

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-336/V1/10012025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de palopegteriparatida (Yorvipath®) en el tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo crónico

Fecha de publicación: 10 de enero de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Palopegteriparatida (Yorvipath®)(12).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia (1,12).....	4
Ensayo <i>TCP-304 (PaTHway)</i> .....	4
Seguridad(1,12).....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	18
Anexo.....	19
Referencias.....	22

## Introducción

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino raro que afecta al funcionamiento de las glándulas paratiroides, consistente en una producción insuficiente de hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona es la principal responsable del mantenimiento de los niveles de calcio séricos, actuando de forma directa sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el tracto gastrointestinal. A nivel óseo, promueve el remodelado óseo y la liberación de calcio desde los huesos. A nivel renal, la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio e inhibe la reabsorción tubular de fosfato y estimula la síntesis de la forma activa de la vitamina D, que a su vez promueve la absorción de calcio y fosfato a nivel intestinal (1-3). Esta producción insuficiente de PTH resulta, por tanto, en un desequilibrio en la homeostasis del calcio y el fosfato, síntomas neuromusculares y deterioro de la calidad de vida, entre otros (1,4,5).

Existen diferentes causas del hipoparatiroidismo crónico. La más frecuente (hasta un 75 % de los casos) se debe a una complicación posterior de una cirugía cervical (principalmente tiroides o paratiroides), en las que de forma accidental se produce la extirpación o daño de las glándulas paratiroides. Dentro de estos casos, la mayoría presentan un hipoparatiroidismo transitorio (con síntomas durante menos de 12 meses), pero hasta un 30 % pueden resultar en una forma crónica de la enfermedad. Adicionalmente, existen otras causas no quirúrgicas del hipoparatiroidismo crónico, siendo algunas de ellas (1,5,6): autoinmune, genético, post radiación o idiopático.



En la Unión Europea (UE), la estimación más actualizada (2023) de la prevalencia del hipoparatiroidismo no quirúrgico es de 0,83/10.000 (IC del 95 %: 0,40-1,3 por 10.000) y del hipoparatiroidismo postquirúrgico es de 2,1/10.000 (IC del 95 %: 1,5-2,7 por 10.000). Teniendo en cuenta las estimaciones procedentes de los estudios más sólidos disponibles junto con las tendencias observadas a lo largo del tiempo, la prevalencia actual de ambas formas de hipoparatiroidismo en la UE es de aproximadamente 2,9/10.000 (IC del 95 %: 1,9-3,9 por 10.000), y se estima que ascienda hasta 3,2/10.000 (IC del 95 %: 2,1-4,2 por 10.000) para el año 2033 (4).

Los síntomas, manifestaciones y complicaciones del hipoparatiroidismo afectan a múltiples sistemas y órganos. Los síntomas neuromusculares son los que afectan de forma más destacable a la vida cotidiana, pudiendo presentar desde parestesias y calambres musculares hasta laringoespasma, broncoespasmo, convulsiones y arritmias potencialmente mortales. Los pacientes con hipoparatiroidismo también presentan una mayor probabilidad de presentar dolor, fatiga, confusión mental, ansiedad y depresión. Otras complicaciones adicionales incluyen una mayor propensión a infecciones, insuficiencia cardíaca, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, calcificaciones ectópicas (por ejemplo, en los ganglios basales y en el cristalino), y remodelado óseo anormal. La producción insuficiente de PTH conlleva a una reducción del remodelado óseo, con la consecuente acumulación de hueso no remodelado, que se refleja en un aumento de la masa y la densidad ósea. La absorción intestinal de calcio y de fosfato también se ven afectadas en la insuficiencia de PTH. Los niveles bajos de PTH alteran la reabsorción renal de calcio al tiempo que disminuye la excreción de fosfato. La hipercalciuria crónica en los pacientes con hipoparatiroidismo está asociada con un incremento de más de 4 veces en el riesgo de cálculos renales e insuficiencia renal. Entre los pacientes con hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico, el riesgo de muerte tras aproximadamente 4 años de seguimiento es dos veces mayor en comparación con los pacientes sin hipoparatiroidismo crónico (1,3).

Actualmente, el objetivo del tratamiento del hipoparatiroidismo crónico es reducir los síntomas de hipocalcemia de los pacientes, manteniendo los niveles séricos de calcio en un rango normal-bajo, los niveles séricos de fosfato y magnesio en un rango normal, el producto calcio-fosfato total por debajo de  $4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$  ( $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ), y evitar la hipercalciuria. El tratamiento convencional/estándar se basa en la administración de suplementos de calcio y de vitamina D (en forma de calcitriol oral o su análogo alfalcidol). Si bien este tratamiento puede prevenir ciertos síntomas neuromusculares a corto plazo, la suplementación de calcio incrementa su filtración renal, lo que aumenta el riesgo de nefrolitiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal crónica. Esta terapia convencional tampoco logra reestablecer los niveles normales de remodelado óseo ni reduce la hiperfosfatemia, provocando el aumento del producto sérico calcio-fosfato que predispone a los pacientes a calcificaciones ectópicas a nivel renal, ocular, sistema nervioso central (SNC) y vascular (1,7,8).

La hipercalciuria puede abordarse con el uso de diuréticos tiazídicos, los cuales favorecen la reabsorción renal de calcio. Aun así, estos fármacos pueden provocar hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia, por lo que su uso requiere monitorización electrolítica y pueden estar contraindicados en numerosos pacientes. De la misma forma, la hiperfosfatemia puede abordarse a través de la restricción del fósforo en la dieta y añadiendo quelantes de fósforo al tratamiento, el cual evita su absorción intestinal (1,5,6,8).

Actualmente se dispone de otro medicamento autorizado en la UE que puede utilizarse en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico: la hormona paratiroidea recombinante humana (rhPTH(1-84)), indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente solo con el tratamiento estándar (4,9).

Si bien no cuenta con autorización expresa para el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico, en casos aislados de la práctica clínica también se ha empleado teriparatida, hormona paratiroidea recombinante humana (rhPTH(1-34)), administrada fuera de indicación en hipoparatiroidismo crónico pero indicada en el tratamiento de la osteoporosis (4,10).

Las complicaciones a largo plazo derivadas del tratamiento convencional, sumadas al hecho de que PTH (1-84) solo se encuentra indicada como tratamiento adyuvante y que será retirada del mercado global a finales de 2024 (1,11), junto con el hecho de que el uso de teriparatida se encuentra fuera de indicación, hacen que todavía exista una necesidad médica no cubierta en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico (ver tabla A1 del anexo).

## **Palopegteriparatida (Yorvipath®)(12)**

Palopegteriparatida es un tratamiento sustitutivo de la hormona paratiroidea (PTH) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico.

El 19 de octubre de 2020 la Comisión Europea (CE) otorgó la designación huérfana (EU/3/20/2350) a Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Dinamarca, para palopegteriparatida en el tratamiento del hipoparatiroidismo (4,13).

Palopegteriparatida es un medicamento formado por PTH (1-34) conjugada con un portador de metoxipoli-etilenglicol (mPEG) mediante un conector. Se encuentra disponible en tres presentaciones en forma de solución inyectable, transparentes e incoloras, con un pH de 3,7 – 4,3:

- 168 µg/0,56 ml solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada administra dosis de 6, 9 o 12 µg de PTH (1-34).
- 294 µg/0,98 ml solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada administra dosis de 15, 18 o 21 µg de PTH (1-34).
- 420 µg/1,4 ml solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada administra dosis de 24, 27 o 30 µg de PTH (1-34).

Antes de iniciar el tratamiento con palopegteriparatida la 25 (OH) vitamina D en suero debe estar dentro de los límites normales y el calcio en suero debe ser estable dentro de los límites normales o ligeramente por debajo de estos como mínimo dos semanas antes de iniciar el tratamiento.

La dosis inicial recomendada es de 18 µg una vez al día con ajustes de dosis en incrementos de 3 µg cada 7 días después de un cambio de dosis. El intervalo de dosis es de 6 a 60 µg al día.

Las dosis de palopegteriparatida deben adaptarse según el calcio en suero, de forma que la dosis óptima sea la dosis mínima necesaria para prevenir la hipocalcemia. La dosis se puede aumentar en incrementos de 3 µg cada 7 días después de un cambio de dosis. La dosis se puede reducir en incrementos de 3 µg no más de cada 3 días en respuesta a la hipercalcemia. Palopegteriparatida, la vitamina D activa o los suplementos de calcio deben ajustarse según el algoritmo de titulación recogido en su correspondiente Ficha Técnica (FT) (12). Los ajustes de dosis de los tres medicamentos deben realizarse el mismo día.

La dosis de mantenimiento debe ser la dosis que logra mantener el calcio en suero dentro de los límites normales, sin la necesidad de vitamina D activa o dosis terapéuticas de calcio. Como alternativa, se puede continuar con un aporte suplementario de calcio suficiente para satisfacer las necesidades dietéticas (≤600 mg al día).

Si se omite una dosis en menos de 12 horas, debe administrarse lo antes posible. Si se omite una dosis más de 12 horas, se debe saltar y administrar la dosis siguiente según lo programado.

La interrupción o suspensión del tratamiento puede provocar hipocalcemia. Si está indicado, se debe reanudar el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D activa. El tratamiento a la dosis indicada se debe reanudar tan pronto como sea posible tras la interrupción, junto con la medición del calcio en suero y el ajuste de dosis de palopegteriparatida, vitamina D activa y suplementos de calcio tal como indica el algoritmo de titulación.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) de ≥30 ml/min. Los niveles de calcio en suero deben medirse con más frecuencia cuando se emplee en pacientes con una TFG de <45

ml. Palopegteriparatida no se ha estudiado en pacientes con hipoparatiroidismo e insuficiencia renal grave (<30 ml/min).

Se debe administrar como un inyectable subcutáneo (SC) en el abdomen o en la parte delantera del muslo. La zona de inyección se debe alternar a diario entre cuatro posibles zonas: abdomen (izquierda o derecha) y la parte delantera del muslo (izquierda o derecha).

La información detallada sobre la posología y ajuste de dosis se encuentra recogida en su correspondiente FT (II).

## Farmacología

La PTH endógena es segregada por las glándulas paratiroides como un polipéptido de 84 aminoácidos. La PTH ejerce su acción a través de los receptores de la hormona paratiroidea (PTHrP) de la superficie celular, expresados en hueso, riñón y tejido nervioso. La activación del receptor PTHrP estimula el remodelado óseo, aumenta la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato y facilita la síntesis de la vitamina D activa.

Palopegteriparatida (TransCon PTH) es un profármaco compuesto de PTH (1-34) conjugada con un portador de mPEG mediante un conector patentado por TransCon. La secuencia es idéntica en los primeros 34 aminoácidos de la PTH (1-84) endógena, es decir, la hormona paratiroidea. Tras la administración SC, el profármaco libera la fracción activa en forma de PTH (1-34) o PTH (1-33) proporcionando una exposición continua dentro del intervalo fisiológico durante 24 horas. La PTH (1-34) muestra la misma actividad en el hueso y en el riñón que la PTH (1-84). Además, la PTH (1-34) y la PTH (1-33) se unen a PTHrP con la misma afinidad que la PTH (1-84) endógena, siendo la PTH (1-33) equipotente con respecto a la PTH (1-34) (1,12).

Palopegteriparatida se administra de forma SC una vez al día. Tras la inyección SC, tiene lugar la autoescisión del conector de forma controlada mediante una cinética de orden uno. La PTH activa liberada actúa a través del PTHrP para regular la homeostasis del calcio y fosfato y facilitar la síntesis de vitamina D activa.

## Eficacia (1,12)

La autorización de comercialización de palopegteriparatida como nuevo medicamento en esta indicación se ha fundamentado en los resultados del estudio principal de fase III *TCP-304 (PaTHway)* (14), todavía en curso.

El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) proporcionó el informe provisional correspondiente al período de doble ciego controlado por placebo del ensayo *PaTHway*, con una duración de 26 semanas (14). El período abierto de extensión del ensayo, planificado hasta la semana 156 (3 años), todavía se encuentra en desarrollo, si bien se dispone de datos hasta la semana 52.

### Ensayo *TCP-304 (PaTHway)*

#### Diseño

*PaTHway* es un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de brazos paralelos con una duración de 26 semanas y una extensión abierta de 3 años de administración diaria de palopegteriparatida (TransCon PTH) en hombres y mujeres adultos con hipoparatiroidismo crónico de etiología postquirúrgica, autoinmune, genética o idiopática durante al menos 26 semanas, tratados con calcitriol (vitamina D activa)  $\geq 0,5$   $\mu\text{g}/\text{día}$ , o alfalcidol (vitamina D activa)  $\geq 1,0$   $\mu\text{g}/\text{día}$  y calcio elemental  $\geq 800$   $\text{mg}/\text{día}$  durante al menos 12 semanas antes del período de selección.

Durante este período de selección, se realizó el ajuste de dosis de estos suplementos tomados por los pacientes y relacionados con el hipoparatiroidismo, con el objetivo de alcanzar los siguientes valores de laboratorio:

- 25(OH) vitamina D: 20-80 ng/mL (49-200 nmol/L).
- Niveles de magnesio dentro del intervalo normal o justo por debajo de este ( $\geq 1,3$  mg/dL o 0,53 nmol/L).
- Calcio sérico ajustado por albúmina o ionizado dentro del intervalo normal o justo por debajo de este (7,8-10,6 mg/dL; 4,40-5,29 mg/dL, respectivamente).

Durante el período ciego (26 semanas) los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 3:1 en dos brazos de tratamiento:

- Palopegteriparatida 18 $\mu$ g/día en combinación con el tratamiento convencional ajustado según los valores anteriormente mencionados.
- Placebo en combinación con el tratamiento convencional.

Los pacientes fueron estratificados según la etiología del hipoparatiroidismo (postquirúrgico frente al resto de etiologías). Todos los pacientes comenzaron con una dosis de 18  $\mu$ g/día, y tanto el tratamiento del estudio (palopegteriparatida o placebo) como el tratamiento convencional (calcio y vitamina D activa) se titularon de forma individual y progresiva hasta la dosis óptima según un algoritmo de dosificación guiado por los niveles de calcio en suero ajustado por albúmina (ver FT) (12).

El algoritmo de dosificación se basa en ajustar las dosis de palopegteriparatida, placebo, vitamina D activa y calcio en base a las concentraciones de calcio sérico, con el objetivo de mantener el calcio sérico ajustado por albúmina en el intervalo normal predefinido (8,3-10,6 mg/dL). Este algoritmo de dosificación tiene como objetivo reducir primero la vitamina D activa a cero, y posteriormente reducir los suplementos de calcio. En caso de que los niveles de calcio séricos se encuentren dentro del rango normal, esta reducción de la vitamina D activa y/o de calcio se acompaña del aumento de la dosis de palopegteriparatida en 3  $\mu$ g. Este algoritmo de dosificación se implantó en ambos brazos de tratamiento con el fin de mantener el enmascaramiento del ensayo.

Tras completar de forma satisfactoria el período cegado, los pacientes pudieron ser incluidos en el período de extensión abierto, en el cual todos los pacientes recibieron palopegteriparatida (brazo TransCon PTH/TransCon PTH y brazo placebo/TransCon PTH). Este período tiene una duración total de 156 semanas, siendo su finalización prevista enero de 2025.

Los criterios de inclusión más importantes fueron los siguientes: mujeres y hombres mayores de 18 años; pacientes con hipoparatiroidismo crónico de origen postquirúrgico, autoinmune, genético o idiopático durante al menos 26 semanas; requerimiento de dosis de calcitriol  $\geq 0,5$   $\mu$ g/día o alfacalcidol  $\geq 1,0$   $\mu$ g/día y calcio  $\geq 800$  mg/día durante al menos 12 semanas previas al período de selección; ajuste de la suplementación de forma previa a la aleatorización; excreción de calcio en orina en 24 horas  $\geq 125$  mg/24 h; Índice de Masa Corporal (IMC) entre 17-40 kg/m<sup>2</sup>; en los pacientes menores de 25 años, evidencia radiológica del cierre epifisario de la mano y muñeca no dominantes; hormona estimulante de la tiroides (TSH) dentro de los límites normales de laboratorio en las 6 semanas previas a la primera visita; en caso de encontrarse en terapia sustitutiva de la hormona tiroidea, la dosificación debe haber sido estable al menos 5 semanas previas al período de selección; filtración glomerular estimada (eGFR)  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante el período de selección.

En cuanto a los criterios de exclusión, destacan los siguientes: pacientes con pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH con niveles elevados de esta en un contexto de hipocalcemia); cualquier enfermedad distinta al hipoparatiroidismo que pueda afectar al metabolismo del calcio, la homeostasis calcio-fosfato o los niveles de PTH, como el hipertiroidismo activo o enfermedad de Paget en el hueso, entre otros; cáncer de tiroides de alto riesgo en los últimos 2 años; uso de diuréticos del asa, quelantes de fosfato, digoxina, litio, metotrexato, biotina  $\geq 30$   $\mu$ g/día o corticosteroides sistémicos; uso de diuréticos tiazídicos en las 4 semanas previas a la recolección de orina de 24 horas; uso de fármacos similares a la PTH u otros fármacos que puedan influir en el metabolismo del calcio y los huesos, como la calcitonina, o medicamentos indicados en el tratamiento de la osteoporosis; trastorno convulsivo no hipocalcémico con antecedentes de

convulsiones en las 26 semanas previas a la selección; riesgo incrementado de osteosarcoma; trastornos que puedan afectar negativamente a la absorción gastrointestinal, como el síndrome del intestino corto, resección significativa del intestino delgado, bypass gástrico, enfermedad celíaca activa, entre otros; enfermedad cardíaca crónica o grave en las 26 semanas previas a la selección; accidente cerebrovascular en los 5 años previos; cólico agudo debido a nefrolitiasis o ataque agudo de gota en las 26 semanas previas.

La variable principal de eficacia fue una variable combinada que se basó en evaluar la eficacia de palopegteriparatida sobre los niveles de calcio y de vitamina D activa en la semana 26. En dicha semana, se consideraron como pacientes respondedores aquellos que cumplieron los siguientes 4 criterios:

- Calcio sérico ajustado por albúmina en la visita de la semana 26 dentro del rango normal (8,3-10,6 mg/dL).
- Independencia de la vitamina D activa en la visita de la semana 26.
- Independencia de las dosis terapéuticas de calcio en la visita de la semana 26. Es decir, que los pacientes reciban dosis de calcio  $\leq 600$  mg/día, ya que por debajo de esta dosis se considera un suplemento para satisfacer las recomendaciones diarias de ingesta para la salud general, sin considerarse una dosis terapéutica para tratar el hipoparatiroidismo.
- No haberse incrementado la dosis del fármaco prescrito dentro de las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.

Las variables secundarias clave incluyeron variables de calidad de vida, como es el cambio a la semana 26 con respecto al basal en un subgrupo de puntuaciones de dominio de la Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES) (Escala sobre la experiencia del paciente con hipoparatiroidismo) y puntuaciones de la subescala de la 36-Item Short Form Survey (SF-36) (versión abreviada del Cuestionario de Salud SF36 compuesto por 36 ítems). Las cinco variables secundarias clave incluyeron los siguientes subgrupos de estas escalas validadas de resultados informados por los pacientes (PRO): HPES-Síntomas-Puntuación del dominio físico; HPES-Síntomas-Puntuación del dominio cognitivo; HPES-Impacto-Puntuación del dominio del funcionamiento físico; HPES-Impacto-Puntuación del dominio de la vida diaria; SF-36 puntuación de la subescala de funcionamiento físico.

Se incluyeron otras variables secundarias de eficacia, las cuales se evaluaron tanto durante el periodo cegado como en el periodo de extensión. Dentro de estas variables secundarias destacan: dosis de calcio y vitamina D activa; carga diaria de medicación (es decir, la cantidad diaria total de vitamina D activa y calcio en forma de comprimidos, soluciones orales, parches transdérmicos, etc., que toma el sujeto); fosfato sérico; producto calcio-fosfato sérico ajustado por albúmina; calcio sérico ajustado por albúmina; magnesio sérico; DMO y marcadores de remodelado óseo (PINP y CTx).

Se realizaron análisis de eficacia para la población por intención de tratar modificada (mITT), incluyendo a todos los sujetos de la población aleatorizada que recibieron al menos una dosis del fármaco en la parte cegada de acuerdo con la asignación aleatorizada del tratamiento.

## Resultados

Se seleccionaron un total de 106 sujetos, de los cuales 84 cumplieron los criterios de inclusión y fueron por tanto aleatorizados al brazo de palopegteriparatida (63) o al brazo placebo (21). Dos pacientes del brazo palopegteriparatida no fueron tratados, por lo que finalmente se incluyeron 82 sujetos en el análisis mITT. Entre estos pacientes, 79 completaron el período cegado (94 %). Estos pacientes fueron posteriormente incluidos en el período de extensión abierto.

Con respecto a las características basales de los pacientes en el momento de comenzar el ensayo, la edad media de los pacientes incluidos en el EC fue de 49 años (19 a 78 años; 12 % eran  $\geq 65$  años), y la mayoría de los pacientes fueron mujeres (78,0 %). En cuanto a su estado menopáusico, hubo más mujeres premenopáusicas en el brazo placebo que en

el brazo de tratamiento (83,3% y 58,7 %, respectivamente). En cuanto a la etiología del hipoparatiroidismo, en su mayoría presentaban hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico (85,4 %) y de los pacientes con otras etiologías, 7 (8,5 %) presentaron enfermedad idiopática, 2 síndrome autoinmune poliglandular de tipo 1 (APS-1), 1 hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (ADHI, mutación en CaSR), 1 presentó síndrome de DiGeorge y 1 paciente presentó hipoparatiroidismo, sordera sensorineural y síndrome de displasia renal (HDR) (mutación en GATA3). La duración media de la enfermedad fue de 11,7 años.

Con respecto a la historia clínica de los pacientes, las afecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la tiroidectomía (75,6 %), hipotiroidismo (42,7 %), cáncer de tiroides papilar (26,8 %), hipertensión (24,4 %), hipotiroidismo postoperatorio (23,2 %), nefrolitiasis (22,0 %) y bocio (20,7 %). Por el contrario, la mayoría de los sujetos no presentaba un historial de insuficiencia renal (92,7 %), cálculos renales (76,8 %), calcificaciones ectópicas (100,0 %), calcificaciones vasculares (98,8 %), calcificaciones cerebrales (98,8 %), cataratas (96,3 %) o convulsiones (98,8 %) en el momento de entrar en el EC.

Antes de la aleatorización, los pacientes pasaron por un período de selección donde se ajustaron los suplementos de vitamina D activa y calcio. Se trató a los pacientes con dosis iniciales medias de calcio de 1839 mg/día. Las dosis iniciales medias de vitamina D activa fueron de 0,75 µg/día en pacientes tratados con calcitriol (n=70), y de 2,3 µg/día en pacientes tratados con alfalcidol (n=12). El calcio en suero ajustado por albúmina medio inicial y el calcio en orina medio de 24 horas fueron similares en ambos brazos de tratamiento: el calcio en suero medio fue de 8,8 mg/dL y 8,6 mg/dL, y el calcio en orina medio de 24 horas de 392 mg/día y 329 mg/día para palopegteriparatida y placebo, respectivamente.

Con respecto a los resultados del análisis de eficacia, un número significativamente mayor de sujetos que recibieron palopegteriparatida fueron respondedores frente a los pacientes que recibieron placebo: 78,7 % (IC del 95 %: 66,3-88,1) vs 4,8 % (IC del 95 %: 0,1-23,8), respectivamente. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

Con respecto a los resultados en cada uno de los componentes de la variable principal, entre los pacientes que recibieron palopegteriparatida, el 80,3 % alcanzó niveles de calcio sérico ajustado por albúmina dentro del rango normal, el 98,4 % alcanzó la independencia a la vitamina D activa, el 93,4 % la independencia a las dosis terapéuticas de calcio, y el 93,4 % no presentó un incremento en la dosis del medicamento prescrito en las 4 semanas previas a la semana 26. Entre los pacientes que recibieron placebo, 47,6 % alcanzaron niveles de calcio sérico ajustado por albúmina dentro del rango normal, 23,8 % alcanzaron la independencia a la vitamina D activa, 4,8 % la independencia a las dosis terapéuticas de calcio, y 57,1 % no requirieron un incremento de la dosis prescrita.

Los resultados de las variables secundarias clave demostraron que el tratamiento con palopegteriparatida tuvo una mejora estadísticamente significativa vs el brazo placebo en todas estas variables en la semana 26: HPES-Síntomas-Puntuación del dominio físico (p=0,0038); HPES-Síntomas-Puntuación del dominio cognitivo (p=0,0055); HPES-Impacto-Puntuación del dominio del funcionamiento físico (p=0,0046); HPES-Impacto-Puntuación del dominio de la vida diaria (p=0,0061); SF-36 puntuación de la subescala de funcionamiento físico (p=0,0347). En el brazo placebo los resultados se mantuvieron más o menos sin cambios destacables. Sin embargo, no se predefinió ninguna diferencia clínicamente importante mínima (MCID).

En el anexo adjunto a este informe se presenta un resumen con los resultados de esta variable principal y variables secundarias clave.

Con respecto a otras variables secundarias de eficacia, en la semana 26 el 93 % de los pacientes del brazo palopegteriparatida pudieron suspender el tratamiento convencional (suspender la vitamina D activa y las dosis terapéuticas de calcio). Todos los pacientes del brazo palopegteriparatida suspendieron la vitamina D activa en la semana 8 y presentaron una reducción sostenida en dosis terapéuticas de calcio. Hubo una reducción significativa en la toma del tratamiento convencional en el brazo de palopegteriparatida desde el inicio a la semana 26 en comparación



con placebo: vitamina D activa (valor de p nominal  $<0,0001$ ), dosis de calcio (valor de p nominal =  $0,0003$ ) y problema por cantidad de pastillas diarias (valor de p nominal  $<0,0001$ ).

Dado que el hipoparatiroidismo puede presentar complicaciones a largo plazo a nivel esquelético y renal que no pueden abordarse de forma satisfactoria mediante la terapia estándar, son de destacar los resultados observados para los marcadores de remodelado óseo (PINP y CTx), la DMO medida mediante densitometría (DXA) y la excreción urinaria de calcio. Estos marcadores de remodelado óseo se encontraban al inicio del ensayo en un intervalo normal-bajo y alcanzaron su máximo en la semana 12 (CTx) y 26 (PINP) en los pacientes del brazo palopegteriparatida. En el brazo placebo no se observaron cambios para ninguno de los dos marcadores. En cuanto a la DMO, su correspondiente puntuación Z se encontraba en niveles elevados al inicio del ensayo, reflejando una densidad ósea anormal por encima de los niveles normales por edad y sexo. En los pacientes del brazo palopegteriparatida este valor disminuyó en las 26 primeras semanas, pero no por debajo de los niveles normales. Estos valores observados en la semana 26 estaban todavía por encima de los intervalos de referencia correspondientes por edad y sexo, pero presentaban una tendencia hacia su normalización. En cuanto al brazo placebo, no se observaron cambios significativos.

A modo informativo, como variable de seguridad se evaluó la excreción de calcio en orina en 24 horas durante el periodo cegado y el periodo de extensión. Este dato resulta de interés para evaluar la seguridad de palopegteriparatida a largo plazo, ya que el tratamiento estándar no es capaz de evitar consecuencias a largo plazo como la nefrocalcinosis/nefrolitiasis y la insuficiencia renal. En el brazo de palopegteriparatida se redujeron los niveles medios de calcio en orina en 24 horas desde 392 mg/24 h hasta 220 mg/24 h vs 329 mg/24 h hasta 292 mg/24 h en el brazo placebo ( $p=0,0085$ ). Teniendo estos datos en cuenta, una mayor proporción de pacientes en el brazo palopegteriparatida alcanzó una excreción normal de calcio en orina en 24 horas frente al brazo placebo (60,7 % vs 28,6 %, respectivamente;  $p=0,0213$ ) (14).

En la semana 52 (período de extensión abierto donde todos los pacientes recibieron palopegteriparatida), el cumplimiento de la variable principal tenía que seguir los siguientes criterios: presentar un calcio sérico ajustado por albúmina dentro del intervalo normal (8,3-10,6 mg/dL), y una independencia a la vitamina D activa y a las dosis terapéuticas de calcio. En conjunto, 80,8 % (IC del 95 %: 70,3-88,8) de estos pacientes tratados con palopegteriparatida cumplieron con los criterios de esta variable principal combinada y fueron considerados respondedores al tratamiento a la semana 52, incluyendo 48 de 59 pacientes pertenecientes al brazo TransCon PTH/TransCon PTH (81,4 %; IC del 95 %: 69,1-90,3) y 15 de 19 pacientes del brazo placebo/TransCon PTH (78,9 %; IC del 95 %: 54,4-93,9).

Con respecto a los resultados en la semana 52 de las variables secundarias, el 94,8 % de los pacientes alcanzaron la independencia a las dosis terapéuticas de calcio y el 100 % fueron independientes a la vitamina D activa.

Para la variable de seguridad que evaluaba la excreción de calcio en orina, en la semana 52 los pacientes del brazo TransCon PTH/ TransCon PTH presentaron una excreción de calcio en orina de 185 mg/24 h, mientras que aquellos pacientes que se encontraban en el brazo placebo y en la semana 26 iniciaron el tratamiento con palopegteriparatida estos niveles disminuyeron desde 292 mg/24 h en la semana 26 a 223 mg/24 h en la semana 52 (15).

Posteriormente se ha realizado un análisis post hoc del ensayo *PaTHway* (15) donde se examinó el impacto del tratamiento con palopegteriparatida sobre la función renal en adultos con hipoparatiroidismo crónico, incluyendo un subanálisis de aquellos pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $<60$  y  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La TFGe media (desviación estándar [DE]) al inicio del ensayo fue 67,3 (13,7) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el brazo palopegteriparatida, y 72,7 (14,6) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el brazo placebo. Al inicio, el 28 % de los pacientes presentaban una TFGe  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y 72 % una TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Durante el periodo ciego de 26 semanas, el tratamiento con palopegteriparatida produjo mejoras estadísticamente significativas de la TFGe en comparación con placebo en todos los participantes y en los subgrupos de TFGe basal  $<60$  y  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (todas las  $p<0,05$ ). En la semana 26 la TFGe media (DE) aumentó en 7,9 (10,4) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el brazo de palopegteriparatida y descendió 1,9 (8,6)



ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el brazo placebo ( $p < 0,001$ ). En la semana 52, se produjo un aumento adicional de la TFGe en el brazo de palopegteriparatida, y la media (DE) de la TFGe fue 9,3 (11,7) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mayor en comparación con el valor basal ( $p < 0,001$ ) y, en aquellos pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al brazo placebo e iniciaron el tratamiento con palopegteriparatida en la semana 26, esta TFGe media (DE) aumentó en 7,6 (8,7) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con respecto al basal ( $p < 0,01$ ) (15).

## Seguridad(1,12)

Los datos sobre la seguridad de palopegteriparatida en terapia sustitutiva paratiroidea proceden de los ensayos *PaTHway* (ensayo de fase III principal) y *PaTH Forward (TCP-20)*, ensayo de fase II). Como se recoge en los apartados anteriores, el ensayo *PaTHway* incluye un período ciego de 26 semanas y un período de extensión abierto de 156 semanas, todavía en curso. El ensayo *PaTH Forward* (16) incluye un período enmascarado de 4 semanas y un período de extensión abierto en desarrollo de 210 semanas. A pesar de que ambos períodos de extensión abiertos todavía se encuentran en desarrollo, se dispone de datos de ambos estudios hasta las semanas 52 y 110, respectivamente.

Los datos de seguridad del período cegado de ambos estudios (4 semanas para *PaTH Forward* y 26 semanas para *PaTHway*) incluyeron un total de 141 pacientes, de los cuales 105 recibieron palopegteriparatida y 36 recibieron placebo. En conjunto, en ambos estudios y en sus correspondientes períodos de extensión abiertos, se expusieron a al menos una dosis SC diaria de palopegteriparatida un total de 139 pacientes (en adelante este conjunto se denomina período TransCon PTH).

En el ensayo *PaTHway*, la duración media de exposición en el brazo TransCon PTH/TransCon PTH fue de 398,5 días, con un intervalo entre 109 y 465 días. La dosis diaria promedio de palopegteriparatida (dosis total de palopegteriparatida dividida entre la duración de la exposición a palopegteriparatida) fue de 21,5 µg (intervalo de 9,73 a 36,47 µg), y la dosis total promedio fue 8552,7 µg (intervalo de 2583 a 13641 µg). En cuanto al brazo placebo/TransCon PTH, la duración media de exposición fue de 216,7 días (190-260 días), la dosis diaria promedio de palopegteriparatida fue de 22,7 µg (13,4-33,4 µg) y la dosis total promedio fue 4934,1 µg (2634-6879 µg).

Teniendo en cuenta los resultados procedentes de ambos ensayos, la incidencia de eventos adversos (EA) ajustados por exposición general fue menor en el brazo palopegteriparatida vs el brazo placebo (0,86 eventos/persona-años vs 1,10 eventos/persona-años).

Durante el período cegado del ensayo *PaTHway*, el 64,8 % de los pacientes tratados con palopegteriparatida y el 75 % de los pacientes tratados con placebo notificaron EA. Los EA notificados con mayor frecuencia en los EC con palopegteriparatida fueron las reacciones en la zona de inyección (21,6 %), cefalea (18,7 %) y parestesia (13,7 %).

Durante el período cegado del ensayo *PaTHway*, 49,2 % de los pacientes en el brazo palopegteriparatida y 39,1 % del brazo placebo notificaron EA relacionados con el tratamiento. Si tenemos en cuenta ambos ensayos, el 37,1 % de los sujetos tratados con palopegteriparatida y un 25,0 % de los sujetos tratados con placebo experimentaron al menos un EA relacionado con el tratamiento en el período cegado. Dentro de estos, el EA más común en el brazo de palopegteriparatida fue la reacción en la zona de inyección (18,1 % vs 0 % en el brazo placebo). En cuanto al período TransCon PTH (conjunto de pacientes que habían recibido al menos una dosis diaria SC de palopegteriparatida en ambos ensayos), el 48,2 % de los sujetos experimentaron EA relacionados con el tratamiento, dentro de los cuales los más comunes fueron las reacciones en la zona de inyección (15,8 %), cefalea (9,4 %), hipercalcemia (10,8 %), náuseas (7,2 %), hipocalcemia (5,0 %) y parestesia (3,6 %).

En lo que respecta a los EA graves, en el período cegado del ensayo *PaTHway* un 4,8 % de sujetos tratados con palopegteriparatida presentaron EA graves frente a un 8,3 % del brazo placebo, y solo 1 de estos eventos se consideró relacionado con el tratamiento. Este sujeto, asignado al brazo palopegteriparatida, experimentó un EA de

hipercalcemia, para el cual el tratamiento fue interrumpido temporalmente. En el ensayo *PaTH Forward*, la incidencia de EA graves también fue baja y ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento.

En el brazo palopegteriparatida del ensayo *PaTHway* se notificó un paro cardíaco de resultado mortal. Sin embargo, este evento no se consideró relacionado con el tratamiento.

En ambos ensayos, la tasa de interrupciones debida a EA fue baja: solo interrumpieron el tratamiento 1 paciente tratado con palopegteriparatida, y 2 pacientes en el brazo placebo. Ninguno de estos EA se consideró relacionado con el tratamiento, y todos los eventos ocurrieron en el período enmascarado.

En cuanto a EA de especial interés, se prestó especial atención a los casos de hipo e hipercalcemia persistentes y a los signos y síntomas vasodilatadores:

- Durante el período ciego del ensayo *PaTHway* ningún paciente tratado con placebo notificó EA de especial interés, mientras que entre los pacientes que recibieron palopegteriparatida durante el período cegado y el período de extensión abierto un 12,5% experimentaron signos y síntomas vasodilatadores, tales como mareos posturales, síndrome de taquicardia postural ortostática, disminución de la presión arterial ortostática, cefalea, palpitaciones y síncope. Ninguno de estos EA fue de carácter grave.
- No se notificaron casos de hipo o hipercalcemia persistentes y graves.

Dentro de los casos de hipo e hipercalcemia no persistentes de ambos ensayos, la hipocalcemia fue menos frecuente en los pacientes tratados con palopegteriparatida vs placebo (5,7 % vs 27,8 %, respectivamente), mientras que la hipercalcemia fue más frecuente (8,6 % vs 0 %). Además, 4 pacientes en el brazo palopegteriparatida y 2 pacientes en el brazo placebo experimentaron hipo o hipercalcemia que derivaron en atención de urgencia y/o hospitalización. Solo 3 de estos 6 EA se consideraron relacionados con el tratamiento, y solo hubo un EA de hipercalcemia, el cual tuvo lugar en el brazo de palopegteriparatida durante el período cegado.

Dada la relevancia de los EA de hiper e hipocalcemia en el tratamiento del hipoparatiroidismo, cabe destacar las fluctuaciones en el calcio sérico observadas en el ensayo *PaTHway*:

- Las fluctuaciones hacia niveles elevados de calcio se observaron mayoritariamente en los pacientes del brazo palopegteriparatida. Estas fluctuaciones solo se observaron en los 3 primeros meses del período cegado.
- Las fluctuaciones hacia niveles bajos de calcio se observaron en ambos brazos de tratamiento, aunque con más frecuencia en el brazo placebo que en el brazo palopegteriparatida. Estas fluctuaciones se observaron durante todo el período cegado, aunque particularmente en los primeros 3 meses.

En este mismo ensayo, los valores anormales de calcio sérico no se consideraron EA salvo que estuvieran asociados con un signo o síntoma. Por lo tanto, la incidencia de EA de hiper o hipocalcemia fue menor que la incidencia de estos valores séricos anormales en ambos brazos de tratamiento (EA de hipercalcemia: 9,8 % palopegteriparatida y 0 % placebo en los 3 primeros meses vs 32,8 % y 4,8 % valores altos de calcio sérico, respectivamente; EA de hipocalcemia: 3,3 % palopegteriparatida y 33,3 % placebo vs 13,1 % y 76,6 % valores bajos de calcio sérico durante los 3 primeros meses de ensayo).

En cuanto a la seguridad de palopegteriparatida a nivel renal, no se notificó ningún caso de nefrocalcinosis, y 3 pacientes notificaron EA de nefrolitiasis durante el período TransCon PTH, para los cuales no se identificaron problemas de hipercalcemia en los datos a largo plazo disponibles.

En lo que respecta a los EA relacionados con la tolerancia local, fueron similares entre los brazos palopegteriparatida y placebo. Más del 75 % de los pacientes de todos los brazos no notificaron enrojecimiento, picazón, hinchazón o dolor en el momento de administración ni 15 minutos después. Sin embargo, en el ensayo *PaTHway* las reacciones asociadas a la inyección fueron más comunes en los pacientes tratados con palopegteriparatida vs placebo (36,1 % vs 4,8 %), aunque

la mayor parte fueron EA de grado 1. Todas las reacciones de la zona de inyección se resolvieron sin tratamiento y ninguna fue grave ni llevó a la interrupción.

Las interacciones con fármacos que actúan sobre la homeostasis del calcio y/o del fosfato (tales como los bifosfonatos, denosumab, romosozumab, diuréticos tiazídicos y del asa, corticoesteroides sistémicos y el litio) son bien conocidas para los análogos de PTH ya comercializados, tales como PTH (1-34) (10) y PTH (1-84) (9). La administración concomitante de palopegteriparatida y diuréticos tiazídicos presenta un aumento del potencial riesgo de hipercalcemia, y la administración concomitante con bifosfonatos orales puede reducir los niveles de calcio y en consecuencia interferir con la normalización del calcio sérico. Además, la administración de palopegteriparatida puede provocar hipercalcemia, la cual aumenta el riesgo de toxicidad digitalica si se administra de forma simultánea con glicósidos cardíacos como la digoxina.

## Discusión

Los datos de eficacia y seguridad de palopegteriparatida en el tratamiento de pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico se fundamentan en los resultados del ensayo principal *PaTHway* (fase III) y se complementan con los datos del estudio de dosis *PaTH Forward* (fase II) (este EC para los datos de seguridad). Los pacientes de ambos ensayos que completaron los períodos principales de los estudios fueron incluidos en su correspondiente período de extensión abierto.

El ensayo *PaTHway* es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, brazos paralelos y controlado por placebo con una duración de 26 semanas, con un período posterior de extensión abierto de 156 semanas (3 años) todavía en desarrollo. La finalización de este período de extensión está prevista en enero de 2025, aunque se dispone de los resultados hasta la semana 52.

Los datos adicionales de la parte de seguridad proceden del ensayo *PaTH Forward*, un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, brazos paralelos y controlado por placebo con una duración de 4 semanas. Su período de extensión abierto tiene una duración de 210 semanas (4 años) y se encuentra todavía en desarrollo, aunque se dispone de los resultados hasta la semana 110. La finalización de este período de extensión está prevista en marzo de 2025.

En cuanto a las características basales y demográficas de ambos estudios, en general los brazos de tratamiento estuvieron bien balanceados, siendo la mayoría de los sujetos mujeres. En el ensayo *PaTHway* hubo más sujetos menores de 50 años en el brazo placebo vs el brazo palopegteriparatida (66,7 % vs 45,9 %, respectivamente). En cuanto a la etiología del hipoparatiroidismo en ambos ensayos, en su mayoría presentaban hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico.

En lo que respecta a los resultados de eficacia, en el ensayo *PaTHway*, los resultados de la variable principal combinada mostraron que hubo más pacientes respondedores en el brazo palopegteriparatida que aquellos que recibieron placebo (78,7 % [IC del 95 %: 66,3-88,1] vs 4,8 % [IC del 95 %: 0,1-23,8], respectivamente  $p < 0,0001$ ). Estos resultados demostraron un efecto estadística y clínicamente relevante de palopegteriparatida en pacientes con hipoparatiroidismo, así como consistentemente favorable en los diferentes análisis de sensibilidad y de subgrupos.

Los pacientes que recibieron palopegteriparatida alcanzaron niveles de calcio sérico ajustados por albúmina dentro del rango normal de 8,3-10,6 mg/dL, y al mismo tiempo redujeron o discontinuaron sus dosis terapéuticas de calcio y de vitamina D. Estos pacientes también redujeron de forma sustancial la carga diaria de medicación. Por el contrario, aquellos que recibieron placebo mantuvieron las dosis de calcio suplementario y la carga de medicación diaria más o menos sin cambios. Este hecho es relevante dado que la administración crónica de medicamentos es uno de los factores que presenta un impacto negativo sobre la calidad de vida.

Adicionalmente, estos efectos sobre la calidad de vida se han medido como variables secundarias clave a través de un subgrupo de puntuaciones de las escalas HPES y SF-36. Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de

palopegteriparatida en las cinco variables secundarias clave, mientras que los resultados en el brazo placebo se mantuvieron sin cambios destacables.

El objetivo principal del ensayo fue alcanzar la independencia a la suplementación con vitamina D activa y calcio oral a la vez que se conseguían niveles de calcio séricos normales. Una de las limitaciones del estudio fue que este objetivo era prácticamente imposible de alcanzar por aquellos pacientes en el brazo placebo, dado que el algoritmo de dosificación establecía que todos los pacientes (incluyendo a aquellos en el brazo placebo) debían reducir las dosis de su tratamiento estándar hasta que alcanzaran el umbral inferior del intervalo normal de calcio sérico. Este estándar solo podía aumentarse de nuevo cuando los niveles de calcio séricos cayeran por debajo de lo normal. Por lo tanto, el tratamiento estándar no fue óptimo en el brazo placebo y, consecuentemente, todos los datos comparativos del estudio son potencialmente frente a placebo + tratamiento estándar no optimizado por completo.

A su vez, a pesar de que el estudio fue diseñado como doble ciego y que los tratamientos probablemente fueran indistinguibles entre sí, cabe destacar la existencia de un posible desenmascaramiento funcional debido a los claros efectos de palopegteriparatida. Los pacientes y los investigadores desconocían la asignación en los distintos brazos de tratamiento, pero por motivos de seguridad eran conscientes de las dosis de calcio y vitamina D recibidas, de forma que la reducción sustancial del tratamiento convencional en los pacientes tratados con palopegteriparatida podría haber contribuido a un sesgo en los resultados notificados por los pacientes (14). Sin embargo, esto no invalida los resultados del estudio, ya que la magnitud del efecto de la variable principal fue muy superior en el brazo palopegteriparatida.

Este posible desenmascaramiento también presenta un impacto sobre las variables secundarias clave, dado que a pesar de que los resultados sobre la mejora en la calidad de vida de los pacientes son de interés, no resultan esenciales en la demostración de un beneficio significativo frente a placebo, puesto que la comparación con un tratamiento estándar potencialmente subóptimo en el brazo placebo y este desenmascaramiento funcional podrían haber introducido un sesgo, llevando a la sobreestimación de la magnitud del efecto.

Dado que el hipoparatiroidismo puede presentar complicaciones sistémicas a largo plazo que no pueden abordarse de forma satisfactoria mediante la terapia estándar, son de destacar algunos de los resultados observados para otras variables secundarias de eficacia y de seguridad.

Los marcadores de remodelado óseo PINP y CTx, así como la DMO, se evaluaron como variables secundarias de eficacia. Al inicio del ensayo, estos marcadores se encontraban por lo general en un intervalo normal-bajo, y alcanzaron su máximo en la semana 12 (CTx) y 26 (PINP) bajo la exposición a palopegteriparatida. Por el contrario, estos marcadores permanecieron inalterados en el brazo placebo. Para la DMO, se observó un descenso en la semana 26 en el brazo palopegteriparatida, mientras que no se observaron cambios significativos en el brazo placebo.

Estos valores basales son de esperar en una situación de insuficiencia de la PTH. En pacientes con hipoparatiroidismo, la DMO se encuentra comúnmente por encima del promedio en todos los puntos de medición. El menor recambio óseo es característico de esta enfermedad, y la reducción del remodelado óseo está asociada con un balance óseo positivo, lo que ayuda a explicar las características densidad y microestructura esquelética superiores a la media. Los efectos de palopegteriparatida sobre los marcadores de remodelado óseo PINP, CTx, así como la DMO, indican una restauración de la fisiología ósea cercana a la normal, lo cual podría esperarse de una terapia sustitutiva de la PTH. Sin embargo, se desconoce si este hecho podría tener un efecto sobre el riesgo de fractura. Con respecto a la pérdida de DMO, estos resultados no despiertan una preocupación sobre la seguridad de palopegteriparatida, a pesar de que este deterioro no puede descartarse en algunos pacientes. Es por ello que, como ya se refleja en la FT, el uso de este tratamiento en pacientes con osteoporosis requiere de monitorización.

A modo informativo, la excreción de calcio en orina en 24 horas fue evaluada como variable de seguridad. En la semana 26, en el brazo de palopegteriparatida se observó una reducción de los niveles medios de calcio en orina en 24 horas superior a la reducción observada en el brazo placebo ( $p=0,0085$ ), y una mayor proporción de pacientes en el brazo

palopegteriparatida alcanzó una excreción normal de calcio en orina en 24 horas frente al brazo placebo ( $p=0,0213$ ) (14). Sumado a esto, los resultados del análisis post hoc, que examinó el efecto de palopegteriparatida sobre la función renal, mostraron en la semana 26 una mejora estadísticamente significativa en la TFGe del brazo palopeteriparatida vs brazo placebo ( $p<0,001$ ), así como en la semana 52 se observó un aumento estadísticamente significativo con respecto al basal tanto en el brazo TransCon PTH/TransCon PTH como en el brazo placebo/TransCon PTH ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ , respectivamente). Este hecho sugiere que la transición del tratamiento convencional al tratamiento con palopegteriparatida puede preservar o mejorar la función renal, tal y como se ha observado en adultos con hipoparatiroidismo crónico durante 1 año en el ensayo *PaTHway*. Sin embargo, dado que estos resultados proceden de un análisis post hoc, se necesitan investigaciones adicionales para confirmar este efecto.

Además, los datos a largo plazo disponibles hasta el momento y procedentes de los períodos de extensión abiertos de los ensayos de fase 2 y 3 (semana 110 y 52, respectivamente) reflejan que la tasa de respuesta se mantiene a lo largo del tiempo. Se aportarán datos adicionales sobre este efecto terapéutico a largo plazo una vez finalicen estos períodos y tales datos estén disponibles.

En resumen, la normalización de los niveles de calcio sérico y urinario permiten reducir o detener las complicaciones asociadas a los valores anormales de calcio. En el ensayo *PaTHway*, la variable principal se centra en mantener los niveles de calcio sérico dentro del rango plasmático objetivo (8,3-10,6 mg/dL), a la vez que se reducen las dosis de vitamina D activa (hasta llegar a cero) y la suplementación de calcio (hasta dosis suplementarias  $\leq 600$  mg/día). Sin embargo, esta variable principal y la duración del estudio no permiten demostrar un beneficio clínico frente al tratamiento estándar en lo que respecta a evitar las consecuencias a largo plazo, como nefrocalcinosis/litiasis y el daño renal. Aun así, teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, se puede esperar un efecto positivo basándose en las reducciones observadas hasta el momento en el calcio urinario de 24 horas.

En cuanto a los datos de seguridad, palopegteriparatida como terapia sustitutiva de la PTH es bien tolerado y su perfil de seguridad se considera aceptable. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y no hubo EA relacionados con el tratamiento que llevasen a su retirada del ensayo. La proporción de sujetos que experimentó EA, EA de grado 1-3 y EA graves fue mayor en el brazo placebo, diferencia que puede justificarse principalmente por la mayor incidencia de hipocalcemia en el brazo placebo. Sin embargo, los EA relacionados con el tratamiento fueron mayores en el brazo palopegteriparatida vs placebo. Dentro de estos EA, en los ensayos *PaTHway* y *PaTH Forward* durante el período cegado los más frecuentes fueron: reacción en la zona de inyección (18,1 % palopegteriparatida vs 0 % placebo), cefalea (8,6 % vs 2,8 %), hipercalcemia (8,6 % vs 0 %) y náuseas (6,7 % vs 5,6 %).

En ambos ensayos, el único EA grave relacionado con el tratamiento fue un caso de hipercalcemia, que tuvo lugar al inicio del tratamiento con palopegteriparatida. Sin embargo, no se notificaron EA de hiper o hipocalcemia severos persistentes ( $>7$  días). Otros EA de especial interés, como la hipocalcemia, tuvieron lugar con una mayor incidencia en el brazo placebo (período cegado: 5,7 % brazo palopegteriparatida vs 27,8 % brazo placebo), mientras que los casos de hipercalcemia tuvieron una mayor incidencia en el brazo palopegteriparatida (8,6 % palopegteriparatida vs 0 % placebo). Además, la incidencia de los casos de hipercalcemia que requirieron de hospitalización durante el período cegado fue de 2,9 % en el brazo palopegteriparatida vs 0 % en el brazo placebo.

Las fluctuaciones hacia niveles elevados de calcio solo se observaron en los pacientes tratados con palopegteriparatida. Estas fluctuaciones solo se observaron durante los tres primeros meses del período cegado, particularmente durante el período de titulación. Por otra parte, las fluctuaciones hacia niveles bajos de calcio se observaron en ambos brazos de tratamiento y fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron placebo. Teniendo en cuenta todos los datos anteriores sobre la incidencia de hipercalcemia, hipocalcemia y las fluctuaciones en los niveles de calcio, se requiere una monitorización estrecha de estos niveles de calcio sérico, especialmente al inicio o en la titulación de palopegteriparatida.

Con respecto a la seguridad de palopegteriparatida a largo plazo, los períodos de extensión abiertos todavía en desarrollo de los ensayos *PaTHway* y *PaTH Forward* proporcionarán información adicional para la caracterización de la hipercalcemia, los efectos a nivel óseo, sobre la función renal y de la seguridad a largo plazo.

El abordaje terapéutico actual del hipoparatiroidismo crónico se basa en la administración de suplementos de calcio, vitamina D activa y, en caso de hipomagnesemia, suplementos de magnesio. Actualmente se dispone de otro medicamento en la UE autorizado en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico: hormona paratiroidea recombinante humana (rhPTH (1-84)).

Con respecto a PTH (1-84), el ensayo principal de fase III *REPLACE* (17) evaluó la eficacia y la seguridad de PTH (1-84) a través de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de 24 semanas de duración, donde el tratamiento estándar se reducía o eliminaba progresivamente a la vez que se ajustaban las dosis de PTH (1-84). Se incluyeron 124 pacientes, cuya media de edad fue de 47,3 años y el 79 % eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaba hipoparatiroidismo posquirúrgico (74 %) y habían tenido hipoparatiroidismo por un promedio de 13,6 años. Al inicio del estudio el 72,5% y 67,9% de los pacientes recibían dosis de calcio  $\leq 2.000$  mg/día para los grupos placebo y PTH (1-84), respectivamente. El 62,5% de los pacientes en el grupo placebo y el 66,7% en el grupo PTH (1-84) recibían dosis altas de análogo o metabolito de vitamina D ( $>0,5$   $\mu\text{g}/\text{día}$  de calcitriol o  $>1$   $\mu\text{g}/\text{día}$  de alfacalcidol) (9,17-19).

La variable principal de eficacia fue una triple compuesta, considerando a un paciente respondedor cuando se cumplían los 3 siguientes criterios: reducción de al menos 50 % de la dosis de calcio oral y del 50 % de la dosis de vitamina D activa y la normalización o mantenimiento del calcio sérico ajustado por albúmina tras 24 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que el 53 % de los pacientes del brazo PTH (1-84) fueron respondedores a esta variable principal frente a un 2 % en el brazo placebo ( $p < 0,001$ ).

Teniendo en cuenta los datos anteriores, las características basales de los pacientes incluidos en los ensayos *REPLACE* y *PaTHway* parecen similares. Sin embargo, aunque la tasa de respondedores para la variable principal fue mayor en el brazo de tratamiento que en el placebo en ambos ensayos, se debe tener en cuenta que la definición de la variable principal es diferente, así como en el ensayo *PaTHway* esta presentaba un mayor número de criterios, y estos a su vez eran más restrictivos al requerir la independencia de las dosis de vitamina D activa y de dosis terapéuticas de calcio. Por ello, no sería viable llevar a cabo una comparación indirecta de estos resultados.

A pesar de que no se puede llevar a cabo una comparación indirecta entre ambos tratamientos, cabe destacar algunas diferencias existentes entre ambos. Por una parte, en pacientes con hipoparatiroidismo bien controlado, PTH (1-84) no ha mostrado una disminución significativa de los niveles de calcio en orina, efectos sobre la calidad de vida ni efectos a largo plazo en comparación con el tratamiento estándar. Además, ha mostrado un aumento en la incidencia de EA de hiper e hipocalcemia y todavía existe incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo. Por ello, su indicación se restringió a la segunda línea de tratamiento, dirigida a aquellos pacientes cuyo tratamiento con calcio y vitamina D es insuficiente para obtener niveles estables y adecuados de calcio y fosfato, o para aquellos que presentan EA intolerables o síntomas hipoparatiroides persistentes o severos como resultado de la terapia estándar (1,18,19). Es por ello que PTH (1-84) constituye un tratamiento para un número limitado de pacientes para los que se ha producido el fracaso del tratamiento convencional. Asimismo, su indicación no cubre el mismo rango de población que palopegteriparatida, puesto que este último ha sido desarrollado como una terapia de sustitución de la PTH capaz de reemplazar a la actual terapia estándar (4).

Otra diferencia a destacar entre la PTH (1-84) y palopegteriparatida es su semivida de eliminación y tiempo de exposición. La PTH (1-84) presenta una semivida de aproximadamente 3 horas y, consecuentemente, su administración una vez al día resulta en amplias fluctuaciones en los niveles de PTH, con un pico suprafisiológico inicial seguido de una disminución hasta niveles predosis aproximadamente a las 12 horas. Por el contrario, palopegteriparatida se ha diseñado para proporcionar una exposición continua a la PTH mediante una liberación sostenida de PTH activa durante 24 horas dentro del rango fisiológico (15).



Por último, cabe mencionar que PTH (1-84) será retirada del mercado global a finales del año 2024 para todas las dosis autorizadas debido a problemas de fabricación no resueltos (1,11).

Debido al escaso arsenal terapéutico disponible, teriparatida también ha sido administrado en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico en casos aislados y fuera de indicación. Se han realizado varios ensayos evaluando la eficacia de la PTH (1-34) en el tratamiento de esta enfermedad rara, y como resultado, se ha observado que debido a la corta semivida de la PTH (1-34) se obtienen niveles de calcio sérico más estables con su administración cada 12 horas que con su administración una vez al día. Las dosis requeridas en estos ensayos fueron ligeramente superiores a las usadas en el tratamiento de la osteoporosis (1,6,7,20).

Un estudio a largo plazo, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos evaluó la eficacia y la seguridad de PTH (1-34) vs el tratamiento estándar (calcitriol y calcio) en un período de 3 años (21). Se incluyeron 27 pacientes con hipoparatiroidismo y edades comprendidas entre los 18-70 años, que fueron aleatorizados en el brazo PTH (1-34) SC dos veces al día o el brazo de calcio y calcitriol oral. Las variables principales evaluaron los niveles de calcio sérico y urinario. Los resultados mostraron que la administración dos veces al día de PTH podía mantener los niveles de calcio séricos dentro o justo por debajo del intervalo normal de calcio sérico ( $1,92 \pm 0,02$  mmol/L en el brazo PTH vs  $2,0 \pm 0,01$  mmol/L en el brazo de tratamiento estándar) junto con la normalización de la excreción media de calcio en orina ( $5,8 \pm 0,27$  vs  $8,2 \pm 0,51$  mmol/24 h, respectivamente; intervalo normal 1,25-6,25 mmol/24 h). A pesar de que la excreción urinaria de calcio disminuyó con la terapia de PTH vs calcitriol, esta disminución no produjo una mejora significativa en la función renal durante los 3 años de duración del estudio. Asimismo, la hipercalciuria moderada y crónica del brazo tratado con calcitriol no causó una disminución en la función renal. En cuanto a su efecto a nivel óseo, en ambos brazos de tratamiento se produjeron cambios en la mineralización ósea similares a pesar de observarse un aumento en los niveles de los marcadores de remodelado óseo solo en el brazo de PTH. En lo que respecta a los EA, no hubo diferencias significativas en la incidencia de EA, tales como irritabilidad neuromuscular, dolor óseo, fatiga o artralgia.

Otro estudio aleatorizado, cruzado y abierto de 6 meses de duración evaluó la eficacia y la seguridad de PTH (1-34) administrada mediante bomba de infusión vs inyección SC dos veces al día (22). Se incluyeron 8 pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico, con una media de edad de 46 años y una duración promedio de la enfermedad de 3,4 años, quienes recibieron cada brazo de tratamiento por un período de 3 meses. En este estudio se observó que la administración mediante una bomba de infusión SC continua en comparación con la administración dos veces al día de PTH (1-34) obtuvo una normalización del calcio sérico con menores fluctuaciones del calcio, fósforo y magnesio séricos y una reducción de más del 50 % del calcio urinario ( $p=0,002$ ). Los requerimientos diarios de PTH (1-34) fueron también menores cuando se administró mediante bomba en comparación con las inyecciones SC dos veces al día. En lo que respecta a los EA, no se notificaron EA graves durante el estudio. La frecuencia media y la intensidad de los síntomas hipocalcémicos no difirió de forma significativa entre la administración por bomba de infusión vs dos veces al día. Sin embargo, para ambos métodos la frecuencia e intensidad de los síntomas fue mayor al inicio que durante los dos períodos del estudio ( $p<0,01$  basal vs dos veces al día;  $p<0,04$  basal vs bomba de infusión) (6,7,22,23).

De esta forma, la infusión SC de teriparatida proporcionaría una aproximación más cercana a la terapia de reemplazo fisiológico para el hipoparatiroidismo que su administración dos veces al día (22). Sin embargo, la evidencia que proporcionan estos resultados es limitada debido al pequeño tamaño muestral de los ensayos. Además, los estudios disponibles sobre el uso de teriparatida fuera de indicación en el tratamiento del hipoparatiroidismo muestran diferencias significativas en cuanto a la metodología, administración, población, variables estudiadas y la determinación de EA con respecto al ensayo *PaTHway*, lo cual no permite establecer comparaciones directas ni indirectas entre teriparatida y palopegteriparatida.

Además, cabe destacar la diferente forma de administración de palopegteriparatida y teriparatida. Por una parte, teriparatida consiste en una rhPTH (1-34), fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena con una semivida de aproximadamente 1 hora cuando se administra vía SC. Por el contrario, palopegteriparatida se



administra en forma de profármaco, compuesto por la PTH (1-34) conjugada con un portador mPEG mediante un conector TransCon. Tras la administración subcutánea diaria, palopegteriparatida libera la PTH con una cinética de primer orden, dando como resultado una exposición continua durante 24 horas dentro de los límites normales estimados (10,12). De esta forma, palopegteriparatida es capaz de aproximarse al reemplazo de la PTH endógena mediante una administración SC diaria, mientras que teriparatida requiere de una infusión SC continua para aproximarse a este reemplazo fisiológico. No obstante, esta forma de administración de teriparatida se ha realizado en casos aislados, de forma que su administración mediante bomba de infusión continua se presenta como una terapia de último recurso en el hipoparatiroidismo refractario.

## Conclusión

Palopegteriparatida es un medicamento huérfano que ha recibido autorización como terapia de reemplazo de la hormona paratiroidea (PTH), indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico.

La eficacia de palopegteriparatida en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico se fundamenta en los resultados del ensayo de fase 3 *TCP-304 (PaTHway)*, ensayo todavía en curso, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y brazos paralelos. El ensayo incluye un período ciego de 26 semanas, seguido de un período posterior de extensión de 156 semanas, todavía en desarrollo, pero del que se dispone de datos hasta la semana 52. La variable principal de eficacia consistía en una variable compuesta, donde solo se consideró como respondedores a aquellos pacientes que cumplían todos sus criterios en la semana 26. Los resultados de esta variable principal mostraron que estos criterios se cumplieron de manera estadísticamente significativa por más pacientes del brazo de palopegteriparatida que aquellos que recibieron placebo (78,7 % [IC del 95 %: 66,3-88,1] vs 4,8 % [IC del 95 %: 0,1-23,8], respectivamente;  $p < 0,0001$ ).

Estos resultados implican que la mayoría de pacientes que recibieron palopegteriparatida alcanzaron la independencia a las dosis terapéuticas de calcio y de vitamina D activa. Es de destacar que para los pacientes del brazo placebo era prácticamente imposible alcanzar este mismo objetivo, ya que el algoritmo de dosificación empleado no permitía optimizar por completo el tratamiento estándar recibido en este brazo, motivo por el cual se podría producir la sobreestimación del efecto observado en el brazo de palopegteriparatida. Otro hecho a destacar es que la variable principal empleada, así como la duración del estudio, no permiten demostrar un beneficio clínico frente al tratamiento estándar en lo que respecta a evitar las consecuencias a largo plazo, como nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal, cuya prevención no es posible a través del tratamiento estándar. Aun así, se puede esperar un efecto positivo basándose en las reducciones observadas hasta el momento en el calcio urinario, así como por los efectos observados sobre los marcadores de remodelado óseo y sobre la DMO, que sugieren una recuperación de la fisiología ósea cercana a la normal. Esta incertidumbre sobre los efectos a largo plazo se podrá abordar con los resultados que se presenten una vez el período de extensión abierto del ensayo *PaTHway* haya finalizado y se publiquen los correspondientes resultados.

El perfil de seguridad de palopegteriparatida se considera aceptable, siendo la mayoría de EA de grado 1 y 2 y de fácil manejo. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo palopegteriparatida fueron la reacción en el punto de inyección, cefalea, hipercalcemia, náuseas, hipocalcemia y parestesia. El único EA grave relacionado con el tratamiento notificado en los ensayos clínicos fue la hipercalcemia. Es por ello que se requiere de una monitorización estrecha de los niveles de calcio sérico, especialmente tras el inicio del tratamiento y la titulación de palopegteriparatida. El período posterior de extensión proporcionará datos adicionales sobre la seguridad a largo plazo de palopegteriparatida, así como sus efectos a largo plazo a nivel óseo, sobre la función renal y la frecuencia de hipercalcemia y sus posibles complicaciones.

Actualmente el tratamiento estándar del hipoparatiroidismo crónico consiste en la administración de calcio y vitamina D activa. Adicionalmente se dispone de otro medicamento autorizado en la UE en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico: PTH (1-84). Sin embargo, PTH (1-84) no dispone de autorización para la misma indicación que

palopegteriparatida, estando indicada como tratamiento adyuvante a la terapia convencional en vez de como reemplazo de la PTH endógena. Este hecho, sumado a su retirada del mercado global a finales del año 2024, hacen que PTH (1-84) no pueda considerarse un comparador frente a palopegteriparatida. De la misma forma, se ha evaluado la eficacia y seguridad de teriparatida en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. A pesar de ello, no cuenta con autorización para tal indicación y no ha sido estudiado dentro de los límites de un ensayo de fase III con fines regulatorios. Este hecho hace que todavía exista incertidumbre sobre el uso de este tratamiento en el hipoparatiroidismo crónico, de forma que se presenta como una terapia de último recurso en el hipoparatiroidismo refractario.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, así como la ausencia de datos comparativos directos e indirectos frente a palopegteriparatida, este constituye la única opción de tratamiento autorizada en la UE en el tratamiento sustitutivo de la hormona paratiroidea en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características principales del medicamento objeto de evaluación.

Nombre	Palopegteriparatida (1,12)
Presentación	168 microgramos/0,56 ml solución inyectable en pluma precargada 294 microgramos/0,98 ml solución inyectable en pluma precargada 420 microgramos/1,4 ml solución inyectable en pluma precargada
Posología	<p>La dosis debe adaptarse según el calcio en suero. La dosis óptima es aquella que mantiene el calcio en suero dentro de los límites normales sin la necesidad de formas activas de vitamina D o aporte suplementario de calcio más allá del aporte nutricional suplementario recomendado para la población general (normalmente menos de 600 mg al día). Las dosis de formas activas de vitamina D y suplementos de calcio tendrán que ajustarse antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo según el valor de calcio en suero.</p> <p>La dosis inicial recomendada es de 18 µg una vez al día con ajustes de dosis en incrementos de 3 µg cada 7 días después de un cambio de dosis. El intervalo de dosis es de 6 a 60 µg al día.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento sustitutivo de la hormona paratiroidea (PTH) indicado para el tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo crónico.
Efectos adversos	<p><b>Muy frecuentes:</b>                      Cefalea, parestesia, náuseas, reacciones en la zona de inyección, fatiga.</p> <p><b>Frecuentes:</b>                      Hipercalcemia, hipocalcemia, mareo, síncope, presíncope, palpitaciones, síndrome de taquicardia postural ortostática, dolor orofaríngeo, diarrea, estreñimiento, vómitos, molestia abdominal, dolor abdominal, erupción, reacción de fotosensibilidad, artralgia, mialgia, sacudidas musculares, dolor musculoesquelético, astenia, sed.</p>
Conveniencia	Administración diaria como un inyectable SC en el abdomen o la parte delantera del muslo. La zona de inyección se debe alternar a diario entre cuatro posibles zonas; el abdomen (izquierda o derecha) y la parte delantera del muslo (izquierda o derecha).
Otras características diferenciales	<p>El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos o profesionales sanitarios cualificados y con experiencia en el diagnóstico y la gestión de pacientes con hipoparatiroidismo.</p> <p>Es adecuado para que el paciente se lo autoadministre. Los pacientes deber ser entrenados por los profesionales sanitarios en el uso de una técnica de inyección adecuada.</p>



**Tabla A2.** Tasa de respuesta basada en la variable principal en la semana 26 del ensayo *PaTHway*.

	<b>Palopegteriparatida (N=61) (n,%)</b>	<b>Placebo (N=21) (n,%)</b>	<b>Diferencia ajustada<sup>e</sup> de tasa de respuesta (IC del 95 %) Valor de p</b>
<b>Respuesta a la semana 26</b>	48 (78,7 %)	1 (4,8 %)	74,0 % (60,4 % - 87,6 %) p<0,0001
<b>Respuesta para cada componente de la variable principal combinada</b>			
<b>Calcio en suero ajustado por albúmina dentro de los límites normales<sup>a</sup></b>	49 (80,3 %)	10 (47,6 %)	32,7 % (9,2 % - 56,3 %)
<b>Independencia de la vitamina D activa<sup>b</sup></b>	60 (98,4 %)	5 (23,8 %)	74,6 % (56,1 % - 93,1 %)
<b>Independencia de dosis terapéuticas de calcio<sup>c</sup></b>	57 (93,4 %)	1 (4,8 %)	88,7 % (77,7 % - 99,7 %)
<b>Sin aumento de dosis en palopegteriparatida<sup>d</sup></b>	57 (93,4 %)	12 (57,1 %)	36,4 % (14,2 % - 58,5 %)

IC: intervalo de confianza; PRN: (pro re nata) en caso necesario.

<sup>a</sup> Los límites normales para calcio en suero ajustado por albúmina fueron de 2,07 a 2,64 mmol/L (8,3 a 10,6 mg/dL).

<sup>b</sup> Todas las dosis sostenidas diarias de vitamina D activa son similares a cero y al uso de dosis PRN durante ≤7 días en 4 semanas antes de la visita de la semana 26.

<sup>c</sup> Promedio de dosis sostenidas diarias de calcio elemental ≤600 mg y uso de dosis PRN en ≤7 días en 4 semanas antes de la visita de la semana 26.

<sup>d</sup> Sin aumento de dosis en 4 semanas antes de la visita de la semana 26.

<sup>e</sup> Las diferencias se ajustaron por etiología mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

**Tabla A3. PaTHway:** Tasa de respuesta para las variables secundarias clave (cambio con respecto al basal en la semana 26 en las puntuaciones HPES y SF-36). Diferencias medidas como la media por mínimos cuadrados (error estándar [EE]).

	Palopegteriparatida (n/N=59/61)	Placebo (n/N=19/21)	Diferencia ajustada de tratamiento	p-valor
HPES-Síntomas- Puntuación del dominio físico *	-21,01 (2,20)	-4,81 (5,02)	-16,20 (5,02)	0,0038
HPES-Síntomas- Puntuación del dominio cognitivo	-20,49 (2,59)	-6,16 (4,71)	-14,33 (4,67)	0,0055
HPES-Impacto- Puntuación del dominio del funcionamiento físico	-18,29 (2,65)	-1,01 (5,49)	-17,28 (5,50)	0,0046
HPES-Impacto- Puntuación del dominio de la vida diaria	-17,65 (2,37)	-0,36 (5,68)	-17,29 (5,68)	0,0061
SF-36 puntuación de la subescala de funcionamiento físico **	5,29 (0,91)	0,12 (2,29)	5,16 (2,29)	0,0347

\*Una disminución en las puntuaciones de los distintos dominios HPES indican una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud.

\*\*Un incremento en la puntuación SF-36 (subescala de funcionamiento físico) indica una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud en este aspecto.

## Referencias

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Yorvipath® (palopegteriparatide) [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yorvipath>
2. Duque EJ, Elias RM, Moysés RMA. Parathyroid hormone: A uremic toxin. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):1-16.
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
4. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Yorvipath® (palopegteriparatide) [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yorvipath>
5. Conoce el hipoparatiroidismo. Asoc Española Cáncer Tiroid [Internet]. 2019; Disponible en: [https://www.aecat.net/wp-content/uploads/2020/04/Conoce\\_el\\_hipoparatiroidismo.pdf](https://www.aecat.net/wp-content/uploads/2020/04/Conoce_el_hipoparatiroidismo.pdf)
6. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasiaka 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.
7. 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.
8. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36.
9. Ficha técnica Natpar® (hormona paratiroidea) en español [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151078004/FT\\_1151078004.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151078004/FT_1151078004.html.pdf)
10. Ficha técnica Forsteo® (teriparatida) en español [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03247001/FT\\_03247001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03247001/FT_03247001.html.pdf)
11. European Medicines Agency. Natpar® (parathyroid hormone): Discontinuation of manufacturing at the end of 2024 and update on 100mcg shortage. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar>
12. Ficha técnica Yorvipath® (palopegteriparatida) en español [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231766001/FT\\_1231766001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231766001/FT_1231766001.pdf)
13. European Medicines Agency. EU/3/20/2350-Orphan designation for treatment of hypoparathyroidism. EMADOC-628903358-3058.
14. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, 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* [Internet]. 2023 Jan 1 38(1):14-25. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4726>
15. 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* [Internet]. 2024;41(6):2500-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02843-8>
16. 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* [Internet]. 2022 Jan 1;107(1):E372-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347093/>
17. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec 1;1(4):275-83.
18. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Natpar® (parathyroid hormone) [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar>
19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de parathormona (Natpar®).
20. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: Is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3307-9.
21. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214-20.
22. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections in the Treatment of Chronic





Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(2):391. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275355/>

23. Rejnmark L. Treatment of Hypoparathyroidism by Re-Establishing the Effects of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab*. 2024;39(2):262–6.