

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 16-20/06/2025

Medicinale: YORVIPATH (palopegteriparatide)

Indicazione autorizzata: Yorvipath è una terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico. **Indicazione in domanda:** Yorvipath è una terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico che non sono adeguatamente controllati con la terapia convenzionale o non la tollerano.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	X
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

L'ipoparatiroidismo è una malattia rara (prevalenza compresa tra 23 e 37 casi su 100000 abitanti) causata da un difetto primitivo della secrezione di ormone paratiroideo (PTH). Il deficit è generalmente secondario alla chirurgia cervicale (75%), o avere cause genetiche, autoimmuni e metaboliche. La diagnosi di ipoparatiroidismo è definita dal riscontro di ipocalcemia con concomitante livello sierico di PTH inappropriato. In condizioni fisiologiche, un calo del calcio sierico stimola la secrezione di PTH da parte delle cellule paratiroidi. Il PTH secreto si lega al suo recettore su diversi tessuti bersaglio per contrastare l'ipocalcemia. Nel tessuto osseo stimola il riassorbimento osseo netto con liberazione di calcio e fosfato nel sangue; nel tubulo renale aumenta il riassorbimento del calcio e riduce quello del fosfato; nelle cellule del tubulo convoluto prossimale stimola l'idrossilazione della 25-OH-vitamina D nel suo metabolita attivo, la 1,25-OH₂-vitamina D o calcitriolo. Quest'ultima determina assorbimento intestinale di calcio e fosfato. Una insufficiente secrezione di PTH porta alla riduzione della calcemia e della concentrazione della 1,25-OH₂-vitamina D. Per porre la diagnosi di ipoparatiroidismo cronico è necessario monitorare la persistenza di queste anomalie per un periodo almeno 3-6 mesi. I principali sintomi da ipoparatiroidismo sono manifestazioni neuromuscolari relate all'ipocalcemia quali parestesie, crampi, intorpidimento o affaticamento. Nei casi di ipocalcemia grave, possono verificarsi crisi di tetania, talvolta con laringospasmo e/o crisi convulsive. L'intervallo QT è spesso allungato e l'ipocalcemia aumenta il rischio di torsione di punta e di grave aritmia. La perdita di calcio renale secondaria al deficit di PTH può causare ipercalcemia che può peggiorare all'aumento del dosaggio del trattamento vitamino-calcico con aumento del rischio di calcificazioni renali, litiasi calcica e insufficienza renale da ipoparatiroidismo. La carenza di PTH provoca una riduzione del rimodellamento osseo con aumento della densità minerale ossea. In più del 50% dei pazienti si osservano inoltre calcificazioni dei gangli della base con rischio di epilessia anche a causa dell'ipocalcemia. I pazienti con ipoparatiroidismo hanno aumentato rischio di difficoltà cognitive e mnesiche, sindrome depressiva, malattie psichiatriche, astenia cronica, disturbi del sonno e deterioramento della qualità della vita. Il trattamento standard si basa sull'associazione di 1,25-OH₂-vitamina D e sali di calcio e mira a controllare i sintomi migliorare la qualità di vita. Nei pazienti i cui sintomi non sono controllati o in caso di comparsa di complicanze, è raccomandato il trattamento con ormone paratiroideo ricombinante.

Teriparatide, sviluppato per il trattamento dell'osteoporosi, è composto dai 34 primi aminoacidi (PTH 1-34) ed è somministrato per via sottocutanea. Nonostante nei ratti sia stata osservata la comparsa di osteosarcomi dopo somministrazione prolungata di PTH ricombinante, i dati epidemiologici a oggi disponibili non indicano un aumento del rischio di tumori ossei nell'uomo. In Italia è rimborsato il medicinale teriparatide (Forsteo® e generici) attraverso la legge n. 648/96.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Il programma di sviluppo clinico per l'indicazione in domanda comprende lo studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con ipoparatiroidismo in controllo ottimale con lo standard of care (SoC) costituito dalla supplementazione di calcio e vitamina D attiva, della durata di 26 settimane seguite da una fase di estensione open di 3 anni (OLE), ancora in corso, di cui sono disponibili i risultati di ulteriori 26 settimane in aperto, per un follow-up complessivo di 52 settimane. Nel corso dello studio sono state eseguite titolazioni del farmaco in base ai livelli di calcio e di vitamina D raggiunti o alla comparsa di eventi avversi, in particolar modo l'ipercalcemia. La necessità di titolazione nonché di ottimizzazione pre-dose del periodo di screening, hanno comporta uno stretto monitoraggio che rende l'impiego clinico del farmaco in studio poco maneggevole. Sono stati screenati 106 pazienti, di cui 84 dei quali sono stati randomizzati a palopegteriparatide (63) o a placebo (21). L'endpoint primario composito è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che soddisfacevano i seguenti criteri a 26 settimane di trattamento: calcio sierico corretto per l'albumina entro l'intervallo di normalità (8,3-10,6 mg/dL); indipendenza dalla vitamina D attiva nelle 4 settimane precedenti la visita alla settimana 26; indipendenza da dosi terapeutiche di calcio nelle 4 settimane precedenti la visita alla settimana 26; nessun aumento del farmaco di studio prescritto nelle 4 settimane precedenti la visita alla settimana 26. Nell'insieme, 48 pazienti dei 61 che hanno ricevuto palopegteriparatide (78,7%; 95% CI: 66,3, 88,1) e 1 dei 21 pazienti che hanno ricevuto placebo (4,8%, 95% CI: 0,1, 23,8) hanno soddisfatto in maniera statisticamente significativa i criteri per l'endpoint primario composito di efficacia ($p < 0,0001$). Il calcio sierico corretto per l'albumina entro il range di normalità è stato raggiunto da 49 (80,3%) pazienti sottoposti a palopegteriparatide. Tutti i pazienti trattati con palopegteriparatide hanno raggiunto

l'indipendenza dalla vitamina D attiva, 56 (93,4%) pazienti hanno raggiunto l'indipendenza dalle dosi terapeutiche di calcio e 56 (93,4%) pazienti non hanno avuto un aumento del farmaco in studio prescritto nelle 4 settimane precedenti la visita alla settimana 26. In confronto, tra i pazienti che hanno ricevuto il placebo circa la metà ha raggiunto un calcio sierico corretto per l'albumina entro l'intervallo di normalità (10/21; 47,6%) e nessun aumento del farmaco di studio prescritto (12/21; 57,1%). Circa un quarto ha raggiunto l'indipendenza dalla vitamina D attiva (5/21; 23,8%) e solo un paziente ha raggiunto l'indipendenza dalle dosi terapeutiche di calcio (1/21; 4,8%). I risultati delle analisi di sensibilità hanno confermato i risultati dell'analisi primaria, inclusa l'analisi prespecificata che escludeva i pazienti che avevano utilizzato supplementi di calcio o vitamina D attiva pro re nata. In merito alla calciuria, alla settimana 26, la percentuale di partecipanti con escrezione di calcio nelle urine nella norma o ridotta di oltre il 50% è stata più alta nel gruppo palopegteriparatide rispetto a quello placebo. Palopegteriparatide ha determinato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo in tutti gli endpoint secondari relativi ai punteggi HPES e SF-36 alla settimana 26. In merito ai dati relativi alla funzionalità renale, nei limiti delle analisi post-hoc e della limitata numerosità campionaria, i risultati mostrano che a 26 settimane palopegteriparatide ha determinato un aumento minimo di eGFR rispetto al placebo ($7,9 \pm 10,4$ mL/min/1,73m² vs $-1,9 \pm 8,6$ mL/min/1,73m², rispettivamente; $p < 0.001$). Tale modesta variazione, seppur statisticamente significativa, è di dubbia rilevanza clinica in questo setting. Inoltre, non è possibile determinare se l'entità del miglioramento dell'eGFR sia conseguente ai cambiamenti nella sola SoC o agli effetti diretti della stessa palopegteriparatide. Della fase OLE 78 pazienti avevano completato il trattamento e hanno contribuito ai dati alla settimana 156. Alla settimana 52 63 pazienti (81%; 95% CI: 70, 89) hanno soddisfatto i criteri per l'endpoint composito di efficacia, 64 (95%) pazienti hanno raggiunto l'indipendenza dalle dosi terapeutiche di calcio, 67 (86%) pazienti hanno raggiunto un calcio sierico corretto per l'albumina entro il range di normalità. Tutti i pazienti hanno raggiunto l'indipendenza dalla vitamina D attiva. Complessivamente, il 95% dei pazienti ha raggiunto l'indipendenza dalla terapia convenzionale alla settimana 52. La valutazione dei PRO ha confermato i dati della fase in cieco. Alla settimana 156 il 96% dei pazienti ha raggiunto l'indipendenza dallo SoC di vitamina D e calcio e l'88% dei pazienti ha raggiunto livelli di calcio aggiustati per l'albumina nel range della normalità. In merito alle analisi post-hoc, i dati sulla funzionalità renale hanno confermato i dati della fase in cieco e mostrato che i pazienti passati dal placebo a palopegteriparatide raggiungono livelli simili di eGFR, seppur con i limiti sovramenzionati e l'assenza di un braccio di controllo della fase OLE fino alla settimana 156. In merito agli indici di aumentato turn-over osseo, il propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 (P1NP) ha raggiunto il picco massimo a 26 settimane e il telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 (CTX) ha raggiunto il picco massimo a 12 settimane dopo l'inizio della terapia con palopegteriparatide, con successiva tendenza alla diminuzione. Nel gruppo placebo passato a palopegteriparatide si sono osservati andamenti simili dalla settimana 26 alla settimana 52. I punteggi T e Z della densità minerale ossea si sono tendenzialmente ridotti dopo 26 settimane di trattamento con palopegteriparatide e si sono stabilizzati a 52 settimane. Le variazioni della densità minerale ossea dell'anca e della colonna vertebrale alla settimana 26 erano inversamente correlate alle variazioni dei marcatori di turnover osseo alla settimana 12 ($R =$ da $-0,23$ a $-0,48$). Questi risultati suggeriscono, nei limiti dell'analisi descrittiva, che l'attivazione precoce del turnover osseo potrebbe contribuire alla regolarizzazione della densità minerale ossea elevata per insufficiente apporto di PHT da ipoparatiroidismo, e alla sua stabilizzazione quando il turnover diminuisce. Tuttavia, non è chiaro se tali effetti persistano a lungo termine. Si evidenzia che benché palopegteriparatide aumenti il turnover osseo con conseguenti diminuzioni iniziali medie della BMD durante le prime 26 settimane. In merito alla sicurezza, alla settimana 26 i TEAE correlati al trattamento erano più frequenti nel braccio palopegteriparatide (49% [30/61] vs 38% [8/21]) dei quali i più frequenti sono stati reazioni al sito di iniezione (31%; 19/61), ipercalcemia (10%; 6/61) e cefalea (10%; 6/61). Tra gli

eventi avversi attenzionati nei primi 3 mesi di trattamento con palopegteriparatide si è osservata un'incidenza maggiore di episodi di ipercalcemia, soprattutto durante il periodo di titolazione. Sono stati riscontrati anticorpi non neutralizzanti anti-palopegteriparatide e anticorpi anti-PEG sia al basale che associati al trattamento. Nel complesso i dati di sicurezza osservati nella fase in cieco sono stati confermati a 52 settimane relative alla fase di estensione. Si evidenzia che l'assenza di un braccio di controllo con teriparatide impedisce di comprendere il reale valore terapeutico aggiunto del farmaco in domanda. Ancora, limitatamente al braccio di controllo con placebo, il trattamento con lo SoC (supplemento di calcio e di vitamina D attiva) è da considerarsi subottimale in quanto anche le titolazioni del placebo nonché dello stesso SoC venivano effettuate in base ai livelli di calcio raggiunti e con lo scopo di raggiungere livelli di calcemia al limite inferiore della normalità. Per tale ragione i dati relativi ai PRO nonché gli effetti avversi relati all'ipocalcemia sono stati considerati scarsamente attendibili in quanto gravati da bias e, pertanto, come disposto dal CHMP, non sono stati riportati nella scheda tecnica del farmaco. Ulteriori i limiti dello studio sono la bassa numerosità campionaria, la breve durata di osservazione nella fase in cieco di sole 26 settimane e la breve durata della fase di estensione di soli ulteriori 104 settimane in aperto, senza braccio di controllo e su un limitato numero di pazienti sottoposti a cross-over da placebo a palopegteriparatide. Infine, il trial non è stato sufficientemente potenziato e lungo da dimostrare effetti del farmaco su esiti clinici caratterizzanti l'ipoparatiroidismo quali l'impatto a lungo termine su fratture, nefrolitiasi, nefrocalcinosi, costituzione minerale, calcinosi sistemica e conseguentemente la progressione del danno renale. Non essendo ammissibile l'assenza di un comparatore attivo, alla luce delle evidenze disponibili il valore terapeutico aggiunto del farmaco viene considerato non valutabile

QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività di palopegteriparatide come terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico è stata condotta valutando lo studio clinico registrativo PaTHway attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, la brevità della durata, nonché la mancanza di braccio di controllo attivo che, peraltro, è da considerarsi subottimale in quanto a SoC rispetto al braccio sottoposto a palopegteriparatide inficiando ulteriormente lo studio da bias. Tali limiti sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata **bassa**

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

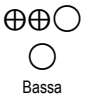
Riconoscimento dell'innovatività: Nel setting clinico ipoparatiroidismo, alla luce del fabbisogno terapeutico **scarso**, del valore terapeutico aggiunto **non valutabile** e della qualità delle prove **bassa** degli studi registrativi, al medicinale non viene riconosciuto il requisito di innovatività.

Palopegteriparatide dovrebbe essere utilizzato come terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico?

Bibliografia: Dossier; EPAR; Khan AA et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Bone Miner Res. 2023 Jan;38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726; Clarke BL 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, 00, 1-10.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Mavacamten essere utilizzato	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Endpoint primario composito: percentuale di pazienti che soddisfacevano i seguenti criteri a 26 settimane di trattamento: calcio sierico corretto per l'albumina, misurato alla 26a visita, entro l'intervallo di normalità (8,3-10,6 mg/dL); indipendenza dalla vitamina D attiva nelle 4 settimane precedenti la visita alla Settimana 26 (cioè, tutte le dosi giornaliere fisse di vitamina D attiva pari a zero e uso pro re nata (PRN, al bisogno/soccorso) ≤ 7 giorni durante le 4 settimane); indipendenza da dosi terapeutiche di calcio nelle 4 settimane precedenti la visita alla Settimana 26 (ovvero, dose media giornaliera di calcio elementare ≤ 600 mg e uso di dosi PRN ≤ 7 giorni durante le 4 settimane); nessun aumento del farmaco di studio prescritto nelle 4 settimane precedenti la visita alla Settimana 26.

1	Studio randomizzato	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	48/61 (78,7%; 95% CI: 66,3, 88,1) (p<0,0001)	1/21 (4,8%, 95% CI: 0,1, 23,8) (p<0,0001)	RR 16.39 (p<0,0001)	733 più per 1000	 Bassa	IMPORTANT E
---	---------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	---	------------------------	------------------	---	-------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. La scelta del placebo come comparatore non è adeguata rispetto alla gestione clinica della malattia e alla disponibilità di medicinali alternativi raccomandati e rimborsati dal SSN, quale teriparatide. In aggiunta, limitatamente al braccio di controllo con placebo, il trattamento con lo SoC (supplemento di calcio e di vitamina D attiva) è da considerarsi subottimale in quanto anche le titolazioni del placebo nonché dello stesso SoC venivano effettuate in base ai livelli di calcio raggiunti. Tali condizioni introducono errore di distorsione.
- b. Il numero dei pazienti coinvolti è molto limitato e la durata dello studio è di soli 26 settimane confrontato a placebo e di soli ulteriori 26 settimane in cui tutti i pazienti hanno assunto palopegteriparatide. L'endpoint biochimico composito è di limitato significato clinico e gli effetti a breve termine, pertanto, non sono generalizzabili a lungo termine a tutta la popolazione affetta da ipoparatiroidismo cronico, in quanto non sono disponibili dati su endpoint clinici robusti quali fratture, nefrolitiasi, nefrocalinosi, costituzione minerale e calcinosi sistemica.