer stabile serum-kalsiumnivåer og bedre livskvalitet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med palopegteriparatid er om lag 100 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. for pasienter som bruker én penn til vedlikeholdsbehandling. For pasienter som bruker to penner til vedlikeholdsbehandling, er månedskostnaden i overkant av 200 000 NOK. I den helseøkonomiske analysen er det antatt at █ % av pasientene trenger to penner. Analysen inkluderer også kostnader forbundet med behandlingsstart av palopegteriparatid samt monitorering og oppfølging. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med palopegteriparatid er ca. 19,6 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er omtrent 15,6 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med konvensjonell behandling.

DMP har estimert at merkostnad for palopegteriparatid + konvensjonell behandling sammenliknet med konvensjonell behandling alene, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

12,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at kronisk hypoparatyreoidisme for denne populasjonen behandlet med konvensjonell behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 3,5 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk palopegteriparatid ved behandling av kronisk hypoparatyreoidisme vil være om lag 65 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 40 pasienter behandles med palopegteriparatid i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Resultatene fra PaTHway viser at palopegteriparatid fungerer effektivt som en PTH-substitusjonsbehandling og til å holde kalsiumnivået i blodet innenfor normalområdet.

Studiedesign og primært endepunkt gjør imidlertid at PaTHway ikke er godt egnet som grunnlag for en helseøkonomisk analyse. Hovedmålet i PaTHway var å oppnå uavhengighet av konvensjonell behandling, samtidig som normalt serumkalsium ble opprettholdt. Dette var i praksis ikke mulig å oppnå i komparatorarmen. DMP vurderer at nedtrappingen av konvensjonell behandling i studien har medført at komparatorarmen er underbehandlet. Dette reduserer relevansen av komparatorarmen for norsk klinisk praksis, og gjør at det ikke er mulig å vurdere relativ effekt mellom palopegteriparatid og konvensjonell behandling. DMP har derfor ikke brukt data fra komparatorarmen i PaTHway i den helseøkonomiske analysen. I stedet har DMP lagt til grunn endringen i EQ-5D-5L fra baseline til uke 26 i palopegteriparatid-armen for å modellere nytten av palopegteriparatid sammenlignet med konvensjonell behandling. Denne tilnærmingen er den mest pragmatiske når kontrollarmen ikke kan aksepteres, men vil ha gjenstående usikkerhet som det ikke kan korrigeres for, og som trolig overestimerer nytten av palopegteriparatid. For det første er placeboeffekten ikke tatt hensyn til. For det andre er det sannsynlig at det oppstod funksjonell avblinding i PaTHway, det vil si at pasientene forstod hvilken studiebehandling de fikk selv om studien formelt var blindet. Underbehandling i komparatorarmen og tydelig effekt av palopegteriparatid i intervensjonsarmen har bidratt til dette.

Funksjonell avblinding kan ha overestimert de pasientrapporterte utfallsmålene, herunder EQ-5D-5L, i palopegteriparatid-armen.

Selv om DMP vurderer at EQ-5D-5L-resultater for palopegteriparatid er overestimert for totalpopulasjonen i PaTHway, er det likevel mulig at resultatene i noen grad reflektere nytten av palopegteriparatid for den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene forteller at palopegteriparatid er aktuell for en avgrenset pasientgruppe med vanskelig håndterbar, postoperativ, kronisk hypoparatyreoidisme. Dette vil være pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling, og hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum, samt pasienter som har lav livskvalitet på konvensjonell behandling. Utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling var ikke et inklusjonskriterium i PaTHway.

DMPs hovedanalyse legger til grunn at palopegteriparatid gir økt livskvalitet og reduserte kostnader knyttet til monitorering og oppfølging av hypo- og hyperkalsemi sammenlignet med konvensjonell behandling. Forskjellen i nytte mellom palopegteriparatid og konvensjonell behandling har stor innvirkning på IKER. Enveis sensitivitetsanalyser der nytten varieres med +/- 20 % gir IKER i intervallet 4,8 – 18,8 millioner NOK per vunnet QALY.

Endepunktene i PaTHway (biokjemiske målinger og livskvalitet), samt studiens varighet, gjør det ikke mulig å si noe om effekten av palopegteriparatid på langsiktige komplikasjoner, sammenlignet med konvensjonell behandling. Dette er også påpekt av EMA.

Andel pasienter som har behov for høy vedlikeholdsdosering, og dermed trenger to penner palopegteriparatid, er satt til ■ % i DMPs hovedanalyse basert på en tysk registerstudie. Denne andelen er lavere enn i PaTHway, men ble valgt fordi de medisinske fagekspertene forteller at det i klinisk praksis ikke nødvendigvis vil være et mål å seponere konvensjonell behandling slik målet var i PaTHway. Lavere dose palopegteriparatid kombinert med konvensjonell behandling kan være tilstrekkelig. I en scenarioanalyse der andel pasienter som bruker to penner er satt til ■ %, basert på PaTHway-data ved uke 156, øker IKER til 14,8 millioner NOK per vunnet QALY.

De medisinske fagekspertene som har bistått DMP i denne metodevurderingen vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av palopegteriparatid. Slike kriterier kan bidra til at palopegteriparatid gis målrettet til pasienter med størst forventet nytte og høyest sykdomsalvorlighet. Eksempel på mulige kriterier er omtalt i kapittel 3.3.4.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode.....	4
Sykdom.....	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	6
Liste over tabeller.....	11
Liste over figurer	13
Logg	14
Forkortelser	16
1. Bakgrunn	17
1.1 Oversikt over oppdraget	17
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme	17
1.2 Kronisk hypoparatyreoidisme	18
1.3 Behandling av kronisk hypoparatyreoidisme i norsk klinisk praksis	19
1.4 Forventet plassering av palopegteriparatid i behandlingsalgoritmen.....	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	21
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	21
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	21
3. Analysemetode og PICO	23
3.1 Problemstilling	23
3.2 Helseøkonomisk modell	23
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	26
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	28
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	28
3.3.4 DMPs vurdering.....	29
3.4 Intervensjon	30
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	30
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	31
3.4.3 DMPs vurdering.....	32
3.5 Komparator.....	33
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.5.2 DMPs vurdering.....	34
3.6 Kliniske utfallsmål	35
3.6.1 Relativ effekt.....	35
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	42

3.6.3 Livskvalitet.....	43
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....	49
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.....	49
3.7.2 Kostnader ved behandlingsstart.....	50
3.7.3 Monitorering og oppfølging	51
3.7.4 Pasientenes tidsbruk.....	53
4. Analyseresultater	55
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	55
4.1.1 Firmaets grunnanalyse.....	55
4.1.2 DMPs hovedanalyse	55
4.1.3 Analyser av usikkerhet	57
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	59
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	59
5. Budsjettberegninger	60
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med palopegteriparatid (Yorvipath)	60
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	60
5.3 Budsjettkonsekvenser	61
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	61
Referanser	63
Appendiks 1: Dokumentasjon av livskvalitet	65
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	66
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	67

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 3. Antall brukere av Natpar (ATC kode H05AA03) i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet	20
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	21
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	24
Tabell 6. Baseline pasientkarakteristika i PaTHway. Kilde: EPAR (12) og innsendt dokumentasjon....	27
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	28
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (12, 16)	30
Tabell 9. Andelen pasienter som mottar to penner i den helseøkonomiske modellen, PaTHway og en tysk registerstudie.....	32
Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (12, 16).....	33
Tabell 11. Primær effektanalyse - blindet periode (ITT-populasjon), uke 26 (12).....	35
Tabell 12. Effekterresultater PaTHway OLE - endelig analyse (ITT-populasjon)	37
Tabell 13. Dødelighet hos pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme vs. kontroll, basert på det systematiske litteratursøket levert av Ascendis.....	39
Tabell 14. Subgruppeanalyser på primærendepunktet andelen som responderer ved uke 26 (12).	41
Tabell 15 EQ-5D-observasjoner per besøk og randomisert behandlingsarm	44
Tabell 16. Endring fra baseline til besøk 10 (uke 26) ITT-pasienter – EQ-5D-5L norsk verdisett.	45
Tabell 17. Nyttevekter brukt i Ascendis sin grunnanalyse. Basert på EQ-5D-5L med norsk tariff.....	46
Tabell 18 Ascendis sin grunnanalyse av nyttevekter og tilleggsanalyser etterspurt av DMP	48
Tabell 19. Legemiddelkostnader (NOK) for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	50
Tabell 20. Kostnader knyttet til titreringsfasen ved behandling med palopegteriparatid	51
Tabell 21. Kostnader ved palopegteriparatid + konvensjonell behandling og konvensjonell behandling	52
Tabell 22. Kostnader og antagelser for beregning av pasientenes tidsbruk knyttet til reise og behandling	53
Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	55
Tabell 24. Stegvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Ascendis sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	56
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	57
Tabell 26. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	58
Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	59
Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	60
Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for palopegteriparatid (Yorvipath) + konvensjonell behandling og konvensjonell behandling. Maksimal AUP. inkl. mva. udiskontert.....	61
Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av palopegteriparatid (Yorvipath) til behandling av kronisk hypoparatyreoidisme (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	61
Tabell 31: Årlig omsetning (maksimal AUP inkludert mva) for Natpar (ATC kode H05AA03) i Norge de siste årene. Kilde: Farmalogg.....	62
Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Ascendis, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	65

Tabell 33. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Ascendis, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell 65

Liste over figurer

Figur 1: Modellstruktur.....	23
Figur 2. Median dosering av konvensjonell behandling, aktivt vitamin D (figur A) og kalsium (figur B), frem til uke 52 i PaTHway-studien (17).	36
Figur 3. Albuminjustert serumkalsium til og med uke 52 i PaTHway-studien (17).	36
Figur 4. SF-36 i PaTHway-studien – datakutt 12.01.2022	43
Figur 5: Tornadodiagram for DMPs hovedanalyse	57

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	17-11-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	04-11-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-08-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	14-10-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	23-12-2025
Rapport ferdigstilt	09-06-2026
Total tid hos DMP ¹	217 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	66 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	151 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Monica Christensen	Helse Vest
Hildegunn Aarsetøy	Stavanger Universitetssykehus
Anne Lise Olsen	Akershus universitetssykehus HF

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Alen Brkic	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Solveig Bryn	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ANCOVA	Analysis of covariance
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonshastighet
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HELFO	Helseøkonomiforvaltningen
HRQoL	Health-related quality of life, helserelatert livskvalitet
HPES	Hypoparathyroidism Patient Experience Scale
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	intention to treat
MVA	Merverdiavgift
OLE	Åpen forlengelsesfase
PTH	Paratyreoideahormon
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at palopegteriparatid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ascendis.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Palopegteriparatide (Yorvipath)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	En paratyroidhormon (PTH)-substitusjonsbehandling indisert for behandling av voksne med kronisk hypoparatyreose
Andre godkjente indikasjoner	Ingen
Virkningsmekanisme	Palopegteriparatid er et prodrug (inaktiv form) som etter subkutan injeksjon frigjør aktiv form, PTH(1-34), kontinuerlig over ca. 24 timer. Den aktive formen aktiverer aktuelle reseptorer (PTH1R) i benvev og nyrer. Aktivering øker kalsiumreabsorpsjonen i nyrene, øker kalsiumabsorpsjonen (og fosfatabsorpsjonen) i tarmene ved å stimulere vitamin D-syntesen, og aktiverer benomsetning og mobiliserer kalsium (og fosfat) i skjelettet. Samlet bidrar dette til økt serum kalsium og redusert kalsiumutskillelse i urin.
Dosering ved relevant indikasjon	Doseres daglig som subkutan injeksjon. Den anbefalte startdosen er 18 mikrog én gang daglig, med påfølgende dosejusteringer i intervaller på 3 mikrog hver 7. dag. Doseintervallet er 6 til 60 mikrog per dag. Doser > 30 mikrog per dag skal administreres som to enkeltdoser, og det anbefales å bruke to penner. Dosen skal tilpasses individuelt basert på kalsium i serum. Optimal dose er minimumsdosen som trengs for å forhindre hypokalsemi. Dette er dosen som holder kalsium i serum innenfor normalområdet uten at det trengs aktive former for vitamin D eller kalsiumtilskudd utover det som er anbefalt ernæringstilskudd. Pasienter som får maksimal dose (60 mikrog), og som har pågående hypokalsemi, kan trenge samtidig administrering av terapeutisk kalsium og/eller aktive former for vitamin D.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 17-11-2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_009: Bestillerforum ber DMP gjøre en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte analyse) basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, når ny dokumentasjon kommer fra leverandøren. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Bestillerforum ber leverandøren om å levere ny dokumentasjonen så raskt som mulig, og senest innen 6 måneder.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Palopegteriparatid + konvensjonell behandling	3.4
Komparator	Konvensjonell behandling med kalsium og aktivt vitamin D tilskudd	3.5
Utfallsmål	EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6, 3.7

Metodevurderingen er basert på resultatene fra PaTHway; en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie.

DMP mottok dokumentasjon til metodevurdering av palopegteriparatid første gang 08.11.2024, men denne dokumentasjonen ble senere trukket tilbake av Ascendis. Bestillerforum ble informert om dette i [møte 17.03.2025](#), og bestillingen ble oppdatert. Metodevurderingen er basert på dokumentasjon mottatt 04.11.2025 fra Ascendis.

1.2 Kronisk hypoparatyreoidisme

Hypoparatyreoidisme er en sjelden endokrin tilstand som leder til hypokalsemi og hyperfosfatemi på grunn av mangelfull produksjon av paratyreoideahormon (PTH) (1-3). Pasienter som rammes kan oppleve redusert livskvalitet og en rekke komplikasjoner grunnet hypokalsemi, inkludert parestesier, muskelkramper, angst, depresjon, forvirring, tørr hud og kløe (4, 5). Pasienter med alvorlig hypokalsemi har økt risiko for alvorlige symptomer som hjerterytmeforstyrrelser, og i sjeldne tilfeller kongestiv hjertesvikt, samt pustevansker som følge av spasmer i luftveiene (5).

Alvorlig hypokalsemi forebygges og behandles ofte effektivt med konvensjonell behandling med kalsium og aktivt vitamin D, eventuelt supplert med andre legemidler, for eksempel diuretika og magnesiumtilskudd. Langvarig kalsiumbehandling lindrer derimot ikke nødvendigvis alle plager som reduserer livskvaliteten, og kan være skadelig på nyrene og lede til nedsatt nyrefunksjon og nyrestein (6, 7). Pasienter med tilstander som reduserer inntak eller absorpsjon av kalsium og/eller aktivt vitamin D, har økt risiko for utilstrekkelig respons selv på maksimal dose av konvensjonell behandling (8).

Flere ulike tilstander kan føre til kronisk hypoparatyreoidisme. Omtrent 75 % av tilfellene er postoperative etter hals-/tyreoideakirurgi, mens de resterende 25 % skyldes ikke-postoperative årsaker, inkludert genetiske, autoimmune og idiopatiske former (1, 3, 5). I Norge lever anslagsvis 500–600 personer med kronisk hypoparatyreoidisme, hvorav omtrent to tredjedeler har utviklet tilstanden etter kirurgisk inngrep.

1.3 Behandling av kronisk hypoparatyreoidisme i norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene som er rekruttert av RHF-ene til denne metodevurderingen forteller at behandling av kronisk hypoparatyreoidisme i Norge baseres på nasjonal veileder (9) og internasjonale anbefalinger fra European Society of Endocrinology (1) og Second International Workshop (8).

Konvensjonell behandling er peroralt kalsiumtilskudd og aktivt vitamin D (kalsitriol, alfakalsidiol). Støttende behandling kan bestå av magnesium ved lavt magnesium. Behandlingen må individualiseres og monitoreres ved hjelp av laboratoriemålinger. Behandlingsmålet er albuminjustert kalsium i nedre del av referanseområdet (eventuelt rett under), samt å redusere risiko for hyperkalsuri, hyperfosfatemi og nyrekomplikasjoner. I norsk klinisk praksis forsøkes det ofte å begrense kalsiumtilskudd til 1–1,5 g daglig for å redusere risiko for nyreskade. Ved hyperkalsuri anbefales tiaziddiuretika, ofte i kombinasjon med saltreduksjon. De medisinske fagekspertene forteller at de fleste pasientene er godt kontrollert på dagens konvensjonelle behandling.

Palopegteriparatid er en PTH-substitusjonsbehandling. Andre PTH-substitusjonsbehandlinger er Natpar og teriparatid:

- Palopegteriparatid er et langtidsvirkende PTH-prodrug som består av PTH aktiv del (1-34) med en PEG-kobling. Dette gir en kontinuerlig PTH-eksponering over ca. 24 timer etter administrering.
- Natpar er PTH i full lengde (1-84) og har markedsføringstillatelse som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme som ikke kontrolleres godt nok med bare standardbehandling. Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) har tidligere innvilget individuell stønad på blå resept for Natpar. Finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene i 2019. Natpar er ikke metodevurdert. Produksjonen av Natpar stoppet i desember 2024, og legemidlet vil fases ut i løpet av første halvdel av 2026 (10).
- Teriparatid, PTH aktiv del (1-34), har i noen grad vært forsøkt i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene forteller at den korte halveringstiden gir store utfordringer med svingninger i kalsium. Pumpebehandling med teriparatid brukes hos et fåtall pasienter, men det er begrenset erfaring med denne behandlingen og dokumentasjonen er mangelfull. Teriparatid har markedsføringstillatelse til behandling av osteoporose og brukes off-label ved hypoparatyreoidisme.

De medisinske fagekspertene vurderer at det i hovedsak er pasienter med postoperativ, kronisk hypoparatyreoidisme som kan være aktuelle for behandling med palopegteriparatid. Innenfor denne gruppen vil behandlingen primært være aktuell for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt til tross for høydose konvensjonell behandling. Utilstrekkelig effekt innebærer ustabile serumkalsiumnivåer, hyperkalsuri, utvikling av nyrestein, redusert nyrefunksjon, redusert livskvalitet og/eller gjentatte innleggelser på grunn av hypo- eller hyperkalsemi. Målet med palopegteriparatid-behandling trenger ifølge fagekspertene ikke nødvendigvis å være full seponering av kalsium og aktivt vitamin D, men å bidra til stabile serumkalsiumnivåer og redusere kalsuri.

Dagens PTH-substitusjonsbehandling er enten ikke optimal (teriparatid) eller ikke lenger tilgjengelig (Natpar). Pasienter som per i dag får Natpar tilsvarer rundt 20-23 pasienter ifølge de medisinske fagekspertene. Dette anslaget er noe lavere enn tallene fra Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet (Tabell 3). Fagekspertene forklarer dette med at registerdata også inkluderer legemiddelutleveringer i forbindelse med en klinisk studie, og at tallene dermed ikke nødvendigvis reflekterer relevant bruk av PTH-substitusjonsbehandling i klinisk praksis.

Tabell 3. Antall brukere av Natpar (ATC kode H05AA03) i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet

År	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Antall brukere	32	36	40	36	32	25

1.4 Forventet plassering av palopegteriparatid i behandlingsalgoritmen

DMP vurderer at palopegteriparatid i hovedsak vil bli brukt i stedet for dagens konvensjonelle behandling med kalsium og aktivt vitamin D hos pasienter med kronisk postoperativ hypoparatyreoidisme, som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling. Fagekspertene fremhever at målet med PTH-substitusjon i norsk klinisk praksis primært er å stabilisere kalsiumnivåer og unngå kalsuri, ikke nødvendigvis full seponering av kalsium og aktivt vitamin D. Kombinasjon av palopegteriparatid og konvensjonell behandling sammen med støttebehandling ved behov (for eksempel magnesium eller tiazid) er derfor aktuelt.

DMPs konklusjon om komparator
Dagens konvensjonelle behandling med kalsium og vitamin D er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Ascendis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Søket var sist oppdatert i september 2025.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

PaTHway (Pivotal Studie)	
Studie ID	NCT04701203
Design	Fase 3, multisenter, randomisert (3:1), dobbelblindet, placebo-kontrollert, med åpen forlengelsesfase
Studielokasjon	Studien ble gjennomført ved 21 sentre i 7 land i Nord-Amerika og Europa
Populasjon	N = 84 Viktige inklusjonskriterier: ▪ Voksne over 18 år. ▪ Kronisk hypoparatyreoidisme i minst 26 uker. ▪ Dokumentert historikk med hypokalsemi og lavt serum PTH. ▪ Dokumentert behandling med kalsiumtilskudd og aktivt vitamin D i daglig minimumsdose eller mer i minst tolv uker før screening, med uendret dosering i minst fem uker før screening. ▪ Tyreoideastimulerende hormon innenfor referanseområdet målt innen seks uker før baseline, og ved tyreoideahormonerstatning uendret dose i minst fem uker før screening. ▪ Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m². Viktige eksklusjonskriterier: ▪ Pseudohypoparatyreoidisme. ▪ Andre sykdommer som kan påvirke kalsiummetabolismen, kalsium-fosfatbalansen eller serum PTH-nivået. ▪ Høy risiko for skjoldbruskkjertelkreft eller benkreft. ▪ Legemidler som kan påvirke kalsium-, fosfat- og vitamin D-metabolismen, kalsiumutskillelse i urin (blant annet tiazid). ▪ Bruk av andre PTH-analoger (blant annet Natpar) eller allergier mot slike medisiner. ▪ Ammende eller gravide. ▪ Hjerneinfarkt eller hjerneblødning siste 5 år. ▪ Symptomatisk hjertesykdom siste 26 ukene før baseline. I løpet av fire uker før randomisering fikk alle pasienter individuell dosetilpasning av konvensjonell behandling for å oppnå albuminkorrigert kalsium i serum mellom 1,95 og 2,64 mmol/L. Stratifisering: Randomiseringen ble stratifisert etter postoperativ og ikke-postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme.
Intervensjon	Pasientene startet med 18 mikrog palopegteriparatid daglig, deretter ble dosen tilpasset med individuell titrering i trinn på 3 mikrog til 6–60 mikrog/daglig basert på pasientenes serum-kalsiumnivå. Dette foregikk samtidig med gradvis nedtrapping og seponering av kalsium og aktivt vitamin D. Ved hypokalsemi ble kalsium og aktivt vitamin D gjenoppstartet. Palopegteriparatid og konvensjonelle behandling ble titrert i henhold til en doseringsalgoritme basert på albuminjustert serum-kalsiumnivå, med mål om å oppnå uavhengighet fra konvensjonell behandling. Varighet: 26 uker dobbeltblindet, etterfulgt av 156 uker åpen studiefase (OLE)

	n = 63
Komparator	Pasientene startet med 18 mikrog subkutan injeksjon uten virkestoff (placebo) daglig, deretter ble dosen tilpasset med individuell titrering i trinn på 3 mikrog til 6–60 mikrog/daglig basert på pasientenes serum-kalsiumnivå. Dette foregikk samtidig med gradvis nedtrapping og seponering av kalsium og aktivt vitamin D. Ved hypokalsemi ble kalsium og aktivt vitamin D gjenoppstartet. Placebo og konvensjonelle behandling ble titrert i henhold til en doseringsalgoritme basert på albuminjustert serum-kalsiumnivå, med mål om å oppnå uavhengighet fra konvensjonell behandling. Varighet: 26 uker dobbeltblindet studiefase n = 21
Primært endepunkt	Andelen pasienter ved uke 26 som oppnådde: – nivå av kalsium i serum i normalområdet (2,07 til 2,64 mmol/L), – uavhengighet av konvensjonell behandling definert som uten behov for aktivt vitamin D og ≤ 600 mg/dag med kalsiumtilskudd, og – ingen økning i forskrevet studiebehandling innen 4 uker før uke 26.
Viktige sekundære endepunkter	Helserelatert livskvalitet: Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES) 36-Item Short Form Survey (SF-36)
Observasjonstid	26 uker dobbeltblindet, placebokontrollert fase, etterfulgt av en åpen forlengelsesfase (OLE) med planlagt total varighet opptil 156 uker.
Datakutt	Primæranalyse: uke 26 (datakutt 12. januar 2022) Predefinerte analyser ved uke 52, 104, 156 og 182. Endelig analyse: uke 182 (datakutt 21. januar 2025)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

Relevante pågående studier

I tillegg til den pivotale studien, nevner Ascendis tre andre studier som undersøker palopegteriparatid for behandling av kronisk hypoparatyreoidisme, hvorav to av studiene er avsluttet:

- **PaTH Forward** ([NCT04009291](#)) var en fase 2 studie som startet i 2019 og ble fullført i 2025 med 59 inkluderte pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme. Studien undersøkte effekten av palopegteriparatid i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase på fire uker, etterfulgt av åpen forlengelse på opptil 262 uker hvor alle pasientene fikk palopegteriparatid.
- **PaTH CHINA TRIAL** ([NCT05387070](#)) er utført i Kina, og har tilsvarende studiedesign som PaTHway (se over). Studien startet i 2021 og ble fullført i 2026, og inkluderte 81 pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme.
- **PaTHway60** ([NCT07081997](#)) er en enarmet, åpen, fase 3 intervensjonsstudie med oppstart i 2025. Det planlegges å rekruttere omtrent 18 pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme i USA for å undersøke effekten av palopegteriparatid ≥30 mikrog daglig. Studien varer i 78 uker og estimeres fullført mot slutten av 2027.

DMPs vurdering

PaTHway ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av palopegteriparatid, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra PaTHway ikke er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Nedtrapping av konvensjonell behandling i kontrollgruppen vanskeliggjør vurderingen av relativ effekt. Dette og studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

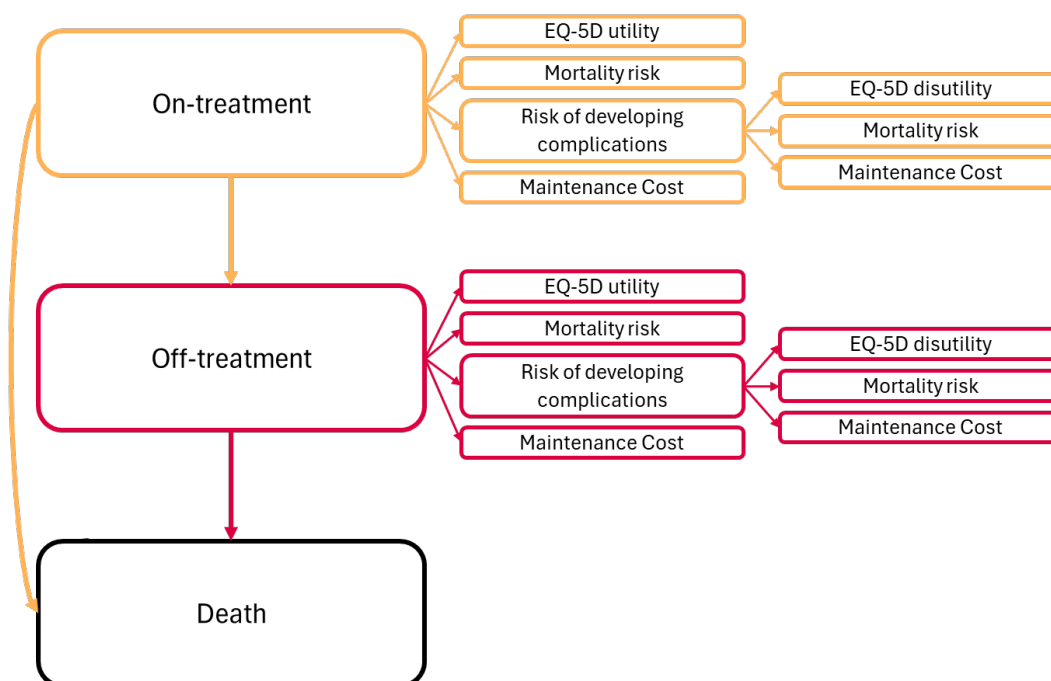
For å estimere kostnadseffektiviteten av palopegteriparatid, har Ascendis levert en kostnad-per-QALY analyse hvor palopegteriparatid sammenlignes med konvensjonell behandling for behandling av voksne pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av kronisk hypoparatyreoidisme.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-modell. Modellen (se figuren under) består av tre helsetilstander som representerer hvilken behandling pasientene mottar:

- **På behandling:** I dette stadiet mottar pasientene behandling med palopegteriparatid + konvensjonell behandling, og det er antatt at pasientene har kontrollert sykdom. Pasientene som seponerer behandling med palopegteriparatid går over til stadiet «av behandling».
- **Av behandling:** I dette stadiet mottar pasientene konvensjonell behandling, og det er antatt at pasientene har ukontrollert sykdom.
- **Død**

Pasientene starter i modellen med å enten motta palopegteriparatid + konvensjonell behandling eller konvensjonell behandling alene. I utgangspunktet behandles pasientene med den tildelte behandlingen inntil de dør. Noen pasienter avslutter behandling med palopegteriparatid, og vil da behandles videre med konvensjonell behandling alene inntil de dør.



Figur 1: Modellstruktur

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

Ascendis antar at alle pasienter som behandles med palopegteriparatid har kontrollert sykdom fra modellstart, og at alle pasienter som kun får konvensjonell behandling har ukontrollert sykdom. Ascendis begrunner denne antagelsen med å vise til resultater fra studiene PaTHway og PaTH Forward. Resultatene fra PaTHway-studien viste at de fleste pasientene behandlet med palopegteriparatid oppnådde respons på biokjemiske endepunkter. Videre opprettholdt 65/73 (89 %) av pasientene normale serum-kalsiumnivåer ved uke 182 i PaTHway OLE (11), og hyppigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger (hypokalsemi og hyperkalsemi) avtok over tid. Tilsvarende opprettholdt 98 % av pasientene i den åpne oppfølgingsfasen av fase 2-studien PaTH Forward normalt serumkalsium ved uke 214 ved behandling med palopegteriparatid, og 93 % forble uavhengige av konvensjonell behandling (6). I motsetning til dette var det bare 1 av 21 pasienter på placebo i PaTHway som oppnådde respons på det primære endepunktet.

I den helseøkonomiske modellen antar Ascendis at behandling med palopegteriparatid gir:

- Økt livskvalitet, basert på data fra PaTHway.
- Redusert dødelighet, basert på data fra CPRD-registeret⁴.
- Redusert risiko for komplikasjoner, som kardiovaskulære hendelser, nyresykdom, nevrologiske anfall, grå stær, psykiske lidelser, beinbrudd, samt urinveis- og luftveisinfeksjoner, basert på data fra CPRD-registeret.

Komplikasjoner og mortalitet er ikke undersøkt i det kliniske programmet for palopegteriparatid. Ascendis har gjennomført en britisk register-studie som kombinerte CPRD- og HES⁵-data. 146 pasienter med postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme ble identifisert og matchet med 1342 fra den generelle befolkningen uten kronisk hypoparatyreoidisme. 489 pasienter med ikke-postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme ble identifisert og matchet med 4542 pasienter fra den generelle befolkningen uten kronisk hypoparatyreoidisme. I analysen har Ascendis klassifisert pasientene som kontrollerte og ukontrollerte basert på hyppighet av helsekontakter som en proxy for sykdomskontroll. Følgende definisjoner ble anvendt:

- Kontrollerte: ≤ 5 polikliniske besøk av alle årsaker og < 1 sykehusinnleggelse av alle årsaker per pasient per år
- Ukontrollerte: > 5 polikliniske besøk av alle årsaker og ≥ 1 sykehusinnleggelse av alle årsaker per pasient per år

Ved å bruke denne definisjonen av kontrollert og ukontrollert på CPRD-data, har Ascendis estimert komplikasjonsrisiko, ressursbruk og dødelighet for de to helsetilstandene «på behandling» og «av behandling» i modellen.

⁴ Clinical Practice Research Datalink – et helseregister som samler anonymiserte elektroniske pasientdata fra allmennleger i Storbritannia

⁵ Hospital Episode Statistics – et nasjonalt helsedatasett fra Storbritannia som samler data om aktivitet i NHS-sykehus

DMPs vurdering

DMP vurderer at den helseøkonomiske modellen er transparent og oversiktlig. Parametere er enkle å justere og modellen responderer som forventet på endringer. Ascendis har fulgt DMP sine retningslinjer med hensyn til hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Komplikasjoner

Endepunktene i PaTHway (biokjemiske målinger og livskvalitet) samt studiens varighet gjør det ikke mulig å si noe om effekten av palopegteriparatid på langsiktige komplikasjoner, sammenlignet med konvensjonell behandling. Dette er også påpekt av EMA (12).

I en post hoc analyse av PaTHway (13) ble det vist en økning i nyrefunksjon (eGFR) fra baseline til uke 52 ved behandling med palopegteriparatid, med størst økning i løpet av de første fire ukene. I publikasjonen fra PaTHway-studien er det påpekt at det ikke er mulig å avgjøre i hvilken grad forbedringen i eGFR skyldtes endringer i konvensjonell behandling, eller direkte effekter av palopegteriparatid. De medisinske fagekspertene kommenterer at det ikke er sikkert at den raske stigningen i eGFR kan brukes som et direkte surrogatmål for bedring av nyrefunksjon på sikt. Fagekspertene sier også at pasientene i PaTHway står på forholdsvis høye doser kalsium ved baseline, og at man i norsk klinisk praksis forsøker å begrense tilskuddet til 1-1,5 g daglig for å unngå nyreskade. Dette kan påvirke overførbarheten av eGFR-data fra studien til norsk klinisk praksis.

Ascendis har ikke fremlagt dokumentasjon som støtter en direkte sammenheng mellom effekten av palopegteriparatid på serumkalsium eller eGFR og reduksjon av komplikasjoner, dvs. evidens for et surrogatforhold.

DMP har gjort et enkelt litteratursøk for å undersøke om det finnes dokumentasjon på om erstatningsterapi for paratyreoideahormon (f.eks. Natpar/Natpara) kan redusere langsiktige komplikasjoner, som nefrokalsinose/nefrolitiasis eller nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med konvensjonell behandling. Én studie ble identifisert som viste lavere risiko for å utvikle kronisk nyresykdom hos pasienter som tok rhPTH(1-84) sammenlignet med kontrollgruppen (14). Studien var imidlertid retrospektiv, og det var noen viktige forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppene, som kan ha påvirket resultatet. Det manglet også informasjon om dosering av kalsium og vitamin D i studien. DMP har ikke identifisert noen studier som har undersøkt forholdet mellom biokjemisk kontroll og harde endepunkter i denne konteksten.

Følgelig, på grunn av mangel på evidens, ekskluderer DMP komplikasjoner fra modellen. Det betyr at den helseøkonomiske analysen i hovedsak er basert på forskjeller i livskvalitet og kostnader for pasienter behandlet med palopegteriparatid, sammenlignet med pasienter som mottar konvensjonell behandling.

DMP vil også påpeke at metoden Ascendis har brukt for å estimere komplikasjonsrisiko for henholdsvis palopegteriparatid- og komparatorarmen i modellen, basert på CPRD-data, er problematisk. Estimaten bygger på flere ubegrunnede forutsetninger. For det første legger Ascendis til grunn at alle pasienter som behandles med palopegteriparatid har kontrollert sykdom, og at alle pasienter som behandles med konvensjonell behandling har ukontrollert sykdom. Dette stemmer ikke med resultatene fra PaTHway (se under). For det andre er det høyst usikkert om antall helsekontakter er et egnet mål for kontrollert og ukontrollert hypoparatyreoidisme. Ascendis har ikke begrunnet grenseverdien for antall helsekontakter som er valgt for å definere kontrollert og ukontrollert sykdom i analysen av CPRD-data, til tross for at denne verdien er avgjørende for analysens resultater på komplikasjonsrisiko.

Kontrollert versus ukontrollert

DMP aksepterer modelleringsmetoden der pasientene deles inn i de som får palopegteriparatid og de som kun får konvensjonell behandling, siden dette er i samsvar med designet og resultatene i PaTHway. DMP mener imidlertid at det både er uriktig og unødvendig å anta at alle pasientene i palopegteriparatid-armen er kontrollert, og at alle pasientene i komparator-armen er ukontrollert, slik Ascendis gjør. Det var ikke alle, men 89 % av pasientene i palopegteriparatid-gruppen som oppnådde normalt serum-kalsiumnivå i PaTHway OLE ved uke 182. Det var heller ikke 0 %, men 50 % av pasientene i placebogruppen som oppnådde normalt serum-kalsiumnivå ved uke 26 i PaTHway. DMP mener at det heller ikke er nødvendig å definere pasientene som kontrollert eller ukontrollert siden kostnader og effekter i modellen er knyttet til behandlingen som gis.

Andre forutsetninger i modellen

I henhold til preparatomtalen skal pasienter som starter behandling med palopegteriparatid ha serum 25(OH) vitamin D innenfor normalområdet, og serumkalsium skal være stabilt innenfor eller litt under normalområdet (1,95 - 2,64 mmol/L) på minst én laboratorieeverdi innen to uker før første behandlingsdose. Dette betyr at noen pasienter kan ha behov for en periode med dosejustering av konvensjonell behandling før oppstart av palopegteriparatid. Kostnader for dette er ikke inkludert i modellen, men DMP vurderer at dette trolig ikke påvirker IKER i stor grad.

Anvendelsen av en umiddelbar behandlingseffekt fra modellstart er akseptabel gitt den tidlige effekten på biokjemiske markører (se kapittel 3.6.1) og livskvalitet (se kapittel 3.6.3) av palopegteriparatid.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av palopegteriparatid, for pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Ascendis har levert tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere modellering av relevante endepunkter.

DMP utelater komplikasjoner fra modelleringen fordi det mangler dokumentasjon på forekomsten av komplikasjoner ved behandling med palopegteriparatid sammenlignet med konvensjonell behandling.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen i PaTHway er presentert i Tabell 6. 84 pasientene ble randomisert 3:1 med 63 pasienter i intervensjonsarmen og 21 i placeboarmen. Av disse ble 61 pasienter behandlet med palopegteriparatid og 21 pasienter med placebo. Baselinekarakteristika var relativt jevnt balanserte mellom armene.

Tabell 6. Baseline pasientkarakteristika i PaTHway. Kilde: EPAR (12) og innsendt dokumentasjon

	Palopegteriparatide (n=61)	Placebo (n=21)
Geographic Region, n (%)		
North America	39 (64%)	12 (57%)
Europe	22 (36%)	9 (43%)
Age (years), mean (SD)	49,0 (13,1)	47,3 (11,4)
Age (years), median (Range)	50.0 (19-75)	44.0 (34-78)
Age group (years) n (%)		
<50	28 (46%)	14 (67%)
≥50	33 (54%)	7 (33%)
Sex at birth, female n (%)	46 (75%)	18 (86%)
Postmenopausal, n (%)	19 (41%)	3 (17%)
BMI (kg/m²), mean (SD)	27,3 (5,8)	29,5 (5,7)
Cause of chronic hypoparathyroidism, n (%)		
Acquired from neck surgery	52 (85%)	18 (86%)
Autoimmune disease	1 (2%)	0 (0%)
Intrinsic genetic defects of the parathyroid glands	3 (5%)	0 (0%)
Idiopathic disease	4 (7%)	3 (14%)
Other	1 (2%)	0 (0%)
Duration of chronic hypoparathyroidism (years)		
Mean (SD)	12,0 (11,4)	11,1 (8,5)
Median (Range)	9 (1-56)	8 (1-33)
Conventional therapy daily dosage at baseline, mean (SD)		
Elemental calcium (g)	1,748 (0,904)	2,105 (1,383)
Calcitriol (mikrog)	0,76 (0,34)	0,69 (0,33)
Alfacalcidol (mikrog)	2,5 (0,9)	2,0 (0,4)
Tablet loading (active vitamin D and calcium), mean (SD)	6,7 (2,2)	6,7 (3,0)
Urinary calcium excretion at 24 hours (mg/day), mean (SD)	392 (175)	329 (140)
Renal Insufficiency History, n (%)	5 (8%)	1 (5%)
Kidney Stones History (nephrolithiasis), n (%)	15 (25%)	4 (19%)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT-populasjonen i PaTHway, og er vist i tabellen under.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder	48,56 år	Gjennomsnitt i PaTHway
Andel kvinner	78 %	PaTHway

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Ifølge de medisinske fagekspertene er det pasienter med vanskelig håndterbar postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme som er aktuelle for behandling med palopegteriparatid i norsk klinisk praksis. Dette vil være pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling (kalsium og aktivt vitamin D), og hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum. Dette kan for eksempel være pasienter med alvorlig malabsorpsjon (kort tarm-syndrom m.m.). Disse pasientene har typisk flere sykehusinnleggelser både på grunn av hypo- og/eller hyperkalsemi. Palopegteriparatid kan også være aktuelt for pasienter med nyresvikt, hyperfosfatemi, hyperkasiuri eller nefrokalsinose, og for pasienter som har lav livskvalitet på konvensjonell behandling. Fagekspertene anslår at dette totalt vil omfatte maksimalt 5-10 % av pasientene med kronisk hypoparatyreoidisme.

De medisinske fagekspertene vurderer at studiepasientene i PaTHway samlet sett er representative for norske pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme, blant annet basert på norske epidemiologisk data (Astor et al., 2016) (15). Det er likevel noen avvik som fagekspertene trekker fram:

Etiologi

De medisinske fagekspertene oppgir at pasienter som er aktuelle for PTH-substitusjonsbehandling i Norge i hovedsak har postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme (langvarig/permanent hypoparatyreoidisme etter halskirurgi). Astor et al. rapporterte en fordeling på 68 % (321/469) pasienter med postoperativ og 32 % (148/469) med ikke-postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme i Norge for omtrent 15 år siden. Fagekspertene påpeker at det ikke er klinisk rasjonale for å behandle hypoparatyreoidisme grunnet genetiske varianter med PTH-substitusjonsbehandling. Av de ikke-postoperative, rapporterte Astor et al. 18 % (83/469) med genetiske varianter og resten med ukjent årsak (14 %, 64/469). I PaTHway studien hadde omtrent 85 % og 15 % av pasientene henholdsvis postoperativ og ikke-postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme.

Alder

De medisinske fagekspertene forteller at pasienter som er aktuelle å behandle med PTH-substitusjonsbehandling i norsk klinisk praksis er eldre enn pasientene i PaTHway (gjennomsnitt 49 år). Astor et al. rapporterte en gjennomsnittsalder på 51 år og en median alder på 53 år hos norske pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme. En fagekspert mener at dette trolig vil være en representativ snittalder hos pasienter som er aktuelle å behandle med PTH-substitusjonsbehandling. En annen fagekspert mener at gjennomsnittsalderen vil ligge høyere enn dette siden Astor-studien ble utført for om lag 15 år siden og ikke nødvendigvis gjenspeiler at man i dagens praksis er mer tilbakeholden med halskirurgi for å bevare paratyreoidea. En tredje fagekspert viser til at gjennomsnittsalder er 54 år hos aktuell populasjon i eget helseforetak. Studien til Astor et al. rapporterte også en median alder som var høyere hos de postoperative sammenlignet med de ikke-postoperative pasientene (56 år versus 48 år).

Komorbiditet

Komorbiditet som påvirker absorpsjon og utskillelse av kalsium kan ha betydning for sykdomsforløp og behandlingsbehov. Pasienter med slike relevante alvorlige komorbiditeter (for eksempel alvorlig nyresvikt, ukontrollert diabetes eller alvorlige malabsorpsjonssyndromer) er ikke inkludert i PaTHway-studien.

3.3.4 DMPs vurdering

Palopegteriparatid er ifølge de medisinske fagekspertene først og fremst aktuell for pasienter med postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme, som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling, og hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum. Utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling var ikke et inklusjonskriterium i PaTHway, og vi vet ikke om denne forskjellen mellom aktuell norsk populasjon og studiepopulasjon kan påvirke overførbarheten av studieresultatene.

Palopegteriparatid vil i hovedsak være aktuell for pasienter med postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme. Flertallet (85 %) av pasientene i PaTHway hadde postoperativ sykdom, mens 15 % av pasientene hadde hypoparatyreoidisme av andre årsaker. Subgruppeanalyser basert på etiologi (postoperativ vs. andre årsaker) viser relativt konsistente resultater for primærendepunktet (kapittel 3.6.1.4), med en tendens til bedre effekt i subgruppen med postoperativ etiologi. Det er imidlertid få pasienter i subgruppene, særlig i subgruppen med ikke-postoperativ etiologi, og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Startalder i grunnanalysen til Ascendis er satt til 49 år, som var gjennomsnittsalder i PaTHway. DMP endrer startalder til 54 år i egen hovedanalyse, tilsvarende forventet alder i norsk klinisk praksis. Dette har betydning for beregning av absolutt prognosetap og gjør at IKER reduseres noe. Anslaget på 54 år er basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, og studien til Astor et al. Det er pasienter med postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme som i hovedsak er aktuelle for behandling med palopegteriparatid, og disse pasientene har høyere gjennomsnittsalder enn totalpopulasjonen. Subgruppeanalyser basert på alder (<50 år vs ≥ 50 år) viser relativt konsistente resultater for primærendepunktet (kapittel 3.6.1.4).

Start- og stoppkriterier bør utarbeides ved en eventuell innføring av palopegteriparatid. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget påpeker at det bør være objektive kriterier for oppstart, evaluering og seponering, og at det er viktig å objektivt dokumentere om behandlingen er klinisk relevant. Fagekspertene foreslår SF-36 Physical Function < 40 som et mulig inngangskriterium, og at pasienten må oppfylle ett eller flere av følgende kriterier for oppstart (og pause):

- Høy urinutskillelse av kalsium til tross for optimalisering av kalsium/vitamin D og behandling med tiazid (pause ved manglende effekt på kalsium i urinen).
- Fallende eGFR < 60 ml/min uten annen sannsynlig årsak, som for eksempel diabetes eller hypertensjon (pause ved manglende bedring av nyrefunksjonen).
- Påvist nyrestein og/eller nefrokalsinose (vurdere pause ved nye tilfeller).
- Svært svingende kalsiumnivå med behov for justeringer av behandlingen minimum hver tredje måned.
- Innleggelser med hypo- eller hyperkalsemi uten annen utløsende årsak

Fagekspertene mener at det vil være behov for minimum 6 måneder behandling med palopegteriparatid før en kan evaluere om behandlingen skal kontinuieres eller seponeres.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Ascendis for modellering av pasientpopulasjon, men endrer startalder fra 49 år (PaTHway) til 54 år (norsk populasjon).

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (12, 16)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	I PaTHway startet pasientene med 18 mikrog palopegteriparatid daglig, deretter ble dosen tilpasset med individuell titrering i trinn på 3 mikrog til 6–60 mikrog/daglig basert på pasientenes serum-kalsiumnivå. Dette foregikk samtidig med gradvis nedtrapping og seponering av aktivt vitamin D og kalsiumtilskudd.	Én eller to injeksjoner fra ferdigfylt penn daglig. Siden pennene koster det samme uavhengig av dose, er ikke dosering spesifisert i modellen.	I henhold til preparatomtalen skal dosen tilpasses individuelt basert på kalsium i serum. Anbefalt startdose er 18 mikrog én gang daglig, med påfølgende dosejusteringer i intervaller på 3 mikrog hver 7. dag. Doseintervallet er 6 til 60 mikrog per dag. Medisinske fageksperter sier at i norsk klinisk praksis vil full seponering av konvensjonell behandling ikke nødvendigvis være et mål. Lavere dose palopegteriparatid kombinert med konvensjonell behandling kan være tilstrekkelig.
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon
Andel som bruker to penner	I PaTHway var andelen pasienter som fikk 2 penner: ■ % i uke 0-25, ■ % i uke 26-51, ■ % i uke 52-103, ■ % i uke 104-155, og ■ % i uke 156 og videre.	Basert på en tysk registerstudie har Ascendis antatt at ■ % vil ha behov for to penner etter uke 26.	Ved doser >30 mikrog/dag skal behandlingen gis som to enkeltdoser injisert etter hverandre på forskjellige injeksjonssteder, og det anbefales å bruke separate penner til hver injeksjon. Det vil si at pasienter med dosering >30 mikrog/dag vil ha behov for to penner. Andelen pasienter som vil trenge to penner er uavklart.
Behandlingsvarighet	PaTHway hadde en 26 uker dobbeltblind, placebokontrollert fase, etterfulgt av en åpen forlengelsesfase med varighet 156 uker (3 år).	Inntil seponering eller død.	Livslang behandling, forutsatt tilfredsstillende effekt og toleranse.

Seponering	I PaTHway hadde omtrent 5 % av pasientene seponert palopegteriparatid ved uke 26, og 7,6 % ved uke 156.	Årlig seponeringsrate: 2,6 %	Fagekspertene vurderer at seponeringsraten i PaTHway ved uke 26 trolig er overførbar til norsk klinisk praksis.
Relativ doseintensitet (%)	96 %	96 %	Ukjent
Samtidig behandling	I PaTHway ble palopegteriparatid trappet opp, mens konvensjonell behandling ble trappet ned, i henhold til en doseringsalgoritme. Målet med doseringsalgoritmen var å gjøre pasientene uavhengig av konvensjonell behandling	Konvensjonell behandling	Preparatomtalen angir at den optimale dosen palopegteriparatid etter titrering er minimumsdosen som holder serumkalsium innenfor normalområdet uten at det trengs aktive former for vitamin D eller kalsiumtilskudd utover det som er anbefalt ernæringstilskudd for befolkningen for øvrig (vanligvis <600 mg per dag). De medisinske fagekspertene forteller at det i norsk klinisk praksis ikke vil være et behandlingsmål i seg selv at pasienten skal avslutte konvensjonell behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Dosering

Palopegteriparatid kommer i ferdigfylte penner i tre ulike styrker og volum som gir doser på henholdsvis 6 til 12 mikrog, 15 til 21 mikrog og 24 til 30 mikrog. Pasienter som trenger høyere doser enn 30 mikrog daglig, må bruke to penner. I sin grunnanalyse har Ascendis antatt at █ % av pasientene vil ha behov for to penner (se tabellen under). Dette er basert på data fra en tysk registerstudie.

Tabell 9. Andelen pasienter som mottar to penner i den helseøkonomiske modellen, PaTHway og en tysk registerstudie

Uke	Modellert	PaTHway	Uke	Tysk registerstudie
0 - 25	■%	0	< 26	■% (■/261)
26 - 51	■%	■% (■/60)	> 26	■% (■/219)
52 - 103	■%	■% (■/59)	> 52	■% (■/169)
104 - 155	■%	■% (■/58)	78+	■% (■/91)
156 +	■%	■% (■/56)		

Seponering av behandlingen

Ved uke 26 i PaTHway hadde omtrent 5 % av pasientene avsluttet behandling med palopegteriparatid. I PaTHway OLE hadde 7,6 % (6/79) av pasientene avsluttet behandling med palopegteriparatid ved uke 156. Basert på OLE-studien, har Ascendis beregnet at 2,6 % avslutter behandlingen årlig i den helseøkonomiske modellen. Når pasienter avslutter behandling med palopegteriparatid, går de over til stadiet «av behandling» i modellen, og får kun konvensjonell behandling.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering

Gjennomsnittlig daglig dosering palopegteriparatid i PaTHway var ca. 25 mikrog, og median dose var 21 mikrog. Kostnad for palopegteriparatid-pennene er den samme uavhengig av styrke, så gjennomsnittlig dosering påvirker ikke IKER.

Andelen pasienter som trenger to penner har imidlertid innvirkning på IKER. Ascendis har antatt at ■% av pasientene mottar to penner, mens det i OLE-studien ble observert at ■% av pasienten mottok to penner ved uke 156. De medisinske fagekspertene viser til at palopegteriparatid er kostbart, og derfor trenger ikke et mål med PTH-behandling nødvendigvis være å avslutte all behandling med kalsium og vitamin D, slik formålet var i PaTHway-studien. Aktivt vitamin D og kalsium kan kombineres med lavere doser palopegteriparatid for å redusere kostnadene. Det vil i så fall si at palopegteriparatid ikke dosejusteres helt slik det beskrives i preparatomtalen. DMP vurderer at dette taler for å akseptere en lavere andel pasienter som har behov for 2 penner palopegteriparatid sammenlignet med studiepopulasjonen. DMP legger derfor til grunn samme anslag som Ascendis. DMP tilstreber vanligvis at det er samsvar mellom dosering som ligger til grunn for observert effekt i studien, og dosering som brukes til å beregne kostnader. Vi viser derfor en scenarioanalyse der andelen som mottar to penner er i samsvar med studiedata fra PaTHway for å belyse dosetitreringen som beskrevet i preparatomtalen.

Seponering av behandlingen

Medisinske fagekspertene forteller at noen pasienter vil seponere palopegteriparatid i starten av behandlingsforløpet dersom de ikke responderer på behandlingen. De vurderer videre at seponeringsraten i PaTHway ved uke 26 trolig er overførbar til norsk klinisk praksis, men påpeker at seponering over tid er vanskelig å vurdere ettersom langtidsstudier mangler. Ascendis har modellert en fast seponeringsrate gjennom hele tidshorisonten. Det er ikke mulig å anvende en avtagende seponeringsrate over tid i modellen. En lavere seponeringsrate over tid vil trolig ikke ha stor innvirkning på IKER. DMP endrer derfor ikke modellert seponering.

Relativ doseintensitet

Ascendis har benyttet en relativ doseintensitet på 96,4 % i modellen, basert på PaTHway. Palopegteriparatid kommer i ferdigfylte penner som må kastes etter 14 dager selv om det er mer legemiddel igjen i pennen. DMP mener derfor at det er ikke er rimelig å justere ned legemiddelbruk med relativ doseintensitet i denne saken og endrer til 100 %.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Ascendis, men endrer relativ doseintensitet til 100 %. DMP viser en scenarioanalyse der andelen pasienter som mottar to penner med palopegteriparatid er basert på data fra PaTHway.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (12, 16)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Fire uker før randomisering fikk alle pasienter individuell dosetilpasning av konvensjonell behandling inntil albuminkorrigert serumkalsium var mellom 1,95 og 2,64 mmol/L. Ved inklusjon fikk pasientene gjennomsnittlig ca. 0,75 mikrog/dag kalsitriol (evt. 2,3 mikrog/dag alfakalsidol) og 1839 mg/dag elementært kalsium. Nedtitrering av konvensjonell behandling ble utført etter studieoppstart. Pasienter som falt under referansenivå på serum kalsium (dvs. hypokalsemi) fikk opptitrering av konvensjonell behandling inntil stabilt serum-kalsiumnivå ble oppnådd.	Kalsiumkarbonat / kolekalsiferol 1847 mg/dag og alfakalsidol 0,62 mikrog/dag	Aktivt vitamin D og kalsium dosert med mål om albuminjustert kalsium rett under referansenivået, ikke for høy utskillelse av kalsium i urin, samt fritt kalsium innenfor nedre del av referanseområdet. Ifølge de medisinske fagekspertene er anbefalingen at kalsiumdosen begrenses til 1-1,5 g daglig for å redusere risikoen for nyreskade.
Administrasjonsform	Oral	Oral	Oral
Behandlingsvarighet	Livslang	Livslang	Livslang

3.5.2 DMPs vurdering

Hovedmålet i PaTHway var å oppnå uavhengighet av konvensjonell behandling, samtidig som normalt serumkalsium ble opprettholdt. Dette var i praksis ikke mulig å oppnå i komparatorarmen. I henhold til PaTHway-protokollen fikk pasientene ved besøk 1 (uke 0, dag 1) studielegemidlet (palopegteriparatid eller placebo) og en 33–50 % redusert dose aktivt vitamin D. Konvensjonell behandling skulle nedtitreres dersom pasientene hadde serum-kalsiumnivåer i normalområdet og det hadde gått minst 7 dager siden oppstart av studielegemidlet, eller en endret dose av studielegemidlet. Hvis serum-kalsiumnivåene var under den nedre grensen for normal (under 2,07 mmol/L), skulle konvensjonell behandling ikke ytterligere reduseres, eventuelt økes i forhold til tidligere doser. For pasientene i komparatorarmen betydde dette gradvis mindre konvensjonell behandling uten at dette ble erstattet med annen aktiv behandling. Det var først når pasientene utviklet hypokalsemi at de fikk reintrodusert konvensjonell behandling. Hvor lenge og i hvilken grad den enkelte pasient ble underbehandlet er ikke tydelig i tilgjengelig dokumentasjon. En slik strategi reflekterer ikke norsk klinisk praksis og introduserer en klar bias i sammenligningen mellom armene. Dette reduserer relevansen av komparatorarmen for norsk klinisk praksis, og gjør at det ikke er mulig å vurdere relativ effekt mellom palopegteriparatid og konvensjonell behandling.

Før randomisering i PaTHway gjennomgikk pasientene en screeningperiode på omtrent 4 uker der kalsium og aktivt vitamin D ble justert for å oppnå en albuminjustert konsentrasjon av kalsium i serum mellom 1,95 og 2,64 mmol/L. De medisinske fagekspertene påpeker at øvre halvdel av dette intervallet ligger høyere enn det som er ønskelig kalsiumnivå for pasienter i norsk klinisk praksis. Fagekspertene fremhever at man helst ønsker at pasientene ligger i nedre halvdel eller rett under dette referanseområdet i norsk klinisk praksis. Dosering av kalsiumtilskudd var også høyere i PaTHway enn det som er vanlig i norsk klinisk praksis ifølge fagekspertene. Ved baseline i studien var gjennomsnittlig daglig kalsiumdose 1,7 gram i palopegteriparatid-armen og 2,1 gram i komparatorarmen, mens i norsk klinisk praksis anbefales det at kalsiumdosen begrenses til 1 – 1,5 gram daglig for å redusere risikoen for nyreskade. Fagekspertene legger også til at det er et mål å unngå høy utskillelse av kalsium i urinen, og viser til den nasjonale veilederen som anbefaler at 24-timers kalsiumutskillelse i urin er under 250 mg hos kvinner og under 300 mg hos menn (9). Hos studiepasientene i PaTHway var gjennomsnittlig kalsiumutskillelse i døgnurin høyere enn dette ved baseline, med 392 mg/døgn i palopegteriparatid-armen og 329 mg/døgn i komparatorarmen. I norsk klinisk praksis gis tilleggsbehandling med tiaziddiuretikum for å hemme kalsiumutskillelsen i slike tilfeller, men bruk av tiazid var ikke tillatt i PaTHway. Det er uklart i hvilken grad disse forskjellene mellom studien og klinisk praksis kan påvirke overførbareheten av resultatene.

Konvensjonell behandling med aktivt vitamin D og kalsium er rimelig behandling. Endring av dosering gir lite utslag på IKER. DMP har derfor ikke vurdert doseringen av konvensjonell behandling inngående.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at komparatorarmen er underbehandlet i løpet av den dobbeltblinde studiefasen i PaTHway sammenlignet med hva som forventes i klinisk praksis. Hvordan dette er håndtert i DMPs hovedanalyse, er diskutert i kapittel 3.6.3

3.6 Kliniske utfallsmål

Helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for palopegteriparatid sammenlignet med konvensjonell behandling er basert på resultater for ITT-populasjonen fra PaTHway-studien, se kapittel 3.6.3. Studien er presentert i Kapittel 2. Resultater for primærendepunktet i PaTHway presenteres under, men brukes ikke direkte i den helseøkonomiske modellen.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analyse av effektdata var 12.01.2022 (primær analyse) og 21.01.2025 (endelig analyse).

3.6.1.1 Andelen respondere (primært endepunkt i PaTHway)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt var andelen respondere, definert som andelen pasienter som innen 4 uker før uke 26 oppfylte alle de følgende fire kriteriene:

- Albuminjustert serumkalsium innenfor normalområdet (2,07 til 2,64 mmol/L)
- Uavhengighet av aktivt vitamin D.
- Uavhengighet av terapeutiske kalsiumdoser (≤ 600 mg/dag).
- Ingen økning i foreskrevet studielegemiddel.

Ved uke 26 oppnådde 78,7 % (48/61) av deltakerne i palopegteriparatid-gruppen og 4,8 % (1/21) i placebogruppen primærendepunktet ($p < 0,0001$). Antall pasienter som oppfylte hver komponent er presentert i Tabell 11.

Tabell 11. Primær effektanalyse - blindet periode (ITT-populasjon), uke 26 (12)

	Palopegteriparatid (N=61)	Placebo (N=21)
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	48	1
Proportion (95% CI)	78.7 (66.3, 88.1)	4.8 (0.1, 23.8)
Hypothesis Test: P-value (TransCon PTH vs Placebo) ^a	<0.0001	
Number of Subjects Meeting Each Component:		
Albumin-adjusted sCa within the normal range ^b	49	10
Independence from active vitamin D ^c	60	5
Independence from therapeutic doses of calcium ^d	57	1
No increase in prescribed study drug ^e	57	12

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intent to treat; PRN: pro re nata; sCa: serum calcium; TransCon PTH: palopegteriparatide.

a The Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (post-surgical vs other) was used to compare the odds of meeting the primary endpoint in TransCon PTH group to the odds in the placebo group.

b The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

c Independence from active vitamin D within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., all daily standing dose of active vitamin D equal to zero AND use of PRN (as needed/rescue) ≤ 7 days during the 4 weeks).

d Independence from therapeutic doses of calcium within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., average daily standing dose of elemental calcium ≤ 600 mg AND use of PRN doses on ≤ 7 days during the 4 weeks).

e No increase in prescribed study drug within 4 weeks prior to Week 26 visit.

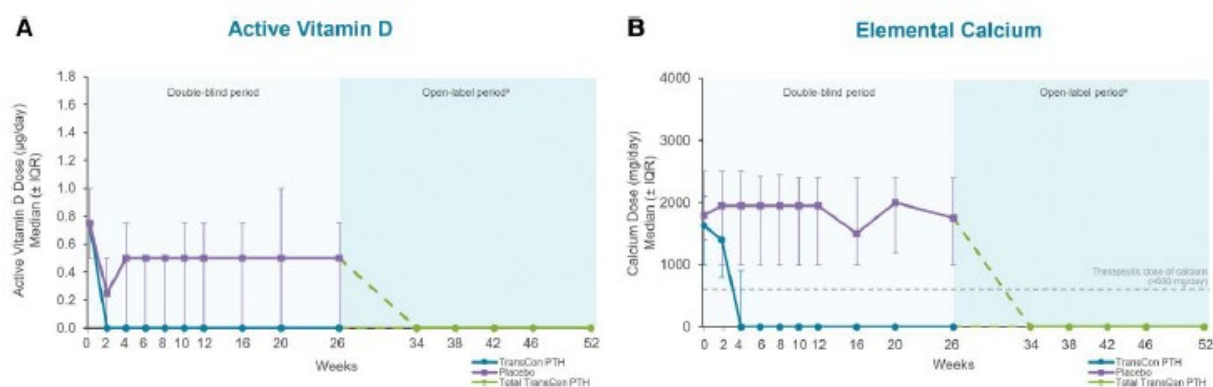
Andelen pasienter som oppnådde hver komponent av det primære endepunktet var høyere med palopegteriparatid enn med placebo (albuminjustert serumkalsium innenfor normalområdet: 80,3 % vs. 47,6 %; uavhengighet av aktivt vitamin D: 98,4 % vs. 23,4 %; uavhengighet av terapeutiske

kalsiumdoser: 93,4 % vs. 4,8 %; ingen økning i foreskrevet studielegemiddel: 93,4 % vs. 57,1 %). Innen uke 26 oppnådde 93,4 % (57/61) av deltakerne behandlet med palopepteriparatid uavhengighet fra konvensjonell behandling (ikke aktivt vitamin D og ≤ 600 mg/dag oralt kalsium).

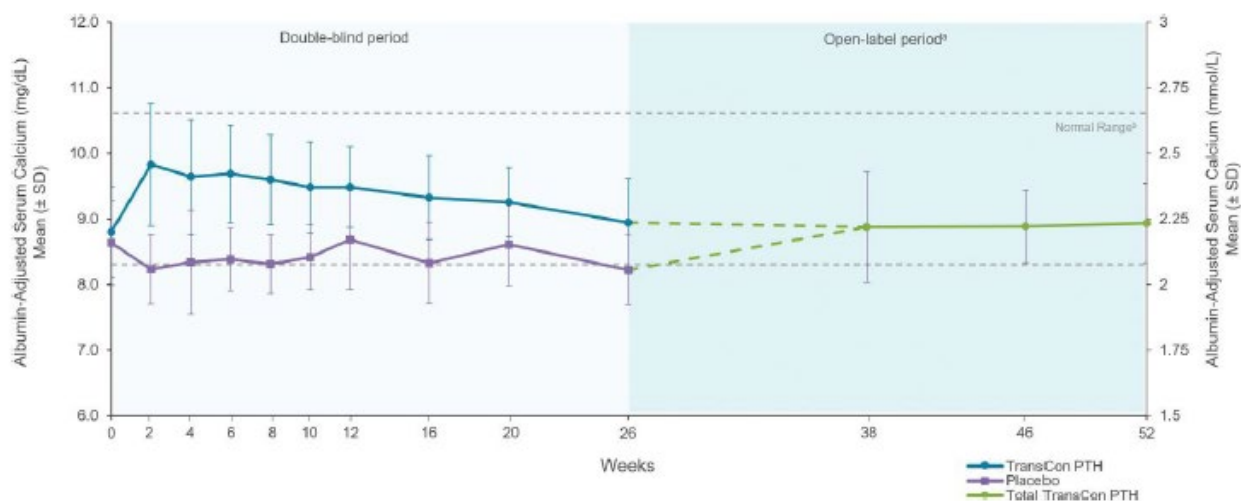
3.6.1.2 Langsiktige resultater fra PaTHway OLE

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasienter som fullførte 26 uker av den randomiserte PaTHway-studien, kunne fortsette i den 156 uker lange åpne forlengelsesfasen (OLE) hvor alle fikk palopepteriparatid. Ved uke 52 nådde 81 % (63/78) multikomponent-effektendepunktet, 95 % (74/78) oppnådde uavhengighet fra konvensjonell behandling, og ingen trengte aktivt vitamin D (17). Hovedresultater er presentert i Figur 2 og Figur 3.



Figur 2. Median dosering av konvensjonell behandling, aktivt vitamin D (figur A) og kalsium (figur B), frem til uke 52 i PaTHway-studien (17).



Figur 3. Albuminjustert serumkalsium til og med uke 52 i PaTHway-studien (17).

På forespørsel fra DMP har Ascendis presentert resultater fra den endelige analysen av PaTHway OLE (11). Resultatene viser at andelen respondere var 86,3 % (63/73) i uke 182 (Tabell 12).

Tabell 12. Effekresultater PaTHway OLE - endelig analyse (ITT-populasjon)

	Palopegteriparatid (N=82)			
	Week 52	Week 104	Week 156	Week 182
Number of subjects who have data on all criteria	78	76	73	73
Number of subjects meeting multi-component efficacy endpoint criteria (responders)	63	61	61	63
Proportion (%) (95% CI) ^a	80.8 (70.3, 88.8)	80.3 (69.5, 88.5)	83.6 (73.0, 91.2)	86.3 (76.2, 93.2)
Number of Subjects Meeting Each Component:				
Albumin-adjusted sCa within the normal range (8.3–10.6 mg/dL)	67	62	64	65
Independence from active vitamin D	78	76	73	73
Independence from therapeutic doses of calcium	74	74	70	70

^a The percentages are calculated based on ITT subjects who had data on all criteria. Independence from active vitamin D refers to standing dose of active vitamin D equal to zero on the day prior to the visit; Independence from therapeutic doses of calcium refers to standing dose of elemental calcium ≤600 mg on the day prior to the visit.

DMPs vurdering

Resultatene fra PaTHway viser at palopegteriparatid fungerer effektivt som en PTH-substitusjonsbehandling og til å holde kalsiumnivået i blodet innenfor normalområdet. Den primære effektanalysen viser at signifikant flere pasienter som fikk palopegteriparatid oppfylte kriteriene for det sammensatte endepunktet sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Subgruppeanalyser viser konsistente resultater, og resultater fra sekundære endepunkter støtter den observerte effekten. EMA konkluderte med at resultatene anses som robuste (12).

Den endelige analysen av PaTHway OLE viser at normalt serumkalsium opprettholdes hos pasienter som fortsatte behandling med palopegteriparatid frem til uke 182 (3,5 år), uten behov for å gjeninnføre aktivt vitamin D eller terapeutiske doser kalsium. Deltakelsen i OLE-studien var høy (73/79 deltakere hadde data på alle komponenter i uke 182).

Den relative effekten på primærendepunktet brukes ikke i den helseøkonomiske analysen. I stedet er modellen basert på livskvalitetsdata (EQ-5D-5L) fra studien, se kapittel 3.6.3. Det primære endepunktet og dets komponenter fanger ikke utfall som er relevante for pasienten, slik som symptomer, funksjon eller overlevelse. Bruk av det primære endepunktet i modellen ville sannsynligvis introdusere unødvendig kompleksitet og usikkerhet, fordi det ville kreve at det etableres en korrelasjon til harde endepunkter. Resultatene anses likevel som relevante for å underbygge effekten av palopegteriparatid på helserelatert livskvalitet.

Ifølge de medisinske fagekspertene viser resultatene fra PaTHway at palopegteriparatid fungerer veldig bra som substitusjonsbehandling. Fagekspertene mener også at man kan forvente at effekten av palopegteriparatid er stabil over tid siden erfaringen med PTH-behandling med Natpar har vist at flere pasienter er stabile over en periode på ti år.

DMPs konklusjon om klinisk effekt

Det primære endepunktet fra PaTHway brukes ikke i den helseøkonomiske analysen. Modellen er i stedet basert på livskvalitetsdata fra studien. Resultatene fra PaTHway viser at palopegteriparatid normaliserer kalsiumnivået i blodet og reduserer behovet for konvensjonell behandling, og dette støtter at palopegteriparatid kan forbedre pasientens helserelaterte livskvalitet.

3.6.1.3 Mortalitet**Innsendt dokumentasjon**

Mortalitet er ikke undersøkt i det kliniske studieprogrammet for palopegteriparatid.

I den helseøkonomiske modellen har Ascendis antatt at pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme har økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen, og at behandling med palopegteriparatid gir økt overlevelse sammenlignet med konvensjonell behandling. Basert på analyser av CPRD-registeret har Ascendis beregnet hasardratioer for mortalitet for henholdsvis palopegteriparatid (HR [REDACTED]) og konvensjonell behandling (HR [REDACTED]), og kobler disse til dødeligheten i den generelle befolkningen i modellen.

I et systematisk litteratursøk identifiserte Ascendis 8 studier som rapporterte dødelighet hos pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme. Disse er oppsummert i tabellen under.

Tabell 13. Dødelighet hos pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme vs. kontroll, basert på det systematiske litteratursøket levert av Ascendis.

Author, year	Study design	Country, sample size N	Population	Mortality, HypoPT vs controls, hazard ratio (95%CI)	DMP's comments
Kontogeorgos, 2022 (18)	Patient survey	Sweden, N=203	HypoPT, 80% postsurgical	Deceased: 39 (19.2%) HypoPT vs 55 (13.3%) population sample (p=0,057)	A trend towards increased mortality in the post-surgical population, however, not significant
Herteux, 2023 (19)	Retrospective single-center	Austria, N=198	Chronic HypoPT, 85% postsurgical	The mortality was 7.8% (n = 12), and the causes of death appeared to be unrelated to HP.	Mortality not compared to a reference group.
Cipriani, 2024 (20)	Database analysis	Italy, N=NR (14579 hospitalizations)	HypoPT	In-hospital mortality rate was lower in HypoPT vs controls (0.5% and 3.7%; p < 0.0001).	Mortality not increased
Underbjerg, 2013 (21)	Database analysis	Denmark, N=688	Postsurgical chronic HypoPT	0.89 (0.73–1.09)	Relevant population, mortality not increased
Vadiveloo, 2019 (22)	Database analysis	UK, N=280	Chronic HypoPT, 41% postsurgical	Post-surgical: 1.58 (0.96-2.31) Non-surgical: 2.18 (1.55-3.05)	A trend towards increased mortality in the post-surgical population, however, not significant
Underbjerg, 2018 (23)	Database analysis	Denmark, N=431	HypoPT, 88% postsurgical	Mortality was significantly increased among patients with phosphate _{tw} levels (OR 2.4; 95% CI, 1.25 to 4.61) and a CaxP _{tw} product (OR 2.97; 95% CI, 1.49 to 5.89) above the median compared to below the median	Mortality not compared to a reference group.
Kim, 2020 (24)	Retrospective, database	South Korea, N=210	Non-surgical HP with no complications at baseline	1.56 (0.86–2.84)	Not relevant population, mortality not increased
Underbjerg, 2015 (25)	Retrospective, registry	Denmark, N=180	Non-surgical HP (adult and pediatric)	1.25 (0.90–1.73)	Not relevant population, mortality not increased

DMPs vurdering

Ascendis antar at pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme har økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen, og at pasienter som får palopepteriparatid har lavere dødelighet enn de som får konvensjonell behandling. Begrensningene ved CPRD-analysen som datakilde (hovedsakelig

klassifiseringen av pasienter som kontrollert vs. ukontrollert) er diskutert tidligere i rapporten, se kapittel 3.2.

Ifølge de medisinske fagekspertene er det ikke mulig å si om palopegteriparatid kan øke forventet levetid siden det mangler langtidsdata.

Tilgjengelige data gir ikke entydig støtte for økt dødelighet hos pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme sammenlignet med kontrollpersoner. Det var ingen av de identifiserte studiene (Tabell 13) som viste statistisk signifikant økning i dødelighet i den relevante populasjonen med postoperativ hypoparatyreoidisme. Det er også verdt å merke seg at hasardratioene fra de identifiserte studiene er mye lavere enn i analysen basert på CPRD-databasen. Dette stiller spørsmål ved gyldigheten av funnene i analysen Ascendis har utført. De medisinske fagekspertene sier at det ikke er sikkert at levetiden er redusert med dagens behandling hos disse pasientene, men at mange av pasientene har komorbiditeter knyttet til nyrene og hjertet, samt infeksjoner som kan gi økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen.

Samlet sett, selv om høyere dødelighet ved kronisk postoperativ hypoparatyreoidisme ikke kan utelukkes, er evidensen for svak til at denne antagelsen kan legges til grunn i den helseøkonomiske analysen. DMP vurderer at økt overlevelse ved behandling med palopegteriparatid dermed heller ikke kan aksepteres i analysen.

DMPs konklusjon om modellering av mortalitet

DMP godtar ikke økt dødelighet ved kronisk, postoperativ hypoparatyreoidisme i modellen på grunn av manglende evidens. Følgelig er en forbedring i overlevelse i palopegteriparatid-gruppen heller ikke modellert.

3.6.1.4 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser av primærendepunktet fra PaTHway er vist i tabellen under.

Tabell 14. Subgruppeanalyser på primærendepunktet andelen som responderer ved uke 26 (12).

	TransCon PTH n/N Proportion (95% CI)	Placebo n/N Proportion (95% CI)	p-value^a
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26			
Overall	48/61 78.7 (66.3, 88.1)	1/21 4.8 (0.1, 23.8)	<0.0001
Age			
<50 Years Old	23/28 82.1 (63.1, 93.9)	1/14 7.1 (0.2, 33.9)	<0.0001
≥50 Years Old	25/33 75.8 (57.7, 88.9)	0/7 0.0 (0.0, 41.0)	0.0003
Gender			
Female	39/46 84.8 (71.1, 93.7)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Male	9/15 60.0 (32.3, 83.7)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.2059
Etiology of hypoparathyroidism			
Post-surgical	42/52 80.8 (67.5, 90.4)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Other (auto-immune, idiopathic, and genetic)	6/9 66.7 (29.9, 92.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.1818
Duration of hypoparathyroidism			
<5 Years	13/22 59.1 (36.4, 79.3)	0/2 0.0 (0.0, 84.2)	0.1993
≥5 and <10 Years	10/11 90.9 (58.7, 99.8)	1/10 10.0 (0.3, 44.5)	0.0003
≥10 and <20 Years	17/18 94.4 (72.7, 99.9)	0/6 0.0 (0.0, 45.9)	<0.0001
≥20 Years	8/10 80.0 (44.4, 97.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0350
Region			
North America region	31/39 79.5 (63.5, 90.7)	0/12 0.0 (0.0, 26.5)	<0.0001
Other than North America region	17/22 77.3 (54.6, 92.2)	1/9 11.1 (0.3, 48.2)	0.0012
Menopausal status (female subjects)			
Premenopausal Status	24/27 88.9 (70.8, 97.6)	1/15 6.7 (0.2, 31.9)	<0.0001
Postmenopausal Status	15/19 78.9 (54.4, 93.9)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0227

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av andelen respondere ved uke 26 viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i PaTHway. DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen. Fagekspertene mener at pasienter med vanskelig håndterbar postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme er relevant subgruppe i norsk klinisk praksis, mens pasienter med ikke-postoperativ kronisk hypoparatyreoidisme grunnet genetiske varianter er lite aktuelle for behandling med palopepteriparatid.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier av palopegteriparatid var reaksjoner på injeksjonsstedet (21,6 %), hodepine (18,7 %) og parestesi (13,7 %).

Den mest alvorlige bivirkningen som ble rapportert i kliniske studier, var hyperkalsemi (1,40 %) (16). Risikoen er høyest ved igangsetting av behandling eller økning av dosen. Kalsium i serum skal måles, og pasienten overvåkes for tegn og symptomer på hyperkalsemi under behandlingen.

Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger av palopegteriparatid i den dobbeltblinde studiefasen av PaTHway.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen har Ascendis inkludert hyper- og hypokalsemi, basert på observert forekomst i PaTHway og OLE. Ascendis har lagt til grunn en høyere rate hypokalsemi ved konvensjonell behandling enn ved behandling med palopegteriparatid. Hyperkalsemi er mindre hyppig, og forekommer kun i palopegteriparatid-armen.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til palopegteriparatid er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

DMP vurderer at modelleringen til Ascendis overdriver nyttetap og ressursbruk ved bivirkninger (hypo- og hyperkalsemi), særlig i komparatorarmen:

- Bivirkningsratene i modellen er basert på den dobbeltblinde studiefasen i PaTHway (26 uker) for konvensjonell behandling og OLE-fasen (156 uker) for palopegteriparatid. Dette medfører en skjevhet i sammenligningen av bivirkningsrater mellom armene, til fordel for palopegteriparatid, siden hypo- og hyperkalsemi forekom hyppigst i starten av PaTHway, når studiebehandlingen ble titrert.
- Ascendis har modellert en fast bivirkningsrate per syklus så lenge pasientene står på behandling. Dette samsvarer ikke med at bivirkningsratene er forventet å avta over tid på behandling.
- Ascendis har modellert en høyere forekomst av hypokalsemi med konvensjonell behandling enn med palopegteriparatid, basert på data fra PaTHway. Komparatorarmen i PaTHway er imidlertid ikke optimalt behandlet på grunn av den protokoldefinerte nedtrappingen av studiemedisin. Dette har med stor sannsynlighet gitt en høyere forekomst av hypokalsemi i komparatorarmen i studien enn det som kan forventes med konvensjonell behandling i klinisk praksis. EMA har også påpekt dette, og vurderte av den grunn at sammenligning av hypokalsemi-rater fra PaTHway ikke skulle gjengis i preparatomtalen. Dette er diskutert videre i kapittel 3.6.3.
- Kostnadene ved hypokalsemi er tatt hensyn til i kostnader ved monitorering og oppfølging av sykdommen (se kapittel 3.7.3), og redusert livskvalitet ved hypokalsemi antas å være fanget opp i de modellerte nyttevektene (se kapittel 3.6.3). Det er derfor dobbelttelling når Ascendis legger til ytterligere kostnader og nyttetap for hypokalsemi som bivirkning.

Basert på punktene over, fjerner DMP bivirkninger fra hovedanalysen. Dette øker IKER betydelig.

Fjerning av bivirkninger fra analysen betyr at økt risiko for hyperkalsemi ved behandling med palopegteriparatid heller ikke er inkludert. Alvorlig hyperkalsemi ble rapportert hos 1,4 % av pasientene behandlet med palopegteriparatid i PaTHway, og alle tilfellene forekom i løpet av de første 3 månedene etter at behandlingen ble igangsatt. Inkludering av hyperkalsemi i modellen ville derfor bare i liten grad øke IKER.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP utelater uønskede medisinske hendelser fra hovedanalysen.

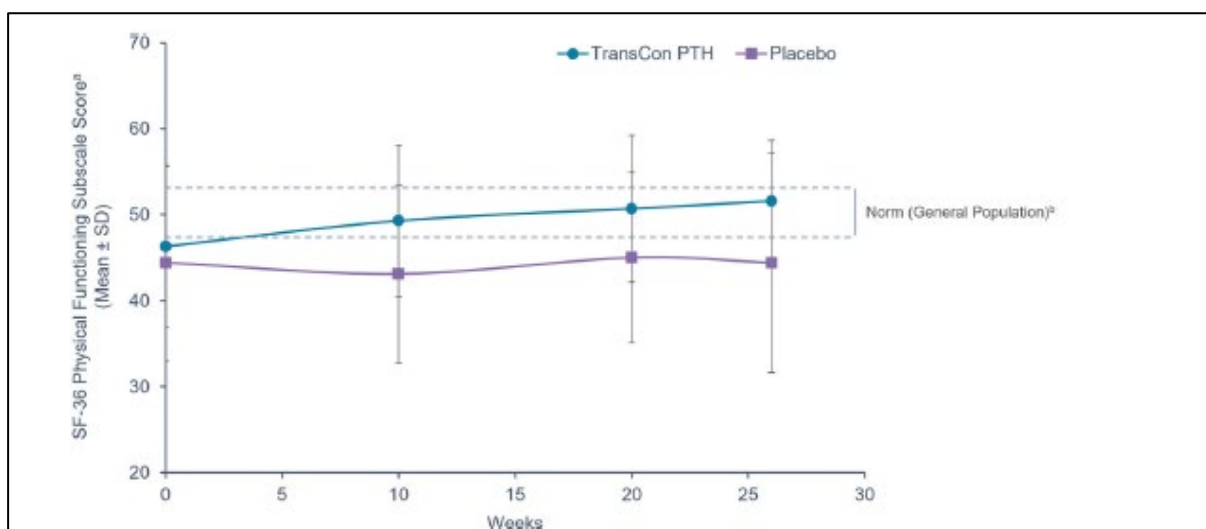
3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I PaTHway-studien ble pasientrapporterte utfall vurdert ved hjelp av de generiske verktøyene SF-36 og EQ-5D-5L, og det sykdomsspesifikke HPES-verktøyet. Sekundære endepunkter som inngikk i kontrollen av type I-feil, inkluderte endring fra baseline etter 26 ukers behandling i HPES-Symptom-skårer for fysisk og kognitiv domene, HPES-Impact-skårer for fysisk funksjon og dagligliv, samt SF-36-underskalaskår for fysisk funksjon. EQ-5D-5L var et eksplorativt endepunkt.

Behandling med palopegteriparatid ga signifikant bedring i sykdomsspesifikke mål for symptomer, funksjon og livskvalitet etter 26 uker sammenlignet med placebo, målt ved HPES-Symptom-domener for fysisk ($p=0,0038$) og kognitiv funksjon ($p=0,0055$), samt HPES-Impact-domener for fysisk funksjon ($p=0,0046$) og dagligliv ($p=0,0061$).

Helserelatert livskvalitet (HRQoL), målt med SF-36, forbedret seg også signifikant i palopegteriparatid-gruppen sammenlignet med placebogruppen for underskalaen fysisk funksjon ($p = 0,0347$ for forskjeller mellom gruppene i endring fra baseline til uke 26). Gjennomsnittlig skår for SF-36-underskalaen fysisk funksjon forble høyere enn ved baseline i den åpne forlengelsesperioden, noe som indikerer vedvarende forbedring i HRQoL til og med uke 52.

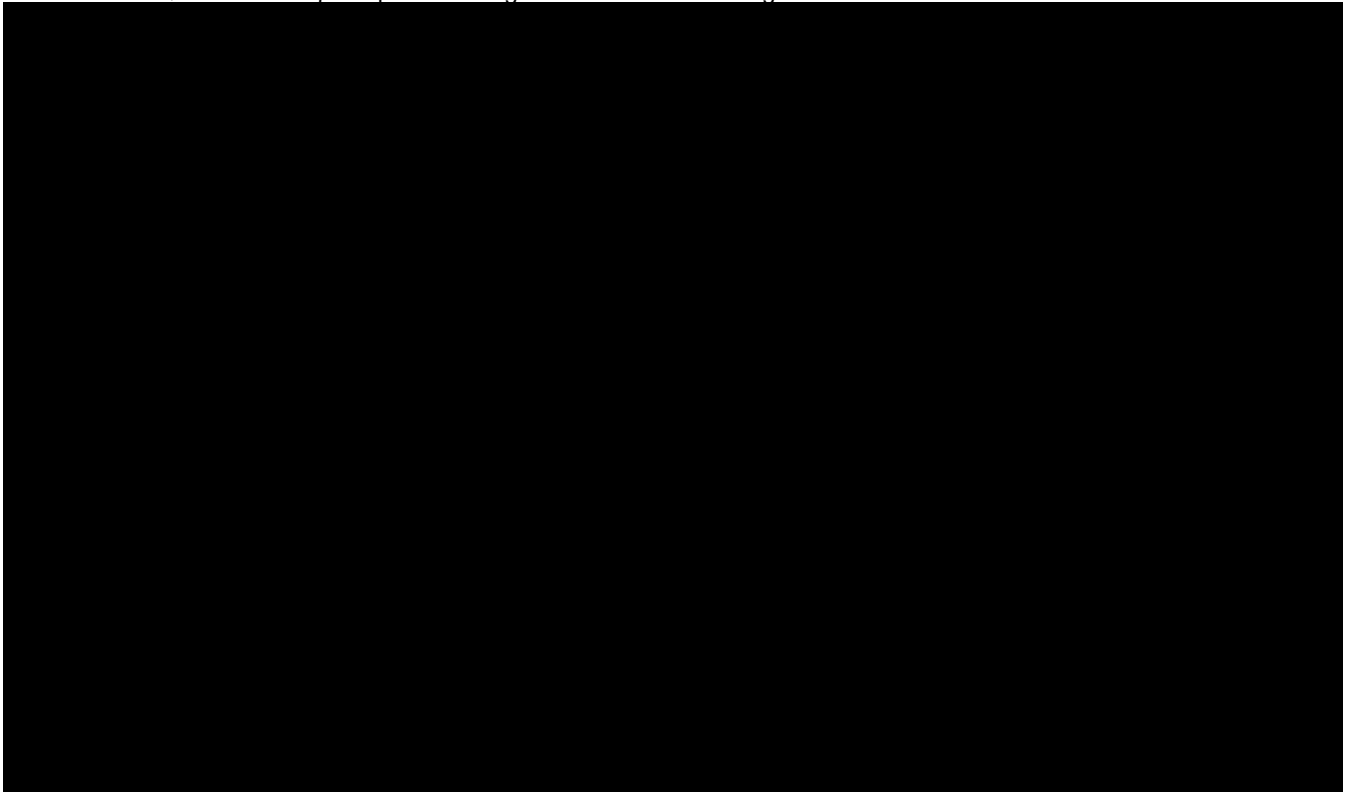


Figur 4. SF-36 i PaTHway-studien – datakutt 12.01.2022

EQ-5D-5L ble samlet inn i den randomiserte delen av PaTHway og i OLE. Utfyllingsratene for spørreskjemaet, sammen med nytteverdiene per tidspunkt, presenteres i Tabell 15. Resultatene viser en trend til forbedring i gjennomsnittlig nyttevekt i favør av palopegteriparatid (Tabell 16). ANCOVA (Tabell 16) inkluderte kun pasienter som hadde målinger både ved baseline og uke 26. Baseline-

nytt er derfor forskjellig i Tabell 15 og Tabell 16 siden færre pasienter var inkludert i den statistiske analysen.

Tabell 15 EQ-5D-observasjoner per besøk og randomisert behandlingsarm



Tabell 16. Endring fra baseline til besøk 10 (uke 26) ITT-pasienter – EQ-5D-5L norsk verdsett.

	Treatment group	Control group
Baseline		
N	59	19
Mean	████	████
SD, SE	██████	██████
Median	████	████
Min, Max	████	████
Observed at week 26		
N	59	19
Mean	████	████
SD, SE	██████	██████
Median	████	████
Min, Max	████	████
ANCOVA model		
N	59	19
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)	████	

Abbreviations: ANCOVA: Analysis of covariance; CI: Confidence interval; EQ-5D-5L: European quality of life 5 dimensions 5 level version; ITT: Intent to treat; LS: Least squares; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

Ascendis har i tillegg presentert en undergruppeanalyse av EQ-5D-5L for pasienter klassifisert med moderat til alvorlig sykdom basert på HPES-skår. Analysen ble utført post-hoc. I undergruppen er baseline nytteverdi lavere, og nytteøkning større enn i ITT-populasjonen ved behandling med palopegteriparatid sammenlignet med placebo (resultater ikke vist).

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Ascendis, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 1.

Endring fra baseline til uke 26 i EQ-5D-5L er analysert via en ANCOVA-modell med behandlingsindikator og justering for baseline og hypoparatyreoidisme-etologi (1 = postoperativ, 0 = ikke-postoperativ). Denne analysen var forhåndsspesifisert i protokollen. Baseline-nyttens i modellen er satt til gjennomsnitt av begge behandlingsarmer (██████). En behandlingseffekt i form av en nytteøkning på ██████ er lagt til i palopegteriparatid-armen fra modellstart.

Tabell 17 Nyttevekter brukt i Ascendis sin grunnanalyse. Basert på EQ-5D-5L med norsk tariff.

Palopegteriparatid	Kalkulering	Konvensjonell behandling	Kalkulering
0,853	Nytten i komparatorarmen + ██████, estimert med en ANCOVA modell = ██████, deretter justert ned for å matche den generelle befolkningen.	██████	Gjennomsnitt av begge behandlingsarmer: ██████, deretter multiplisert med en justeringsfaktor. Nytteverdien for den generelle befolkningen ved 48 år er 0,853 (26). Justeringsfaktoren ble derfor beregnet som 0,853 ██████

DMPs vurdering

Flere studier har vist at pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme behandlet med konvensjonell behandling har dårligere HRQoL enn matchede kontrollkohorter og den generelle befolkningen (15, 27). Symptombyrde og arbeidsuførhet har blitt identifisert som drivere for redusert HRQoL (28).

En rekke pasientrapporterte utfallsmål er inkludert i PaTHway-studien, herunder sykdomsspesifikk HPES og generisk SF-36, som var omfattet av den hierarkiske testingen av hypoteser. Resultatene var signifikante, i favør av palopegteriparatid. Ifølge opplysninger videreformidlet fra Ascendis til DMP fra danske klinikere som var involvert i PaTHway, og har fulgt pasienter behandlet med palopegteriparatid i 3–5 år, er erfaringen at behandlingen har bidratt til stabilisering av serumkalsium, bedret allmenntilstand og mulighet til å fortsette i arbeid. Dette er i samsvar med litteraturen som viser forbedret HRQoL hos pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme som fikk rekombinant humant paratyreoideahormon (1-84) [rhPTH(1-84)] sammenlignet med placebo i kombinasjon med konvensjonell behandling (29).

EQ-5D-5L var et eksplorativt endepunkt i PaTHway, og tolkningen av resultatene er beskrivende, ikke konklusive. Dette er potensielt problematisk gitt at modellen er drevet av behandlingseffekten på EQ-5D alene.

PaTHway var en dobbeltblindet, randomisert studie som i teorien øker validiteten av HRQoL-utfall. Det er imidlertid sannsynlig at det oppstod funksjonell avblinding i PaTHway, det vil si at pasientene forstod hvilken studiebehandling de fikk selv om studien formelt var blindet. Intervjuer med deltagere fra PaTHway i en studie av Brod et al. 2024 støtter dette (30). Underbehandling i komparatorarmen og tydelig effekt av palopegteriparatid i intervensjonsarmen har bidratt til dette. Mulig funksjonell avblinding i PaTHway er også påpekt av EMA (12). På grunn av funksjonell avblinding kan de pasientrapporterte utfallsmålene være overestimert i palopegteriparatid-armen og underestimert i placeboarmen.

Gjennomsnittlig EQ-5D-nytteverdi ved baseline er forskjellig mellom armene (██████ i palopegteriparatid-armen versus ██████ i placebo-armen). Denne forskjellen mellom armene kan ha påvirket responsen i uke 26, men retningen på skjevheten er uklar. Analysemetoden inkluderte

justering for baselineforskjeller, men det er sannsynlig at det fortsatt er noe gjenværende skjevhet i responsene på spørreskjemaene.

Det er få pasienter i studien, spesielt i kontrollgruppen (N=21). Med en så liten studiestørrelse kan resultatene være svært ustabile og følsomme for ekstreme verdier. Punktestimatet kan fortsatt være gyldig (dvs. sentrere seg rundt den sanne populasjonsverdien), men det er mer sannsynlig at det svinger fra den sanne verdien ved en tilfeldighet, noe som fører til over-/undervurdering av den sanne verdien.

Ascendis brukte ANCOVA-modellen til å analysere nytteverdiene. Modellen var forhåndsspesifisert i protokollen, noe som er en styrke, og inkluderte behandling, baselineverdi (sentrert) og stratifiseringsfaktor som kovariater. Det er også positivt at andelen manglende data ved baseline og uke 26 var lav. På forespørsel fra DMP har Ascendis levert diagnostiske grafer for linearitet, homogenitet av stigningstall, uavhengighet, normalitet av residualer og homoskedastisitet (ikke presentert her). Grafene viser at antagelsen om normalitet i stor grad holder. Det ser ut til at det er en større gjenværende variasjon i intervensjonsgruppen, noe som indikerer at antagelsen om homoskedastisitet kanskje ikke holder. Dette påvirker sannsynligvis ikke estimatet for behandlingseffekten, men påvirker standardfeil og p-verdier. Linearitetsantagelsen holder for intervensjonen, men det er vanskelig å validere denne antagelsen for komparatoren på grunn av sparsomme data. Det er også tydelig at stigningstallene ikke er like mellom armene, noe som indikerer at behandlingseffekten ikke er konstant på tvers av baselineverdiene. I tillegg viste en interaksjonstest et signifikant resultat (p-verdi på 0,0037), noe som tyder på et potensielt brudd på homogeniteten til stigningstallene. Å legge til grunn en homogen behandlingseffekt, det vil si at behandlingen fungerer like bra for pasienter med lave, middels og høye baselineverdier, kan derfor være misvisende.

ANCOVA-modellen inkluderer kun verdiene ved baseline og uke 26, og ignorerer de øvrige måletidspunktene. DMP ba Ascendis om å levere resultater fra en modell med gjentatte målinger med baseline, uke 10, uke 20 og uke 26 (planlagte besøk), behandling og behandling med besøk-interaksjon. En modell uten behandling ble også forespurt. Ascendis kjørte analysene med en lineær mixed modell med et *random intercept*. Resultatene presenteres i Tabell 18 og viser at for endring fra baseline var forskjellen [REDACTED] mellom armene i uke 26, altså mindre enn i Ascendis sin grunnanalyse ([REDACTED]), men fortsatt signifikant. I en regresjonsmodell for endring fra baseline kun for palopegteriparatid-armen økte nytteverdien med [REDACTED] fra baseline til uke 26.

Tabell 18 Ascendis sin grunnanalyse av nyttevekter og tilleggsanalyser etterspurt av DMP

	Baseline	Effect estimate
ANCOVA, change from baseline (The company's base case)	0	Utility change from baseline: - palo - control Difference between arms at week 26:
Mixed model, change from baseline, intercept excluded	0	Utility change from baseline: - palo - control Difference between arms at week 26:
Mixed model, absolute values	- palo - control	Utility score at week 26: - palo - control Difference between arms at week 26:
Mixed model, change from baseline, the palopegteriparatide arm only	Intercept: Baseline EQ-5D (centred):	Change from baseline to week 26 in the palo arm:

Som vurdert i kapittel 3.5.2, gjenspeiler ikke komparatorarmen i PaTHway klinisk praksis, siden også placebopasientene i studien skulle nedtitrere konvensjonell behandling (vitamin D og kalsium). Hvis nedtitrering resulterte i kalsiumnivåer under referanseverdien, ble konvensjonell behandling økt eller ikke titrert ytterligere. Det måtte imidlertid gå 7 dager før dosen av konvensjonell behandling ble endret. Figur 2 viser at det største fallet i vitamin D-dose var i uke 2 i komparatorarmen, før dosen deretter ble økt. Dette samsvarer med data for serumkalsium som viser at 86 % av placebopasientene hadde kalsium under normalområdet mellom måned 0–3 (11). Reduksjonen i vitamin D, med tilhørende konsekvenser for kalsiumnivå, har trolig påvirket livskvaliteten i placebogruppen. Selv om konvensjonell behandling senere ble økt, kan konsekvensene av nedtitreringen ha vedvart.

Oppsummert har DMP identifisert en rekke problemer med komparatorarmen, noe som reduserer relevansen av denne armen for å fastslå den relative effekten. For det første fikk pasientene i kontrollarmen suboptimal behandling, med nedtrapping av vitamin D og kalsium særlig i starten av studien, noe som sannsynligvis har påvirket livskvalitetsmålingene. For det andre hadde placeboarmen i PaTHway få pasienter, noe som kan bidra til å forklare den store forskjellen i baseline-nytteverdier mellom armene. De sparsomme dataene gjør det også vanskelig å vurdere om forutsetningene for den statistiske analysemetoden holder. For det tredje er det også et problem med sannsynlig funksjonell avblinding på grunn av den tydelige effekten av palopegteriparatid. DMP vurderer derfor at Ascendis sin antagelse om en konstant nytteøkning ved behandling med palopegteriparatid på sannsynligvis er for optimistisk.

Studiepasientene var stabilisert på konvensjonell behandling før randomisering, og DMP bruker derfor baseline EQ-5D-verdien som referanse for å estimere behandlingseffekt i palopegteriparatid-armen. Denne tilnærmingen er den mest pragmatiske når kontrollarmen ikke kan aksepteres, selv om det erkjennes at verken placeboeffekten eller effekten av funksjonell avblinding i intervensjonsarmen dermed tas i betraktning. LS-gjennomsnittet i den forhåndsdefinerte ANCOVA-modellen var fra baseline til uke 26. DMP bruker derfor baseline-verdien på for kontrollgruppen og for palopegteriparatid-gruppen. Nytteverdien i palopegteriparatid-gruppen i modellen er begrenset av nytten i den generelle populasjonen på 0,870 ved 54 år, mens verdien i kontrollgruppen reduseres med en faktor 0,870/ , dvs. . Selv om DMP

vurderer at EQ-5D-resultater for palopegteriparatid er overestimert for totalpopulasjonen i PaTHway, er det likevel mulig at resultatene i noen grad reflektere nytten av palopegteriparatid for den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Det vil si pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på høye doser med konvensjonell behandling, og hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum, samt pasienter som har lav livskvalitet på konvensjonell behandling.

Ascendis har presentert en undergruppeanalyse for pasienter med moderat og alvorlig kronisk hypoparatyreoidisme basert på HPES-poengsum. Denne undergruppeanalysen var ikke forhåndsspesifisert, noe som begrenser dens gyldighet. Analysen er også basert på få pasienter med noe ubalanse i sykdomskarakteristikk mellom armene (ikke presenterte her). En stor forskjell i baseline nyttevekter mellom armene er en annen begrensning ved denne undergruppeanalysen. De medisinske fagekspertene forteller at HPES ikke brukes i klinisk praksis. Fagekspertene mener at pasientenes symptomer ved kronisk hypoparatyreoidisme ikke nødvendigvis følger serum-kalsiumverdiene, og at å selekttere pasienter basert på symptomer ikke nødvendigvis vil representere en gruppe med vanskelig håndterbar sykdom. Utvelgelsen av kandidater til palopegteriparatid bør heller baseres på variabler som kalsiumnivå (inkl. stabilitet), høye doser av konvensjonell behandling (kalsium og aktivt vitamin D) og risiko for nyrekomplikasjoner, se forslag til start- og stoppkriterier i kapittel 3.3.4. DMP vil følgelig ikke presentere en scenarioanalyse for denne undergruppen.

Nyttetap på grunn av bivirkninger er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse på grunn av den sannsynlige overestimeringen av hypokalsemi i placeboarmen (kapittel 3.6.2). Følgelig er nyttegevinsten i palopegteriparatid-armen i modellen heller ikke påvirket av nyttetap på grunn av bivirkninger. DMP antar at effekten av bivirkninger på livskvalitet vil være fanget opp i EQ-5D-målingene.

DMPs konklusjon om modellering av livskvalitet

DMP godtar ikke Ascendis sin modellering av livskvalitet, ettersom sammenligningen mellom palopegteriparatid og placebo i PaTHway-studien har lav intern og ekstern validitet. I stedet velger DMP å bruke forskjellen i EQ-5D-5L-verdier fra baseline til uke 26 i palopegteriparatid-armen i PaTHway som et estimat for behandlingseffekten. Følgelig brukes en nytteverdi på [REDACTED] for konvensjonell behandling, og en nytteverdi på 0,870 for palopegteriparatid i DMPs hovedanalyse.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Ascendis sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Ascendis har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av palopegteriparatid + konvensjonell behandling og konvensjonell behandling.

Tabell 19. Legemiddelkostnader (NOK) for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Pakningspris	Dose	Relativ dose-intensitet	Kostnad per syklus (28 dager)	Kostnad per år
Palopegteriparatid + konvensjonell behandling						
Palopegteriparatid	2 stk - Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn	104 511	Individuelt tilpasset*	100 %**	104 511 ^a 209 022 ^b	1 358 642 ^a 2 717 284 ^b
Kalsiumkarbonat / kolekalsiferol	100 stk - Tyggetablett - 500 mg / 400 IE	162	284 mg daglig	100 %	26	335
Alfakalsidol	100 stk - kapsel 0,5 mikrogram	328	0,62 mikrog daglig	100 %	114	1 476
Konvensjonell behandling						
Kalsiumkarbonat / kolekalsiferol	100 stk - Tyggetablett - 500 mg / 400 IE	162	1847 mg daglig	100 %	167	2 176
Alfakalsidol	100 stk - kapsel 0,5 mikrogram	328	0,62 mikrog daglig	100 %	114	1 476

*Dosene tilpasses individuelle pasienters behov, men pennen koster det samme uavhengig av styrke

**Endret fra Ascendis grunnanalyse, se kapittel 3.3.

a: Kostnader for vedlikeholdsdosering med en penn per administrasjon

b: Kostnader for vedlikeholdsdosering med to penner per administrasjon

DMPs vurdering

Palopegteriparatid kommer i en ferdigfylt penn som må kastes etter 14 dager uavhengig av om det er mer legemiddel igjen i pennen. I modellen har Ascendis antatt at en pakning med to penner er tilstrekkelig for 28 dager med behandling. Ascendis har ikke lagt inn kostnader for svinn. Medisinske fagekspertene mener at det i klinisk praksis ikke vil være svinn av betydning. I opptitreringsfasen vil det være behov for to penner, men etter at pasientene står på stabil dose, klarer de fleste seg med en penn. Siden det er beregnet at noen pasienter mottar to penner på grunn av høye doser (se kapittel 3.4), godtar DMP at det ikke er modellert svinn.

For konvensjonell behandling er det lagt til grunn høyere doser for pasienter som behandles med konvensjonell behandling alene sammenlignet med i kombinasjon med palopegteriparatid. Dette er i tråd med PaTHway-data og forventet klinisk praksis. DMP har ikke vurdert kostnadene ved konvensjonell behandling inngående siden de er veldig lave og endringer ikke gir utslag på IKER.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Ascendis for modellering av legemiddelkostnader.

3.7.2 Kostnader ved behandlingsstart

Innsendt dokumentasjon

I modellen er kostnader knyttet til igangsetting av behandling med palopegteriparatid modellert som en engangskostnad. Antagelsene for kostnaden er vist i tabellen under.

Tabell 20. Kostnader knyttet til titreringsfasen ved behandling med palopegteriparatid

Aktivitet	Antall besøk	Kilde	Kostnader (NOK)
Endokrinolog	1	DRG 910O – Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/stoffsiftesykdommer	3 374
Spesialsykepleier	3	DMPs enhetskostnadsdatabase	2 183
Engangskostnad for titrering av palopegteriparatid			5 557

DRG = Diagnose-relatert gruppe.

DMPs vurdering

I henhold til preparatomtalen for palopegteriparatid skal pasientene ha dosejustering og overvåking inntil hver 7. dag til de oppnår vedlikeholdsdose. I PaTHway brukte pasientene median 46 dager på å oppnå en stabil dose. Dette kan tilsi inntil 6 besøk til helsepersonell. Et ekstra besøk til helsepersonell gir ikke utslag på IKER. Ifølge innspill fra medisinsk fageksper er det mer sannsynlig at en endokrinolog, og ikke en spesialsykepleier slik Ascendis har antatt, vil følge opp pasientene i titreringsfasen. Enhetskostnaden (DMPs enhetskostnadsdatabase) for et legebesøk (spesialist) er kun marginalt høyere enn for spesialsykepleier, og vil ikke påvirke IKER. DMP beholder derfor Ascendis sin modellering av titreringskostnader.

DMPs konklusjon om kostnader ved behandlingsstart

DMP legger til grunn det samme som Ascendis.

3.7.3 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Ascendis har antatt at pasienter som mottar behandling med palopegteriparatid har redusert ressursbruk sammenlignet med pasienter som behandles med konvensjonell behandling, se tabellen under. Ascendis har brukt CPRD registerdata som kilde for ressursbruk.

Tabell 21. Kostnader ved palopecteriparatid + konvensjonell behandling og konvensjonell behandling

Aktivitet	Antall årlige besøk	Kilde	Kostnad per hendelse	Kilde	Årlige kostnader	Kostnad per syklus
Palopecteriparatid + konvensjonell behandling					3 249	249
Sykehus-innleggelse	0	CPRD registerdata	44 618	DRG 300. Indresekretoriske sykdommer m/bk	0	0
Poliklinisk besøk	0,6		3 374	DRG 910O – Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/stoffskiftesykdommer	2 024	155
Akuttbehandling (legevakt)	0		662	DMPs enhetskostnadsdatabase	0	0
Time hos fastlegen	3		408	DMPs enhetskostnadsdatabase	1 225	94
Konvensjonell behandling					227 838	17 466
Sykehus-innleggelse	4	CPRD registerdata	44 618	DRG 300. Indresekretoriske sykdommer m/bk	178 471	13 682
Poliklinisk besøk	13,3		3 374	DRG 910O – Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/stoffskiftesykdommer	44 868	3 440
Akuttbehandling (legevakt)	1,4		662	DMPs enhetskostnadsdatabase	926	71
Time hos fastlegen	8,75		408	DMPs enhetskostnadsdatabase	3 573	274

DMPs vurdering

DMP har forkastet den innsendte CPRD-analysen (se kapittel 3.2). DMP bruker i stedet innspill fra de medisinske fagekspertene som den primære kilden for ressursbruk.

Ifølge de medisinske fagekspertene er oppfølgingen av pasienter med kronisk hypoparathyreoidisme hovedsakelig relatert til hypo- og hyperkalsemi. Fagekspertene forteller at pasienter som har en velfungerende behandling med stabilt kalsiumnivå har behov for måling av kalsium hver tredje måned hos fastlegen og en årlig kontroll hos spesialist. De færreste pasientene vil ha behov for sykehusinnleggelser. Dette er i hovedsak i tråd med antall besøk for pasienter som behandles med palopecteriparatid i innsendt modell fra Ascendis. En endring fra 0,6 til 1 poliklinisk besøk og fra 3 til 4 timer hos fastlegen årlig gir dessuten lite utslag på IKER. DMP godtar derfor Ascendis sin modellering av monitorering og oppfølging i intervensjonsarmen.

For komparatorarmen har DMP tatt hensyn til at den mest aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis, er pasienter med vanskelig håndterbar sykdom hvor det er vanskelig å få til stabile kalsiumnivåer i serum. Ifølge fagekspertene har disse pasientene typisk kontroller hos spesialist hver 2.-6. uke. Innleggelser er sjeldne, og de pasientene som har vanskeligst regulerbar sykdom blir innlagt på sykehus maksimalt 1-2 ganger årlig. To av fagekspertene anslår at pasientene typisk vil være innlagt i 1-3 dager, mens den tredje fagekspert anslår at pasientene vil være innlagt i 5-7 dager. Modelleringen av polikliniske besøk samsvarer med innspillene til fagekspertene, men antall sykehusinnleggelser i modellen fra Ascendis er omtrent det dobbelte sammenlignet med hva som forventes i klinisk praksis. Ascendis har imidlertid antatt ett døgnopphold per sykehusinnleggelse, mens pasientene i snitt vil være innlagt omtrent 2 døgn basert på innspill fra majoriteten av

fagekspertene. DMP mener derfor at modelleringen av de totale kostnadene ved sykehusinnleggelser kan være rimelig. Endring i frekvensen av time hos fastlegen gir lite utslag på IKER, så DMP beholder Ascendis sin modellering av fastlegefrekvens.

Modellerte kostnader i komparatorarmen anses å reflektere pasienter som har størst utfordringer med svingninger i kalsiumverdier og dermed størst behov for behandling med palopegteriparatid. Denne pasientgruppen er ikke helt i samsvar med pasientpopulasjonen i PaTHway, hvor omtrent 50 % av pasienten i placebo-gruppen hadde albuminjustert serumkalsium innenfor normalområdet ved uke 26. DMP viser derfor en scenarioanalyse der kostnadene for monitorering og oppfølging reduseres med 50 % hos pasientene som mottar konvensjonell behandling.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger til grunn det samme som Ascendis i hovedanalysen. DMP viser en scenarioanalyse med reduserte oppfølgingskostnader ved konvensjonell behandling, som antas å være mer representative for pasientpopulasjonen i PaTHway.

3.7.4 Pasientenes tidsbruk

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for pasientenes tidsbruk ved besøk til helsetjenesten, se kapittel 3.7.3, er inkludert i modellen.

Tabell 22 Kostnader og antagelser for beregning av pasientenes tidsbruk knyttet til reise og behandling

Aktivitet	Timer	Kilde	NOK per time	Kilde	Reisetid (minutter)	Kilde	Totale kostnader
Sykehus-innleggelse	103,20	CPRD-analysen	245.90	Gjennomsnittlig lønn i Norge, hentet fra Statistisk sentralbyrå, fratrasket en antatt skatt på 25 %	24.00	Interne tall fra Oecona 2019	25 475
Poliklinikk	24,00	Ikke oppgitt	245.90		12.00	Halvparten av reisetiden til sykehus	5 951
Akutt-behandling	1,00	Ikke oppgitt	245.90		11.00	Antagelse	291
Time hos fastlegen	0,75	Ikke oppgitt	245.90		11.00	Antagelse	230

DMPs vurdering

DMP anerkjenner at det kan være forskjeller i sykehusinnlegger, poliklinikkbesøk, akuttbehandling og time hos fastlegen mellom pasienter behandlet med palopegteriparatid og pasienter med vanskelig håndterbar sykdom som får konvensjonell behandling alene (se kapittel 3.7.3). Forskjellene er hovedsakelig drevet av hypo- og hyperkalsemi som følge av svingninger i kalsiumverdier. DMP har som praksis at tidsbruken til pasientene kun inkluderes dersom det er forskjeller i tidsbruk knyttet til gjennomføring av selve behandlingen mellom intervensjon og komparator. Tidsbruken, slik Ascendis har modellert og inkludert, er ikke relatert til gjennomføring av behandling og anses derfor ikke som relevant å inkludere i den helseøkonomiske analysen. Dessuten er det lagt til grunn en forskjell i livskvalitet mellom pasienter som får palopegteriparatid og konvensjonell behandling, noe som til en viss grad anses å fange opp verdien av pasientenes tid. DMP fjerner derfor de modellerte kostnadene ved pasientenes tidsbruk. Dette øker IKER betydelig, se kapittel 4.1.2.

DMPs konklusjon om kostnader ved tidsbruk

DMP fjerner kostnadene for pasientenes tidsbruk ved besøk til helsetjenesten fordi de ikke er knyttet til gjennomføring av behandling.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Palopegteriparatid + konvensjonell behandling	konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	17 297 024	7 294 560	10 002 464
Behandlingskostnader*			
Monitorering og oppfølging			
Uønskede hendelser	533 770	1 538 853	- 1 005 083
Tidsbruk	618 035	2 544 653	- 1 926 617
Totale QALYs	11,4	9,3	2,1
På behandling	9,6	0,0	9,6
Av behandling	2,3	10,2	-7,9
Komplikasjoner	-0,4	-0,8	0,4
Uønskede hendelser	-0,05	-0,14	0,09
Totale leveår	14,2	13,9	0,3
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	4 680 332		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	35 310 502		

*Inkluderer administrasjonskostnader knyttet til oppstart på behandling med palopegteriparatid

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Ascendis sin grunnanalyse bortsett fra følgende:

- Komplikasjoner ved sykdommen (kardiovaskulære hendelser, nyresykdom, nevrologiske anfall, grå stær, psykiske lidelser, beinbrudd, urinveis- og luftveisinfeksjoner) utelates.
- Gjennomsnittsalder ved modellstart endres fra 49 år basert på PaTHway til 54 år basert på forventet alder i klinisk praksis.
- Relativ doseintensitet for palopegteriparatid endres fra 96,4 % til 100 %, for å reflektere svinn.
- Uønskede medisinske hendelser fjernes.
- Beregning av nyttevekter er basert på data fra palopegteriparatid-armen alene fra PaTHway fremfor data fra palopegteriparatid-armen sammenlignet med placebo-armen.
- Modellering av økt mortalitet ved kronisk hypoparatyreoidisme sammenlignet med den generelle befolkningen, og forbedret overlevelse ved behandling med palopegteriparatid, fjernes.

- Kostnader for pasientenes tidsbruk er fjernet ettersom denne ikke er relatert til gjennomføring av behandling.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Ascendis sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres stegvis. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 24. Stegvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Ascendis sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Ascendis sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunn et i kapittel	Δ QALY (± endring)	Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i Ascendis sin grunnanalyse				2,14	10 002 464	4 680 332
Komplikasjoner ved sykdommen	Inkludert	Ekskludert	3.2	1,78 (-0,35)	10 002 464 (0)	5 605 657 (+925 324)
Alder	49 år	54 år	3.3	1,61 (-0,17)	8 955 291 (-1 047 172)	5 556 291 (-49 365)
Relativ doseintensitet palopeg-teriparatid	96,4 %	100 %	3.4	1,61 (0)	9 467 577 (+512 286)	5 874 138 (+317 847)
Uønskede hendelser	Inkludert	Ekskludert	3.6.2	1,53 (-0,08)	10 356 830 (+889 254)	6 759 766 (+885 628)
Beregning av nytte	Forskjell mellom palopeg-teriparatid og placebo i PaTHway	Forskjell fra baseline til uke 26 i PaTHway i palopeg-teriparatid-armen	3.6.3	1,18 (-0,35)	10 356 830 (0)	8 794 984 (+2 035 217)
Hasardratio for mortalitet	Palopeg-teriparatid: █████ Konvensjonell behandling: █████	HR=1 i begge armer	3.6.1	1,21 (+0,03)	13 298 616 (+2 941 785)	11 018 119 (+2 223 135)
Tidsbruk	Inkludert	Ekskludert	3.7.4	1,21 (0)	15 593 963 (+2 295 347)	12 919 852 (+1 901 733)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

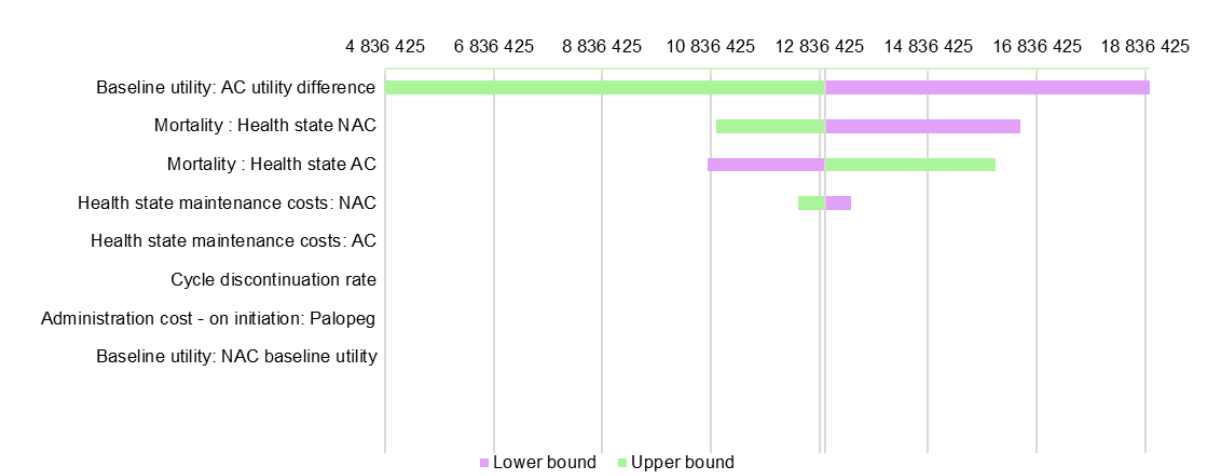
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Palopegteriparatid + konvensjonell behandling	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	19 610 436	4 016 473	15 593 963
Legemiddelkostnader			
Monitorering og oppfølging			
Uønskede hendelser	0	0	0
Tidsbruk	0	0	0
Totale QALYs	14,61	13,41	1,21
På behandling	11,14	0,00	11,14
Av behandling	3,47	13,41	-9,94
Komplikasjoner	0,00	0,00	0,00
Uønskede hendelser	0,00	0,00	0,00
Totale leveår	17,35	17,35	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	12 919 852		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			
	0		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser med variasjon på +/- 20 % basert på DMPs hovedanalyse er vist i figuren under. Forskjellen i nytte mellom palopegteriparatid + konvensjonell behandling sammenlignet med konvensjonell behandling har størst innvirkning på resultatene.



Figur 5: Tornadodiagram for DMPs hovedanalyse

Scenarioanalyser

DMP belyser usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om palopegteriparatid skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 26. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring fra hovedanalyse)	IKER (± endring fra hovedanalys e) (NOK)	APT (± endring fra hovedanaly se) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 1,21 Δ Kostnader: 15 593 963	12 919 852	3,5
1	Andel pasienter som bruker to penner palopegteriparatid	Kilde: En tysk registerstudie	Kilde: PaTHway	Δ QALY: 1,21 (0) Δ Kostnader: 17 851 487 (+2 257 524)	14 790 246 (+1 870 395)	-
2	Kostnader ved monitorering og oppfølging for konvensjonell behandling	Som forventet i klinisk praksis	I tråd med populasjonen i PaTHway	Δ QALY: 1,21 (0) Δ Kostnader: 17 053 142 (+1 459 179)	14 128 805 (+1 208 953)	-

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Andel pasienter som bruker to penner palopegteriparatid:** Som diskutert i kapittel 3.4 vil noen pasienter ha behov for to penner med palopegteriparatid fordi de trenger en vedlikeholdsdosering > 30 mikrog/dag. I hovedanalysen har DMP lagt til grunn at ■ % av pasientene har behov for to penner basert på en tysk registerstudie fordi man i klinisk praksis ikke vil ha som mål å avslutte konvensjonell behandling slik det var i studien. I scenarioanalysen er andelen pasienter som bruker to penner hentet fra PaTHway, hvor så mange som ■ % brukte to penner fra uke 156. Scenarioanalysen illustrerer at konvensjonell behandling nedtitreres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen og slik det ble undersøkt i PaTHway. Dette øker IKER med underkant av 2 millioner NOK og inkrementelle kostnader med overkant av 2 millioner NOK.
- Kostnader for monitorering og oppfølging av konvensjonell behandling:** Som omtalt i kapittel 3.7.3, reflekter modellerte kostnader i komparatorarmen i DMPs hovedanalyse pasienter som har utfordringer knyttet til svingninger i kalsiumverdier ved konvensjonell behandling. Denne pasientgruppen er ikke helt i samsvar med pasientpopulasjonen i PaTHway, hvor omtrent 50 % av pasienten i placebo-gruppen hadde albuminjustert serumkalsium innenfor normalområdet ved uke 26. I scenarioanalysen reduseres kostnadene ved monitorering og oppfølging med 50 % hos pasientene som mottar konvensjonell behandling. Dette øker inkrementelle kostnader med omtrent 1,5 millioner NOK og IKER med 1,2 millioner NOK.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med konvensjonell behandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	54
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	26,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	22,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	3,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 3,5 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for palopegteriparatid + konvensjonell behandling sammenlignet med konvensjonell behandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

12,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

I DMPs hovedanalyse er effekten av palopegteriparatid + konvensjonell behandling bedret livskvalitet og reduserte kostnader knyttet til hypo- og hyperkalsemi sammenlignet med pasienter som mottar konvensjonell behandling alene. Det betyr at resultatene er svært sensitive for endringer i livskvalitet. Det er en styrke at data på livskvalitet kommer fra hovedstudien for palopegteriparatid, PaTHway og har målinger med god etterlevelse. Livskvalitetsdataene er likevel begrenset av at det sannsynligvis oppstod funksjonell avblinding i PaTHway og at det var et relativt lavt pasientantall i studien (n=59 i intervensjonsarmen og n=19 i komparatorarmen). Det kan også være noen forskjeller mellom pasientene som er undersøkt i studien, og pasientene som forventes å være aktuelle for behandling med palopegteriparatid i norsk klinisk praksis. Dette gjør at vi ikke vet med sikkerhet hvor stor nyttegevinsten er hos pasienter aktuelle for behandling med palopegteriparatid i Norge.

Enveis sensitivitetsanalyser der nytte varierer med +/- 20 % gir IKER i intervallet 4,8 – 18,8 millioner NOK per vunnet QALY.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med palopegteriparatid (Yorvipath)

Basert på en studie av Astor et al. antar Ascendis at i underkant av 600 pasienter lever med hypoparatyreoidisme i Norge i dag (15). Basert på en dansk studie antar de at omtrent 45 nye pasienter diagnostiseres med sykdommen årlig (31).

Palopegteriparatid (Yorvipath) er ifølge Ascendis og de medisinske fagekspertene som DMP har konferert aktuell for behandling av pasienter som har vanskelig håndterbar sykdom. Dette innebærer en innsnevring sammenlignet med totalpopulasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon for palopegteriparatid (Yorvipath). Basert på antall pasienter behandlet med Natpar, antar Ascendis at startpopulasjonen er 40 pasienter i år én etter en eventuell innføring av palopegteriparatid (Yorvipath). Videre antar de at 10 nye pasienter vil være aktuelle for behandlingen årlig påfølgende år, basert på innspill fra klinikere de har kontaktet.

DMP har bedt de medisinske fagekspertene rekruttert av RHF-ene om å validere Ascendis sitt pasientanslag. Fagekspertene mener at både pasientopptaket år én og nye pasienter påfølgende år sannsynligvis er estimert noe høyt. Fagekspertene anslår omtrent 20 pasienter i starten, og at 3-5 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med palopegteriparatid (Yorvipath) årlig påfølgende år. Ifølge Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet fikk mellom 32 og 40 pasienter utlevert Natpar i perioden 2020 til 2024. Fagekspertene mener at pasienter aktuelle for behandling med palopegteriparatid (Yorvipath) kan være lavere fordi tallene fra Legemiddelregisteret også omfatter pasienter inkludert i en studie av Natpar (32). Følgelig er pasientantallet i Legemiddelregisteret høyere enn om man bare hadde satt pasienter med vanskelig håndterbar sykdom på behandlingen. Basert på estimatet til fagekspertene, har DMP lagt til grunn at 20 pasienter vil få behandling med palopegteriparatid (Yorvipath) år én, og deretter 5 nye pasienter per år i påfølgende år, dersom palopegteriparatid (Yorvipath) innføres, se tabellen under.

Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med palopegteriparatid (Yorvipath) + konvensjonell behandling, dersom palopegteriparatid (Yorvipath) blir innført	20	5	5	5	5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med konvensjonell behandling, dersom palopegteriparatid (Yorvipath) blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med konvensjonell behandling, dersom palopegteriparatid (Yorvipath) IKKE blir innført	20	5	5	5	5

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte og er vist i tabellen under.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for palopegteriparatid (Yorvipath) + konvensjonell behandling og konvensjonell behandling. Maksimal AUP. inkl. mva. udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Palopegteriparatid (Yorvipath) + konvensjonell behandling	1 908 883	1 706 095	1 645 803	1 585 042	1 526 990
<i>Palopegteriparatid (Yorvipath)</i>	<i>1 905 824</i>	<i>1 705 917</i>	<i>1 645 515</i>	<i>1 584 650</i>	<i>1 526 499</i>
<i>Konvensjonell behandling</i>	<i>3 059</i>	<i>179</i>	<i>288</i>	<i>392</i>	<i>491</i>
Konvensjonell behandling	4 894	4 497	4 449	4 393	4 339

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det første punktet inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for palopegteriparatid (Yorvipath) og konvensjonell behandling i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. En innføring av palopegteriparatid (Yorvipath) kan gi noen kostnadsbesparelser som følge av mindre behov for oppfølging av helsepersonell til sykdomshåndtering, sammenlignet med konvensjonell behandling alene.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i kapittel 5.1, og legemiddelkostnader per pasient som vist i kapittel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av palopegteriparatid (Yorvipath) til behandling av kronisk hypoparatyreoidisme (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Palopegteriparatid (Yorvipath) blir innført	38 265 190	43 998 066	51 613 952	58 996 983	66 145 501
Palopegteriparatid (Yorvipath) blir ikke innført	98 194	115 462	137 921	160 275	182 499
Budsjettvirkning av anbefaling	38 166 997	43 882 603	51 476 031	58 836 708	65 963 002

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 65 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

I DMPs analyser er komparator konvensjonell behandling. I klinisk praksis mottar noen av pasientene behandling med Natpar i dag, en annen PTH-substitusjonsbehandling. Dette er ikke en aktuell komparator i metodevurderingen siden behandling med Natpar ikke er metodevurdert eller innført i Nye metoder. Produksjonen av Natpar har stoppet og preparatet vil ikke lenger være tilgjengelig etter første halvdel av 2026 (10). Omsetningen (maks AUP med mva.) for Natpar i perioden 2020-2025 er vist i tabellen under.

Tabell 31: Årlig omsetning (maksimal AUP inkludert mva) for Natpar (ATC kode H05AA03) i Norge de siste årene.
Kilde: Farmalogg

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Årlig omsetning	32 571 510	37 261 430	44 118 220	46 079 506	34 928 298	32 016 261

Referanser

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20.
2. Karpf D, Catsburg C, Smith A. Prevalence of hypoparathyroidism in the EU: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Abstracts.* 2020.
3. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):P1-p22.
4. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-41.
5. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:172.
6. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e372-e85.
7. Zavatta G, Clarke BL. Challenges in the management of chronic hypoparathyroidism. *Endocr Connect.* 2020;9(10):R229-r40.
8. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2568-85.
9. Metodeboken.no. Hypoparathyreoidisme. 2025 [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=v62iPeJs>].
10. Direktoratet for medisinske produkter. Alle Natpar produkter fases ut i løpet av første halvdel av 2026. 2022 [Available from: <https://www.dmp.no/forsyningssikkerhet/legemiddelmangel/nyheter/Alle-natpar-produkter-fases-ut-i-lopet-av-forste-halvdel-2026>].
11. Ascendis. Data on File. The final clinical study report (CRS) form PaTHway trial.; (9. October 2025).
12. European Medicines Agency. Yorvipath : EPAR - Public assessment report. 2023.
13. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, et al. 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.
14. Rejnmark L, Ayodele O, Lax A, Mu F, Swallow E, Gosmanova EO. The risk of chronic kidney disease development in adult patients with chronic hypoparathyroidism treated with rhPTH(1-84): A retrospective cohort study. *Clinical Endocrinology.* 2023;98(4):496-504.
15. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-53.
16. European Medicines Agency. Preperatomtale.
17. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2024;110(4):951-60.
18. Kontogeorgos G, Mamasoula Z, Krantz E, Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K, Laine CM. Low health-related quality of life in hypoparathyroidism and need for PTH analog. *Endocr Connect.* 2022;11(1).
19. Herteux J, Geiger SJ, Starchl C, Windisch J, Lerchl T, Tmava-Berisha A, et al. Hospitalizations, emergency room visits and causes of death in 198 patients with permanent hypoparathyroidism: a retrospective Austrian study (2005-2022). *Endocr Connect.* 2023;12(5).
20. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Cilli M, Nieddu L, Minisola S. Presentation of hypoparathyroidism in Italy: a nationwide register-based study. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(8):2021-7.
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-85.
22. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):285-92.

23. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822-31.
24. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232842.
25. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-44.
26. Direktoratet for medisinske produkter. Mal for innsending av dokumentasjon for metodevurdering av legemidler. 2017 [Available from: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/mal-for-innsending-av-dokumentasjon-for-metodevurdering-av-legemidler>.
27. Stamm B, Blaschke M, Wilken L, Wilde D, Heppner C, Leha A, et al. The Influence of Conventional Treatment on Symptoms and Complaints in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR Plus.* 2021;6(2).
28. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, Dahl-Hansen H, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clinical Endocrinology.* 2020;92(2):159-68.
29. Brandi ML, Vokes T, Appelman-Dijkstra NM, Ayodele O, Decallonne B, de Jongh R, et al. rhPTH(1-84) for hypoparathyroidism: a randomized study of patient-reported outcomes. *Eur J Endocrinol.* 2025;193(2):310-9.
30. Brod M, Pfeiffer KM, Beck JF, Smith A. Measuring treatment impacts on symptoms in adults with hypoparathyroidism: findings from the PaTHway trial. *J Patient Rep Outcomes.* 2024;8(1):94.
31. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99.
32. Brandi ML, Vokes T, Appelman-Dijkstra NM, Ayodele O, Decallonne B, de Jongh R, et al. rhPTH(1-84) for hypoparathyroidism: a randomized study of patient-reported outcomes. *European Journal of Endocrinology.* 2025;193(2):310-9.

Appendiks 1: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Ascendis, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av Ascendis?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 33. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Ascendis, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av Ascendis?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av palopegteriparatid i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Ascendis is pleased that the Norwegian Medical Products Agency (NOMA) recognises that the results from the pivotal clinical study PaTHway show that Yorvipath works effectively as a PTH substitution treatment to keep calcium levels in the blood within the normal range. NOMA conclude that *“Palopecteriparatide leads to more stable serum calcium levels and better quality of life for patients.”*

However, NOMA simultaneously criticises the clinical trial design, finding it is not well-suited as a basis for a health economic analysis and has therefore replaced the trial data with its own assumptions. As a result, the health economic analysis in the assessment report is not grounded in the clinical effects demonstrated in PaTHway, and the estimated cost per QALY gained becomes substantially higher than it would be if the observed treatment effect had been applied.

The PaTHway trial was designed with consultation and agreement by both regulators FDA and EMA. The main objective of PaTHway was to achieve independence from conventional treatment (vitamin D and calcium), while maintaining normal serum calcium. NOMA considers data from PaTHway to be poorly suited as a basis for conducting a health economic analysis, asserting that the tapering of conventional treatment in the control group complicates the assessment of relative efficacy.

NOMA raises two concerns regarding the study population that are inconsistent. First, NOMA argues that patients in the comparator arm were undertreated relative to Norwegian clinical practice. At the same time, NOMA notes that inadequate response to conventional therapy was not an inclusion criterion (even though 94% of the patients met criteria for inadequate disease control), suggesting that the study population was better controlled at baseline than the population intended for treatment.

Taken together, these points indicate that the PaTHway study population was more clinically stable than the patients who would receive Yorvipath in Norwegian clinical practice. Consequently, the observed treatment effect in PaTHway is more likely to underestimate, rather than overestimate, the benefit in the intended population.

Ascendis notes that the primary endpoint and the comparator arm have been established clinically relevant and adequate by the EMA.⁶ It is generally well documented in good clinical practice that there are obvious patient-relevant correlations between having normal serum calcium values and being symptom-free, becoming independent of conventional treatment and having a reduced risk of complications.

NOMA raises concerns regarding the patient-reported quality of life measures in PaTHway, suggesting that functional unblinding may have inflated the EQ-5D results. Nothing in the data suggests that this is the case. On the contrary, only a very limited decline in quality of life is observed in the placebo arm when measured with EQ5D, while if the disease specific measure for quality of life, HPES, is used, there is instead a small improvement across domains. Across instruments consistently high quality of life is observed both during the randomised period and throughout the subsequent three years of follow-up in patients in the Yorvipath arm. Also, the very mechanism cited by NOMA as the basis for this concern — that patients may have inferred their treatment allocation from the marked reduction in calcium and vitamin D dependence — is itself evidence of a substantial and clinically meaningful treatment effect. A functional unblinding driven by objective, measurable physiological changes is qualitatively different from the placebo-response bias that unblinding concerns are typically intended to address. Furthermore, published evidence suggests that open-label conditions have no impact on

⁶ EMA assessment report. Yorvipath: "The primary endpoint is regarded meaningful and adequate to investigate the efficacy of palopecteriparatide"

patient-reported outcomes more broadly⁷, and there is nothing in the PaTHway data to indicate that this concern affects the validity of the quality of life results.

Ascendis supports the establishment of clear criteria for initiation, evaluation, and discontinuation of treatment, and welcomes the proposal that objective documentation of clinical benefit should form the basis for reimbursement. The criteria proposed by the Norwegian medical experts — including quality of life, urinary calcium excretion, renal function, nephrocalcinosis, calcium stability, and hospitalisations — reflect the well-documented complications of chronic hypoparathyroidism and are clinically appropriate markers of treatment response.

NOMA notes that *"according to the medical experts, the results from PaTHway show that palopegteriparatide works very well as replacement therapy. The experts also believe that the effect of palopegteriparatide can be expected to remain stable over time."* Ascendis concurs, and considers this clinical consensus an important basis for a reassessment of the health economic analysis. Long term data (3,5 year) from the clinical trial PaTHway demonstrates that the efficacy results remain stable over time.

Several countries across Europe have approved Yorvipath for reimbursement, including Germany, France, Italy, Spain and others. Consistent physician-reported clinical benefit supports the external validity of the clinical trial results and demonstrates that the treatment provides meaningful benefit to patients with inadequately controlled chronic hypoparathyroidism in routine clinical practice.

⁷ Lord-Bessen J, Signorovitch J, Yang M, Georgieva M, Roydhouse J. Assessing the impact of open-label designs in patient-reported outcomes: investigation in oncology clinical trials. JNCI Cancer Spectr. 2023 Mar 1; 7(2):p kad002. doi: 10.1093/jncics/pkad002. PMID: 36661326; PMCID: PMC10023242.