



**YORVIPATH® -
UZUPEŁNIENIE DANYCH KLINICZNYCH**

**DOKUMENT OPRACOWANY
JAKO ZAŁĄCZNIK DO PISMA
Z ODPOWIEDZIAMI NA WYMOGI MINIMALNE**

Kraków, lipiec 2026

1. Uzupełnienie analizy klinicznej w odpowiedzi na uwagę nr 1 AOTMiT

Po zakończeniu prac nad pierwotną wersją Analizy klinicznej opublikowano dodatkowe dane z badania fazy II PaTH Forward dotyczące długoterminowego wpływu palopegteryparatydu na dynamikę kostną u dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Dane te obejmują obserwację do 162. tygodnia (Rubin i wsp. 2026), opublikowaną w *Journal of Bone and Mineral Research*, oraz nowsze wyniki do 214 tygodnia obserwacji (Tsourdi i wsp. 2026), opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego w *Osteologie*.

Rubin MR, Clarke BL i wsp. *Palopegteriparatide for adults with chronic hypoparathyroidism: skeletal dynamics through 3 years of the phase 2 PaTH Forward trial*. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2026; zjag013.

Publikacja Rubin i wsp. stanowi rozszerzoną analizę długoterminowych zmian w układzie kostnym u dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc leczonych palopegteryparatydem w badaniu fazy II PaTH Forward. Analiza obejmowała obserwację do 162. tygodnia leczenia, tj. około 3 lat, i dotyczyła przede wszystkim zmian gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz parametrów gospodarki wapniowej.

Uzasadnieniem dla tej analizy jest specyfika patofizjologii przewlekłej niedoczynności przytarczyc, w której niedobór PTH prowadzi do obniżenia tempa przebudowy kostnej oraz do zwiększonych wartości BMD w porównaniu z populacją ogólną [Rubin MR, Dempster DW. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018]. Palopegteryparatyd, jako prolek PTH(1-34), umożliwia odtworzenie bardziej fizjologicznej ekspozycji na parathormon, co sprzyja normalizacji parametrów odzwierciedlających remodeling kostny zaburzony w przebiegu przewlekłej niedoczynności przytarczyc.

Wyniki

W badaniu wykazano, że wyjściowe wartości wskaźników gęstości mineralnej kości (BMD; ang. Bone Mineral Density) Z-score dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całkowitego biodra, szyjki kości udowej oraz 1/3 dalszej części kości promieniowej były dodatnie, co wskazywało na większą od oczekiwanej dla wieku masę kostną. W trakcie leczenia palopegteryparatydem obserwowano zmniejszenie BMD względem wartości wyjściowych, przy czym największe zmiany występowały w pierwszych 26 tygodniach terapii, a następnie miały bardziej ograniczony charakter.

Pomimo obserwowanego spadku BMD, średnie wartości Z-score po 162 tygodniach leczenia pozostawały dodatnie we wszystkich ocenianych lokalizacjach szkieletowych. Obserwacje te wskazują, że zmiany BMD mogą odzwierciedlać stopniową normalizację podwyższonych wyjściowo parametrów kostnych związanych z przewlekłym niedoborem PTH, a nie utratę masy kostnej o potencjalnie niekorzystnym znaczeniu klinicznym.

Autorzy zaobserwowali, że pacjenci z niższymi wyjściowymi wartościami BMD (Z-score < -1 lub T-score < -2,5) wykazywali zazwyczaj mniejsze zmniejszenie BMD niż osoby z wyższymi wartościami wyjściowymi. Wynik ten wskazuje, że skala zmian była zależna od wyjściowego stopnia zwiększenia masy kostnej, typowego dla przewlekłej niedoczynności przytarczyc, i przemawia za interpretacją tych zmian jako odzwierciedlających normalizację parametrów kostnych.

Tabela 1. Wyniki badania DXA – BMD, T-score i Z-score w całej populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc leczonych palopegteryparatydem (N = 59).

Lokalizacja/ Parametr	Wyjściowo, średnia (SD)	W trakcie leczenia palopegteryparatydem, średnia (SD) ^a				Zmiana w poszczególnych okresach terapii, średnia (SD) ^b			
		26 tydz.	58 tydz.	110 tydz.	162 tydz.	0-26 tydz.	26- 58 tydz.	58- 110 tydz.	110- 162 tydz.
Kręgosłup lędźwiowy N	57	46	46	55	55	46	47	47	57
BMD (g/cm ²)	1,25 (0,23)	1,19 (0,22)	1,18 (0,21)	1,13 (0,20)	1,11 (0,21)	-0,07 (0,05)	-0,01 (0,05)	-0,02 (0,03)	-0,02 (0,03)
Z-score	1,67 (1,68)	1,01 (1,62)	0,95 (1,54)	0,76 (1,43)	0,65 (1,49)	-0,62 (0,46)	-0,05 (0,38)	-0,15 (0,27)	-0,11 (0,29)
T-score	1,04 (1,83)	0,39 (1,77)	0,32 (1,68)	0,03 (1,59)	-0,12 (1,66)	-0,64 (0,47)	-0,08 (0,39)	-0,20 (0,27)	-0,16 (0,30)
Całkowicie biodro N	57	46	46	55	55	46	47	47	57
BMD (g/cm ²)	1,05 (0,17)	1,02 (0,18)	1,00 (0,16)	0,97 (0,16)	0,95 (0,16)	-0,06 (0,05)	-0,02 (0,03)	-0,02 (0,03)	-0,02 (0,02)
Z-score	0,98 (1,17)	0,60 (1,15)	0,53 (1,05)	0,37 (1,05)	0,27 (1,05)	-0,44 (0,37)	-0,10 (0,24)	-0,11 (0,26)	-0,09 (0,19)
T-score	0,46 (1,26)	0,07 (1,29)	-0,02 (1,15)	-0,23 (1,17)	-0,36 (1,18)	-0,45 (0,38)	-0,12 (0,23)	-0,14 (0,26)	-0,13 (0,19)
Szyjka kości udowej N	57	46	46	55	55	46	47	47	57
BMD (g/cm ²)	1,00 (0,19)	0,96 (0,19)	0,94 (0,18)	0,90 (0,18)	0,88 (0,18)	-0,07 (0,05)	-0,02 (0,04)	-0,02 (0,04)	-0,02 (0,03)
Z-score	0,99 (1,15)	0,56 (1,16)	0,47 (1,05)	0,34 (0,99)	0,21 (1,0)	-0,48 (0,36)	-0,12 (0,30)	-0,10 (0,32)	-0,13 (0,21)
T-score	0,20 (1,22)	-0,25 (1,29)	-0,36 (1,14)	-0,54 (1,11)	-0,71 (1,14)	-0,50 (0,36)	-0,14 (0,30)	-0,13 (0,32)	-0,17 (0,21)
1/3 dalszej części kości promieniowej N	55	43	43	53	52	43	45	46	56
BMD (g/cm ²)	0,80 (0,14)	0,82 (0,12)	0,82 (0,11)	0,78 (0,14)	0,78 (0,13)	-0,01 (0,06)	-0,01 (0,03)	-0,01 (0,03)	-0,00 (0,02)
Z-score	0,38 (1,31)	0,36 (1,04)	0,33 (1,01)	0,19 (1,14)	0,24 (1,16)	-0,07 (0,70)	-0,03 (0,33)	-0,06 (0,33)	0,01 (0,31)
T-score	-0,22 (1,34)	-0,20 (1,16)	-0,21 (1,08)	-0,52 (1,30)	-0,51 (1,34)	-0,09 (0,70)	-0,06 (0,34)	-0,10 (0,34)	-0,03 (0,31)

a) Podsumowania statystyczne oblicza się dla wszystkich uczestników na podstawie danych z wizyty początkowej i odpowiadającej jej wizyty po wizycie początkowej. B) Do obliczenia podsumowań statystycznych dotyczących zmiany BMD wykorzystano dane od uczestników, dla których dostępne były obie odpowiadające im wartości z wizyty. BMD – gęstość mineralna kości (Bone Mineral Density); SD – odchylenie standardowe; DXA – absorpcjometria rentgenowska podwójnej energii; Z-score – porównanie do osób tej samej płci i wieku; T-score – porównanie do młodych zdrowych dorosłych.

Leczenie palopegteryparatydem wiązało się z wczesnym wzrostem markerów obrotu kostnego. Marker resorpcji kostnej CTx osiągał najwyższe wartości około 12. tygodnia, natomiast marker kościotworzenia P1NP około 26. tygodnia leczenia. Następnie wartości obu markerów zmniejszały się, pozostając umiarkowanie powyżej wartości wyjściowych po 162 tygodniach obserwacji.

Istotne jest, że średnie wartości CTx i P1NP w całej analizowanej populacji oraz w podgrupie kobiet po menopauzie pozostawały poniżej górnych granic normy w okresie od 58. do 162. tygodnia leczenia. Dane te wskazują na uzyskanie stabilizacji obrotu kostnego na poziomie bardziej zbliżonym do fizjologicznego, bez utrzymywania się nadmiernej aktywacji remodelingu kostnego w długim okresie obserwacji.

Tabela 2. Zmiany poziomu markerów obrotu kostnego wyjściowo i podczas stosowania palopegteryparatydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością do 162 tygodnia terapii.

Marker	Punkt czasowy	Średnia (SD)
Serum CTx	Wyjściowo	202,8 (112,7) ng/L
Serum CTx	Szczyt (12 tydz.)	804,2 (517,2) ng/L
Serum CTx	162 tydz.	476,9 (263,6) ng/L
Serum P1NP	Wyjściowo	35,4 (20,6) ng/mL
Serum P1NP	Szczyt (26 tydz.)	88,4 (43,6) ng/mL
Serum P1NP	162 tydz.	61,5 (26,0) ng/mL

Po 162 tygodniach leczenia średnie stężenie wapnia w surowicy oraz mediana wydalania wapnia z moczem pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Na początku badania dobową medianą stężenia wapnia w moczu wynosiła 381 mg/d, co przekracza górną granicę normy (GGN) dla mężczyzn (300 mg/d) i kobiet (250 mg/d). Mediana stężenia wapnia w moczu uległa normalizacji do 26. tygodnia i utrzymywała się poniżej 250 mg/d do 162. tygodnia.

Do 162. tygodnia obserwacji 56 z 57 uczestników (98%) uniezależniło się od aktywnej witaminy D (0 µg/dobę), natomiast 52 uczestników (91%) osiągnęło niezależność zarówno od aktywnej witaminy D, jak i terapeutycznych dawek wapnia (≤ 600 mg wapnia elementarnego na dobę). Wyniki te wskazują na możliwość skutecznego ograniczenia leczenia konwencjonalnego u zdecydowanej większości pacjentów.

Zdarzenia niepożądane pojawiające się po rozpoczęciu leczenia (TEAE) zgłoszono u 57 z 59 uczestników (97%). Większość TEAE miała nasilenie łagodne (stopień 1) lub umiarkowane (stopień 2) i w większości nie była związana z badanym lekiem. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (SAE) ani zdarzeń TEAE prowadzących do przerwania leczenia lub udziału w badaniu do 162. tygodnia. W okresie otwartej fazy przedłużonej nie wystąpiły przypadki hiperkalcemii ani hipokalcemii wymagające wizyty na oddziale ratunkowym, pilnej pomocy medycznej lub hospitalizacji. Do chwili analizy odnotowano 8 złamań u 6 uczestników; wszystkie zostały ocenione przez badaczy jako niezwiązane z badanym lekiem. Wśród nich było jedno złamanie osteoporotyczne (niskoenergetyczne) – złamanie żebra po upadku z wysokości własnego wzrostu. Pozostałe lokalizacje złamań obejmowały kręgi, kość piszczelową, kość śródreczą, paliczki, kość łódkowatą stępu i kość śródstopia.

Tabela 3. Profil bezpieczeństwa palopegteryparatydu w populacji pacjentów z przewlekłą niedoczynnością do 162 tygodnia terapii.

Parametr	Wynik
Uczestnicy z TEAE, n/N (%)	57/59 (97%)
Nasilenie TEAE	Głównie łagodne (stopień 1) lub umiarkowane (stopień 2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	0
Przerwanie leczenia z powodu TEAE, n (%)	0
Hiperkalcemia/hipokalcemia wymagająca hospitalizacji, n (%)	0
Liczba złamań	8 zdarzeń u 6 uczestników

Z perspektywy Analizy klinicznej publikacja Rubin i wsp. stanowi istotne uzupełnienie danych dotyczących długoterminowego mechanizmu działania palopegteryparatydu.

Wyniki obserwacji prowadzonej przez okres 162 tygodni wskazują, że leczenie palopegteryparatydem prowadzi do trwałej normalizacji remodelingu kostnego charakterystycznie zaburzonego w przewlekłej niedoczynności przytarczyc; pomimo spadku BMD wartości Z-score pozostawały dodatnie, co autorzy interpretowali jako zbliżanie parametrów kostnych do zakresu fizjologicznego. Dane te wspierają korzystny długoterminowy profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Tsourdi E, Rubin M i wsp. *Improved Skeletal Dynamics in Adults Treated with Palopegteriparatide for Chronic Hypoparathyroidism: 214-Week Results from the Phase 2 PaTH Forward Trial.* Osteologie. 2026;35(02):146-147. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0046-1815997>

Doniesienie Tsourdi i wsp. przedstawia nowsze, dłuższe wyniki obserwacji z badania fazy II PaTH Forward, obejmujące ocenę parametrów szkieletowych do 214. tygodnia leczenia palopegteryparatydem, tj. około 4,1 roku terapii. Publikacja ma charakter abstraktu konferencyjnego/opisu skróconego, dlatego jej znaczenie w Analizie klinicznej powinno być traktowane jako uzupełniające względem pełnych publikacji badania.

W analizie oceniano gęstość mineralną kości mierzoną metodą DXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całkowitym biodrze, szyjce kości udowej oraz 1/3 dalszej części kości promieniowej. Dodatkowo oceniano markery obrotu kostnego, tj. CTx jako marker resorpcji kostnej oraz P1NP jako marker kościotworzenia, a w ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniano między innymi dobowe wydalenie wapnia z moczem oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Do badania włączono 59 pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc; mediana czasu trwania choroby wynosiła 9 lat (zakres: 1-39 lat), średni wiek uczestników wynosił 50 lat, a kobiety stanowiły 81% analizowanej populacji.

Do 214. tygodnia terapię palopegteryparatydem kontynuowało 56 z 59 pacjentów, czyli 95% uczestników. W tym punkcie obserwacji 93% pacjentów było niezależnych od leczenia konwencjonalnego, definiowanego jako brak stosowania aktywnej witaminy D oraz przyjmowanie nie więcej niż 600 mg wapnia elementarnego na dobę.

W 214. tygodniu leczenia 98% pacjentów utrzymywało skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy w zakresie wartości prawidłowych, tj. 8,3-10,6 mg/dl. Średnie stężenie wapnia skorygowanego względem albumin wynosiło 8,94 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 0,41 mg/dl.

Zgodnie z oczekiwanym obrazem przewlekłej niedoczynności przytarczyc, wyjściowe wartości markerów obrotu kostnego CTx i P1NP znajdowały się w dolnym zakresie normy. Po rozpoczęciu leczenia obserwowano wzrost obu markerów, z maksymalnymi wartościami około 12. tygodnia dla CTx oraz około 26. tygodnia dla P1NP.

Po osiągnięciu wartości maksymalnych markery obrotu kostnego stopniowo się obniżały, a następnie pozostawały stabilne i wyższe niż wartości wyjściowe do 214. tygodnia obserwacji. Wynik ten wskazuje na utrzymujące się, długoterminowe przywrócenie aktywności

remodelingu kostnego u pacjentów, u których przed leczeniem aktywność ta była obniżona w następstwie niedoboru PTH.

W zakresie BMD wykazano, że podwyższone wyjściowo wartości Z-score stopniowo zbliżały się do norm właściwych dla wieku i płci w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej i całkowitym biodrze. Zmiany BMD ulegały zasadniczo stabilizacji po około 26 tygodniach leczenia, a średnie wartości Z-score pozostawały dodatnie do 214. tygodnia obserwacji.

Autorzy wskazali, że większe zmiany wartości BMD Z-score obserwowano u pacjentów z wyższymi wartościami wyjściowymi oraz u pacjentów z dłuższym czasem trwania niedoczynności przytarczyc. Taka zależność jest spójna z hipotezą, że leczenie palopegteryparatydem prowadzi do odwracania przewlekłych, nagromadzonych zmian kostnych wynikających z wieloletniego niedoboru PTH.

W obserwacji do 214. tygodnia nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Informacja ta jest istotna w kontekście długoterminowego stosowania terapii substytucyjnej PTH.

Z perspektywy uzupełnienia Analizy klinicznej wyniki abstraktu Tsourdi i wsp. potwierdzają trwałość obserwacji opisanych wcześniej w analizie 3-letniej. Dane do 214. tygodnia wskazują, że podczas długotrwałego leczenia palopegteryparatydem utrzymuje się wysoki odsetek pacjentów niezależnych od leczenia konwencjonalnego, prawidłowe stężenia wapnia w surowicy oraz stabilizacja parametrów obrotu kostnego i BMD po początkowej fazie zmian.

Uzyskane wyniki potwierdzają aktualne zasady leczenia przewlekłej niedoczynności przytarczyc wskazywane przez międzynarodowe rekomendacje ekspertów, które podkreślają znaczenie terapii substytucyjnej PTH w celu przywrócenia bardziej fizjologicznej gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz ograniczenia powikłań związanych z długotrwałym stosowaniem leczenia konwencjonalnego. W szczególności długoterminowa normalizacja kalciurii, ograniczenie konieczności suplementacji wapnia i aktywnej witaminy D oraz poprawa czynności nerek stanowią cele terapeutyczne wskazywane jako klinicznie istotne [Bilezikian JP et al. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2nd International Workshop. Journal of Bone and Mineral Research. 2023].

Wniosek:

Nowe dane z obserwacji 162- i 214-tygodniowej są zgodne z wcześniejszymi wynikami badania PaTH Forward i wspierają wniosek o długoterminowym, stabilnym wpływie

palopegteryparatydu na normalizację remodelingu kostnego oraz utrzymanie kontroli gospodarki wapniowej u dorosłych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

2. Uzupełnienie analizy klinicznej w odpowiedzi na uwagę nr XIII AOTMiT - dane z referencji opublikowanej po dacie złożenia wniosku, stanowiącej dodatkową publikację do włączonego do AK wnioskodawcy badania PaTHway: Rejnmark L., Gosmanova EO, Khan AA. i wsp. Sustained improvement in renal function with palopegteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway-trial. Journal of Bone and Mineral Research, zjag085, <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjag085>

W publikacji Rejnmark i wsp. 2026 celem była analiza post hoc wpływu palopegteryparatydu na czynność nerek po 104 tygodniach leczenia u dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc. Autorzy chcieli sprawdzić, czy zaobserwowana wcześniej po 52 tygodniach poprawa funkcji nerek utrzymuje się przez kolejne 12 miesięcy.

W analizie zastosowano głównie statystyki opisowe, testy t dla prób zależnych do oceny zmian eGFR względem wartości wyjściowych oraz model MMRM (mixed model repeated measures) do oszacowania zmian i nachylenia krzywej eGFR (eGFR slope) w czasie. Dodatkowo przeprowadzono analizy odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów z poprawą eGFR ≥ 5 i ≥ 10 ml/min/1,73 m²), obliczono ilorazy szans (OR) z 95% przedziałami ufności oraz oceniono korelacje Pearsona między zmianami eGFR a redukcją dawek wapnia i aktywnej witaminy D.

Wyniki z zakresu skuteczności

Spośród 82 uczestników badania 79 osób (96%) ukończyło zaślepioną fazę leczenia do 26. tygodnia, a 76 osób (93%) ukończyło obserwację do 104. tygodnia badania.

Średnie (SD) wyjściowe wartości eGFR wynosiły odpowiednio 67,3 (13,7) ml/min/1,73 m² w grupie randomizowanej do palopegteryparatydu oraz 72,7 (14,6) ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Na początku badania 23 z 82 uczestników (28%) miało eGFR <60 ml/min/1,73 m², w tym 19 osób przydzielonych do palopegteryparatydu i 4 do placebo. Pozostałe 72% uczestników (59/82) miało eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; spośród nich 42 osoby otrzymywały palopegteryparatyd, a 17 placebo.

Uczestnicy z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m² byli średnio starsi (53,9 vs 46,5 roku), otrzymywali większe dobowe dawki wapnia elementarnego (2207,6 mg vs 1695,8 mg) i kalcytriolu (0,9 µg vs 0,7 µg), mieli dłuższy czas trwania niedoczynności przytarczyc (17,4 vs 9,5 roku) oraz częściej choroba miała etiologię inną niż pooperacyjna w porównaniu z uczestnikami z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Wszystkich

6 pacjentów zgłaszających niewydolność nerek w wywiadzie miało wyjściowo eGFR <60 ml/min/1,73 m².

Spśród 76 uczestników, którzy otrzymywali palopegteryparatyd do 104. tygodnia badania PaTHway, 61 osób (80%) osiągnęło złożony punkt końcowy z zakresu skuteczności. Wszyscy uczestnicy (100%; 76/76) uniezależnili się od stosowania aktywnej witaminy D, 74 osoby (97%) osiągnęły niezależność od terapeutycznych dawek wapnia (≤ 600 mg/dobę), a 62 osoby (82%) utrzymały stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem albumin w zakresie wartości prawidłowych.

W analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie wyjściowej wartości eGFR (<60 oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m²) obserwowano porównywalne wskaźniki odpowiedzi na leczenie do 104. tygodnia, obejmujące podobny odsetek pacjentów, którzy uniezależnili się od aktywnej witaminy D i terapeutycznych dawek wapnia oraz utrzymali normokalcemię.

Tabela 4. Wyniki z zakresu skuteczności palopegteryparatydu w zakresie złożonego punktu końcowego w badaniu PaTHway w 104. tygodniu (w populacji ogólnej i według wyjściowej funkcji nerek).

Parametr	Wszyscy uczestnicy (n=82)	Wyjściowe eGFR <60 ml/min/1,73 m ² (n=23)	Wyjściowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (n=59)
Liczba (%) uczestników posiadających dane dla wszystkich składowych punktu końcowego w 104. tygodniu	76 (92,7)	22 (95,7)	54 (91,5)
Liczba uczestników spełniających złożony punkt końcowy skuteczności w 104. tygodniu (respondenci)	61	17	44
Odsetek respondentów ^a (95% CI)	80,3 (69,5–88,5)	77,3 (54,6–92,2)	81,5 (68,6–90,7)
Stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem albumin w zakresie normy ^b , n (%)	62 (81,6)	17 (77,3)	45 (83,3)
Niezależność od aktywnych form witaminy D, n (%)	76 (100)	22 (100)	54 (100)
Niezależność od terapeutycznych dawek wapnia, n (%)	74 (97,4)	21 (95,4)	53 (98,1)

a) Definiowane jako stała dawka aktywnej witaminy D równa 0 i wapń elementarny ≤ 600 mg w dniu poprzedzającym wizytę w 104. tygodniu. B) Zakres normy dla stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o albuminy wynosi 8,3–10,6 mg/dl (2,07–2,64 mmol/l).

Leczenie palopegteryparatydem prowadziło do istotnego wzrostu eGFR względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia, a efekt ten utrzymywał się do 104. tygodnia zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupach pacjentów z wyjściowym eGFR <60 oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m² (we wszystkich analizach $p < 0,0001$). Poprawa eGFR obserwowana podczas leczenia PTH jest biologicznie spójna z fizjologicznym wpływem parathormonu na kanalikową reabsorpcję wapnia i ograniczenie hiperkalciurii [Rubin MR, Dempster DW. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2018;47(4):825-837. doi:10.1016/j.ecl.2018.07.007 oraz Bilezikian JP, Khan AA, Clarke

BL et al. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2nd International Workshop. Journal of Bone and Mineral Research. 2023].

Jak wykazano wcześniej, największe tempo wzrostu eGFR obserwowano w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia palopegteryparatydem. Następnie nachylenie krzywej eGFR pozostawało dodatnie do 52. tygodnia, po czym uległo zmniejszeniu, a średnie wartości eGFR stabilizowały się pomiędzy 52. a 104. tygodniem obserwacji.

Analiza zmian eGFR względem wartości wyjściowej w zależności od grupy leczenia wykazała podobny zakres poprawy utrzymujący się do 104. tygodnia. W 104. tygodniu średnia (SD) wartość eGFR pozostawała istotnie wyższa niż na początku badania o 8,9 (10,6) ml/min/1,73 m² w grupie palopegteryparatydu oraz o 9,4 (9,4) ml/min/1,73 m² w grupie placebo/palopegteryparatyd. Wielkość tej poprawy była zgodna z wynikami obserwowanymi w 52. tygodniu.

W obu grupach leczenia uczestnicy z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m² wykazywali liczbowo większą i utrzymującą się poprawę eGFR w 52. i 104. tygodniu niż pacjenci z wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Zmiany eGFR w zależności od czasu ekspozycji na palopegteryparatyd, przedstawione dla całej populacji badania oraz dla podgrup z eGFR <60 i ≥60 ml/min/1,73 m², wskazywały na spójny wzorzec poprawy czynności nerek po rozpoczęciu leczenia palopegteryparatydem. Bezwzględne wartości eGFR w kolejnych punktach czasowych przedstawiono w dodatkowych analizach.

Do 104. tygodnia obserwacji u żadnego uczestnika nie stwierdzono utrzymującego się spadku eGFR o ≥30%, który jest uznawany za próg wskazujący na progresję przewlekłej choroby nerek.

Tabela 5. Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej w 52. i 104. tygodniu leczenia palopegteryparatydem w badaniu PaTHway.

Parametr	Wszyscy uczestnicy	Wyjściowe eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	Wyjściowe eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ²
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu (ml/min/1,73 m²)^a			
N	78	23	55
Średnia (SD)	8,9 (11,0)	11,5 (10,2)	7,8 (11,3)
Wartość p^b	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej w 104. tygodniu (ml/min/1,73 m²)^c			
N	76	22	54
Średnia (SD)	9,0 (10,3)	13,8 (10,0)	7,1 (9,8)
Wartość p^b	<0,0001	<0,0001	<0,0001

a) Wszyscy uczestnicy otrzymywali palopegteryparatyd od 26. do 52. tygodnia badania, co odpowiadało 52 tygodniom leczenia w grupie palopegteryparatydu i 26 tygodniom leczenia w grupie placebo/palopegteryparatyd.

b) Wartości uzyskano za pomocą testu t dla prób zależnych, weryfikującego, czy zmiana była większa od 0.

c) Wszyscy uczestnicy otrzymywali palopegteryparatyd od 26. do 104. tygodnia badania, co odpowiadało 104 tygodniom leczenia w grupie palopegteryparatydu i 78 tygodniom w grupie placebo/palopegteryparatyd.

Do 26. tygodnia 57% pacjentów (35/61) leczonych palopegteryparatydem osiągnęło wzrost eGFR o co najmniej 5 ml/min/1,73 m², w porównaniu z 23,8% (5/21) pacjentów otrzymujących placebo (OR 4,31; 95% CI: 1,40–13,27; p=0,0083). Korzystny efekt był szczególnie widoczny u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m², u których prawdopodobieństwo uzyskania takiej poprawy było liczbowo wyższe niż u pacjentów z lepszą czynnością nerek.

Po 52 tygodniach, gdy wszyscy uczestnicy otrzymywali palopegteryparatyd, 61% pacjentów (50/82) osiągnęło wzrost eGFR ≥5 ml/min/1,73 m², a odsetek ten utrzymał się do 104. tygodnia. Poprawę częściej obserwowano u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m² (73,9% w 52. tygodniu i 78,3% w 104. tygodniu) niż u osób z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² (odpowiednio 55,9% i 54,2%).

Podobne wyniki uzyskano dla bardziej rygorystycznego kryterium poprawy eGFR o ≥10 ml/min/1,73 m². W 26. tygodniu taki wzrost odnotowano u 42,6% pacjentów leczonych palopegteryparatydem i u 9,5% pacjentów otrzymujących placebo (OR 7,06; 95% CI: 1,51–33,01; p=0,0061). W 52. tygodniu odsetek pacjentów spełniających ten próg wynosił 39,0%, a w 104. tygodniu 43,9%, przy czym najwyższe wartości obserwowano u uczestników z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m² (odpowiednio 47,8% i 56,5%).

Analiza eksploracyjna wykazała **słabą, lecz istotną statystycznie ujemną korelację** między poprawą eGFR a redukcją dawek aktywnej witaminy D (r = –0,22) oraz wapnia elementarnego (r = –0,25), przy czym do 104. tygodnia pacjenci pozostawali niezależni od leczenia konwencjonalnego, utrzymując jednocześnie parametry biochemiczne w zakresie wartości prawidłowych.

Tabela 6. Nachylenie zmian szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) u uczestników leczonych palopegteryparatydem w badaniu PaTHway.

Okres badania	Parametr	Palopegteryparatyd / palopegteryparatyd	Placebo / palopegteryparatyd	Wartość p (palopegteryparatyd vs placebo)
Tydzień 0–26 (okres podwójnie zaslepiiony)	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	15,67 (3,05)	–2,73 (4,52)	0,0004
	95% CI	9,678; 21,669	–11,64; 6,185	
	wartość p ^a	<0,0001	0,5463	
Tydzień 26–52 (otwarta faza przedłużona)	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	2,73 (2,99)	15,69 (5,25)	0,0857
	95% CI	–3,154; 8,608	5,231; 26,151	
	wartość p ^a	0,362	0,0038	
Tydzień 52–104 (otwarta faza przedłużona)	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	–0,29 (1,42)	1,96 (2,76)	0,4121
	95% CI	–3,095; 2,519	–3,634; 7,554	
	wartość p ^a	0,8391	0,4816	
Wyjściowe eGFR <60 ml/min/1,73 m²				
Tydzień 0–26	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	19,24 (5,55)	–4,70 (9,04)	0,0326

Okres badania	Parametr	Palopegteryparatyd / palopegteryparatyd	Placebo / palopegteryparatyd	Wartość p (palopegteryparatyd vs placebo)
	95% CI	8,271; 30,206	-23,10; 13,694	
	wartość p ^a	0,0007	0,6064	
Tydzień 26–52	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	0,57 (4,81)	24,77 (5,30)	0,1442
	95% CI	-9,005; 10,147	13,486; 36,059	
	wartość p ^a	0,9057	0,0003	
Tydzień 52–104	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	1,94 (1,76)	3,98 (2,63)	0,6767
	95% CI	-1,628; 5,508	-2,236; 10,186	
	wartość p ^a	0,2775	0,1739	
Wyjściowe eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²				
Tydzień 0–26	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	12,40 (3,54)	-4,65 (4,84)	0,0041
	95% CI	5,427; 19,368	-14,23; 4,933	
	wartość p ^a	0,0005	0,3389	
Tydzień 26–52	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	3,64 (3,61)	13,64 (6,18)	0,2235
	95% CI	-3,490; 10,773	1,257; 26,014	
	wartość p ^a	0,3148	0,0314	
Tydzień 52–104	Nachylenie, ml/min/1,73 m ² /rok (SE)	-1,32 (1,86)	1,41 (3,33)	0,4306
	95% CI	-5,014; 2,374	-5,429; 8,253	
	wartość p ^a	0,479	0,6753	

a) test sprawdzający, czy zmiana eGFR była równa 0. b) Wartość p dla porównania różnic w nachyleniu pomiędzy dwoma ramionami leczenia z wykorzystaniem modelu MMRM, z uwzględnieniem zmiany od wartości wyjściowej jako zmiennej zależnej, czasu, leczenia i ich interakcji jako zmiennych niezależnych oraz wyjściowego eGFR jako współzmiennnej

W 104. tygodniu stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem albumin pozostawało zasadniczo niezmiennione w porównaniu z wartością wyjściową, natomiast obserwowano zmniejszenie stężenia fosforanów oraz iloczynu wapń × fosfor; równolegle do poprawy eGFR odnotowano również spadek stężenia kreatyniny w surowicy.

W 104. tygodniu dobowe wydalenie wapnia z moczem było istotnie niższe niż na początku badania, czemu towarzyszył wzrost dobowego wydalenia fosforanów z moczem. Zaobserwowane zmiany stężeń wapnia i fosforanów oraz wydalenia wapnia z moczem były zgodne z oczekiwanym działaniem substytucji parathormonu w przewlekłej niedoczynności przytarczyc.

Wartości parametrów biochemicznych surowicy i moczu były podobne we wszystkich podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości eGFR. U wszystkich uczestników stwierdzono istotne zmniejszenie dobowego wydalenia wapnia z moczem. U pacjentów z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m² średnie (SD) wydalenie wapnia wynosiło 137,6 (68,5) mg/dobę w 104. tygodniu wobec 376,2 (176,1) mg/dobę na początku badania ($p=0,0001$), natomiast u osób z wyjściowym eGFR ≥60

ml/min/1,73 m² odpowiednie wartości wynosiły 165,7 (96,3) mg/dobę i 375,4 (166,8) mg/dobę ($p < 0,0001$).

Tabela 7. Parametry biochemiczne surowicy i moczu w 104. tygodniu według wyjściowej czynności nerek u uczestników leczonych palopegteryparatydem.

Parametr biochemiczny	Wszyscy uczestnicy, N=61		Pacjenci z eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , N=19		Pacjenci z eGFR ≥60 mL/min/1,73 m ² , N=42	
	Średnia (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD); wartość p	Średnia (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD); wartość p	Średnia (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD); wartość p
SUROWICA						
Wapń^b (mg/dl)	8,7 (0,5)	-0,1 (0,8); p=0,7329	8,7 (0,5)	-0,3 (0,9); p=0,1540	8,7 (0,6)	0,0 (0,7); p=0,4418
Fosforany (mg/dl)	3,6 (0,6)	-0,6 (0,6); p<0,0001	3,5 (0,7)	-0,6 (0,5); p=0,0006	3,6 (0,6)	-0,7 (0,6); p<0,0001
Iloczyn wapń×fosfor (mg²/dL²)^a	31,1 (4,9)	-5,8 (6,0); p<0,0001	30,2 (5,8)	-6,1 (5,9); p<0,0001	31,5 (4,5)	-5,7 (6,2); p<0,0001
Kreatynina (mg/dl)	0,9 (0,2)	-0,1 (0,1); p<0,0001	1,0 (0,3)	-0,2 (0,1); p<0,0001	0,8 (0,1)	-0,1 (0,1); p<0,0001
MOCZ						
Wapń^c (mg/24 h)	151,1 (90,4)	-239,1 (178,1); p<0,0001	144,6 (76,3)	-221,9 (182,7); p=0,0001	153,3 (95,8)	-245,0 (179,1); p<0,0001
Fosforany^d (g/24 h)	0,9 (0,4)	0,2 (0,4); p=0,0001	0,9 (0,4)	0,2 (0,3); p=0,0642	0,9 (0,4)	0,2 (0,4); p=0,001
Kreatynina^e (mg/24 h)	1347,7 (548,1)	26,0 (434,4); p=0,2274	1383,6 (499,3)	15,3 (411,5); p=0,7559	1336,1 (570,2)	29,5 (448,1); p=0,2365

a) 58 uczestników miało dostępne dane w 104. tygodniu (40 z wyjściowym eGFR ≥60 oraz 18 z eGFR <60 ml/min/1,73 m²).

b) Wartości wapnia skorygowano względem stężenia albumin.

c) 43 uczestników miało dostępne dane w 104. tygodniu (32 z eGFR ≥60 oraz 11 z eGFR <60).

d) 40 uczestników miało dostępne dane w 104. tygodniu (30 z eGFR ≥60 oraz 10 z eGFR <60).

e) 41 uczestników miało dostępne dane w 104. tygodniu (31 z eGFR ≥60 oraz 10 z eGFR <60).

Profil bezpieczeństwa

W okresie od 52. do 104. tygodnia badania, podczas otwartej fazy przedłużonej, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa leczenia, a do 104. tygodnia terapii palopegteryparatydem nie odnotowano przypadków kamicy nerkowej związanej z leczeniem.

Dwóch uczestników zgłosiło ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; w obu przypadkach była to hiperkalcemia (po jednym przypadku w każdej z podgrup eGFR). Ponadto 6 uczestników doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z hiper- lub hipokalcemią, które wymagały wizyty w oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; 4 osoby miały wyjściowo eGFR <60 ml/min/1,73 m², a 2 osoby eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

W całej populacji badania 1 z 80 uczestników przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (hipokalcemia stopnia 2), natomiast 1 z 80 uczestników zmarł w następstwie zatrzymania krążenia, które uznano za niezwiązane z badanym lekiem i wystąpiło podczas zaślepionej fazy badania.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem ($\geq 5\%$) do 104. tygodnia były:

- reakcje w miejscu podania – 26,3%,
- hiperkalcemia – 13,8%,
- nudności – 8,8%,
- hipokalcemia – 7,5%,
- ból głowy – 7,5%,
- zespół tachykardii ortostatycznej posturalnej (POTS) – 5,0%.

Do 104. tygodnia obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku nefrokalcynozy, natomiast odnotowano jeden przypadek kamicy nerkowej stopnia 1 u uczestnika z wcześniejszym wywiadem bezobjawowej kamicy nerkowej; zdarzenie to uznano za niezwiązane z leczeniem palopegteryparatydem

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane występujące do 104. tygodnia u uczestników leczonych palopegteryparatydem w badaniu PaTHway.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia (TEAE), n (%)	Wszyscy uczestnicy (n=80) ^a	Pacjenci z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m ² (n=23)	Pacjenci z wyjściowym eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (n=57)
Dowolne TEAE	75 (93,8)	22 (95,7)	53 (93,0)
Ciężkie TEAE	14 (17,5)	6 (26,1)	8 (14,0)
TEAE stopnia 1	36 (45,0)	9 (39,1)	27 (47,4)
TEAE stopnia 2	29 (36,3)	10 (43,5)	19 (33,3)
TEAE stopnia 3	9 (11,3)	3 (13,0)	6 (10,5)
TEAE stopnia 4	1 (1,3)	0	1 (1,8)
TEAE związane z leczeniem ^c	44 (55,0)	13 (56,5)	31 (54,4)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem ^d	2 (2,5)	1 (4,3)	1 (1,8)
TEAE związane z hiper- lub hipokalcemią wymagające wizyty SOR/pilnej konsultacji lub hospitalizacji	6 (7,5)	4 (17,4)	2 (3,5)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	2 (2,5)	0	2 (3,5)
TEAE prowadzące do zgonu ^e	1 (1,3)	0	1 (1,8)

a) Obejmuje zdarzenia TEAE występujące od pierwszej dawki palopegteryparatydu w populacji bezpieczeństwa (≥ 1 dawka leku); 104 tygodnie ekspozycji w grupie palopegteryparatydu/palopegteryparatydu oraz 78 tygodni w grupie placebo/palopegteryparatydu.

b) Uczestnicy są klasyfikowani według najwyższego stopnia nasilenia zdarzenia.

c) Najczęstsze związane z leczeniem zdarzenia niepożądane ($\geq 5\%$): reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26,3%), hiperkalcemia (13,8%), nudności (8,8%), hipokalcemia (7,5%), ból głowy (7,5%) oraz zespół tachykardii ortostatycznej posturalnej (5,0%). Nie odnotowano nefrokalcynozy; jeden przypadek kamicy nerkowej uznano za niezwiązany z leczeniem.

d) Hiperkalcemia (n=2).

e) Jeden uczestnik zmarł z powodu zatrzymania krążenia niezwiązanego z badanym lekiem; przypadek ten ujęto jednocześnie w kategorii przerwania leczenia i zgonu.

Podsumowując, wykazano, że długotrwałe leczenie palopegteryparatydem przez 104 tygodnie wiązało się z trwałą poprawą lub utrzymaniem funkcji nerek u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, przy jednoczesnym

utrzymaniu prawidłowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz znacznym ograniczeniu potrzeby stosowania aktywnej witaminy D i suplementacji wapnia.