



**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE EUSKADI**



INFORME DE EVALUACIÓN

**HORMONA PARATIROIDEA HUMANA
RECOMBINANTE rPTH (1-84)
INSUFICIENTE**

NO VALORABLE: INFORMACION

Nombre Comercial y presentación:	PREOTACT® (Nycomed Danmark ApS) 100 mcg/dosis 2 cartuchos 14 dosis (399,13 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Conservar entre 2°C y 8°C
Fecha de evaluación:	Diciembre 2006
Fecha de comercialización:	Diciembre 2006
Procedimiento de autorización:	Centralizado

INDICACIONES TERAPÉUTICAS ¹

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. Se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, pero no de fracturas de cadera.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La hormona paratiroidea recombinante humana rPTH (1-84), en adelante PTH, es idéntica al polipéptido de 84 aminoácidos natural intacto. La diferencia con teriparatida es que ésta contiene la fracción N-terminal (aminoácidos 1-34).

La PTH estimula la formación de hueso por medio de efectos directos sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos), aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfatos por el riñón.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración subcutánea en el abdomen se alcanzan las concentraciones máximas en plasma entre 1 y 2 horas después. La semivida promedio es de aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 55% tras una dosis única de 100 mcg.

No se excreta en su forma intacta, se metaboliza principalmente en el hígado y en menor medida en el riñón.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 100 mcg administrados una vez al día por vía subcutánea en el abdomen.

Los datos apoyan el tratamiento continuo con PTH durante un máximo de 24 meses (ver en el apartado de seguridad las precauciones especiales de empleo).

Las pacientes recibirán complemento de calcio y vitamina D en caso de que el aporte de la dieta sea insuficiente. Después del tratamiento con PTH las pacientes pueden ser tratadas con un bisfosfonato para aumentar la densidad mineral ósea.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de la PTH en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se ha evaluado a través de un estudio en fase II de dosis respuesta², un estudio pivotal en fase III controlado con placebo (TOP)⁴ con una extensión abierta (estudio OLES)³ y dos ensayos en fase III con control activo (Path^{5,6}, y POWER³).

El ensayo TOP es el único ensayo pivotal, en el que se evaluó como variable principal la incidencia de fracturas tal y como recomienda la EMEA⁷. Los ensayos PaTH y POWER solo midieron el incremento de DMO, lo que aporta poca información sobre la eficacia clínica³.

El estudio principal es el TOP⁴. Se trata de un ensayo en fase III doble ciego, paralelo controlado con placebo de 18 meses de duración, para ver el efecto de la PTH sobre la incidencia de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con empeoramiento y/o nuevas fracturas vertebrales radiológicas.

El estudio estaba planteado para una duración de 36 meses, pero debido a la aparición de osteosarcomas en ratas en los estudios con teriparatida, se redujo a 18 meses y se siguió con una extensión abierta del estudio hasta completar 24 meses de tratamiento (estudio OLES)³.

Se aleatorizó un total de 2.679 mujeres mayores de 45 años con menopausia desde al menos 1 año (8,1% 45-54 años y 11,4% > 75 años), a recibir una inyección subcutánea de 100 mcg/día de PTH o de placebo. Todas tomaban suplementos de calcio (700 mg) y vitamina D (400 UI). Se elaboró un protocolo de manejo en caso de obtener niveles elevados de calcio.

Aproximadamente el 19% de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía al menos 1 fractura vertebral sin consolidar en el periodo basal. La puntuación T lumbar basal media fue de aproximadamente -3,0 en cada grupo de tratamiento.

Un total de 59 pacientes experimentó al menos una nueva fractura vertebral, 42 (3,37%) en el grupo placebo y 17 (1,32%) en el grupo PTH $p = 0,001$. Hubo una paciente en el grupo PTH que sufrió un empeoramiento de una fractura vertebral previa. El NNT durante 18 meses para evitar una o más fracturas vertebrales nuevas, fue 49. Para las pacientes con fracturas previas, fue 22.

El mayor beneficio se vio en mujeres de alto riesgo de fractura (con fracturas previas o $T < -3$).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de fracturas clínicas no vertebrales, 5,6% con PTH frente a 5,8% con placebo $RR = 0,97$, IC_{95} [0,71 a 1,33].

En cuanto a la DMO en columna lumbar, hubo un incremento en el grupo PTH de un 6,5% respecto a la situación basal y una disminución en el de placebo de un -0,3% $p < 0,001$. Se observaron incrementos significativos en cadera, cuello del fémur y trocánter.

Se incluyó un número relativamente bajo de pacientes con menopausia desde hace menos de 5 años y 45-54 años de edad (2-3%), aunque los resultados de estas pacientes no fueron diferentes a los obtenidos en el estudio en conjunto. Otras limitaciones importantes de este estudio son las altas tasas de abandonos (35% en PTH y 29,6% en placebo; $p = 0,0007$), y el que no se midieran los valores basales séricos de PTH y de vitamina D.

La eficacia en términos de reducción de fracturas y de aumento de DMO fue menor en las pacientes que se inyectaron el fármaco en el muslo comparado con las que lo hicieron en el abdomen, por lo que se ha recomendado la administración solo en el abdomen.

Para evaluar la seguridad del tratamiento continuado con PTH hasta un máximo de 24 meses se hizo una extensión abierta del TOP (el estudio OLES³). Los resultados obtenidos aparecen en la tabla del anexo I, de todas formas, tal como afirma la EMEA³ al tratarse de un estudio abierto, no pueden obtenerse de él datos de eficacia válidos y las conclusiones derivadas de estos datos deben considerarse de apoyo solamente.

En un ECA doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo promovido por el National Institutes of Health^{5,6} de dos años de duración cuyo objetivo era comparar la eficacia del tratamiento con PTH en monoterapia o en combinación con alendronato (ALN) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, se aleatorizaron 238 mujeres posmenopáusicas de 55-85 años con un $T \leq -2,5$ o con una $T \leq -2$ y al menos un factor de riesgo adicional de fractura. El esquema de tratamiento fue el siguiente:

Primer año:

grupo 1: PTH 100 mcg/día + placebo (n=119)
grupo 2: alendronato (ALN) 10mg/día + placebo (n=60)
grupo 3: [PTH 100mcg/día + ALN 10 mcg/día] (n=59)

Segundo año

grupo 1.1: PTH 100mcg/día + placebo 2ºaño → placebo (n=60).
grupo 1.2 : PTH 100 mcg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg/día (n=59)
grupo 2: ALN 10 mg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg/día (n=60)
grupo 3: [PTH 100mcg/día + ALN 10 mg/día] 2ºaño → ALN 10mg/día (n=59)

Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio 500mg y vitamina D 400-500UI. En caso de presentarse elevación del calcio en suero o en orina se aplicaba un algoritmo (retirar suplementos de calcio o disminuir o retirar la PTH) dependiendo de los valores de calcemia y calciuria.

La variable principal que se midió fue la variación media de DMO en columna lumbar a los 24 meses respecto al valor basal. También se midió como variables secundarias la variación de DMO en columna lumbar al mes 12 respecto al valor basal, calidad del hueso y marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Los resultados obtenidos fueron:

Variación de la DMO en columna vertebral lumbar y de cadera

- A los 12 meses:

PTH	6.3% vertebral (V)	0.3% cadera (C)	n.s (V) no significativo cuando la terapia combinada se comparó con la monoterapia.
ALN	4.6% (V)	2.8% (C)	(C) p=0,02 significativo cuando la combinación fue comparada con el grupo de PTH, pero no significativo cuando la combinación se comparó con el grupo del alendronato.
PTH+ALN	6.1% (V)	1.9% (C)	

- A los 24 meses:

Grupo 1.1	PTH	2ºaño → Placebo	4%(V)	0%(C)
Grupo 1.2	PTH	2ºaño → ALN	12%(V)	4%(C)
Grupo 2.	ALN	2ºaño → ALN	8%(V)	3%(C)
Grupo 3.	PTH+ALN	2ºaño → ALN	8%(V)	3%(C)

En columna lumbar a los 24 meses todos los incrementos fueron significativos $p < 0,001$ respecto a la situación basal.

En cadera a los 24 meses todos los incrementos fueron significativos $p < 0,001$ respecto a la situación basal excepto el grupo tratado con PTH y el segundo año con placebo.

En cuanto a los efectos en la estructura ósea la DMO trabecular volumétrica en la columna lumbar aumentó en 26, 13 y 11% (PTH, PTH y alendronato, y alendronato, respectivamente) con respecto al valor basal tras 12 meses. De forma similar, la DMO trabecular volumétrica en la cadera total aumentó en el 9, 6 y 2% respectivamente en los 3 grupos³.

En este ensayo se muestra que no existe sinergia entre ALN y PTH en el aumento de la DMO. Lo que resultó más eficaz para aumentar la DMO fue el tratamiento con PTH seguido de ALN.

A los 24 meses no se observaron diferencias respecto a la incidencia de fracturas entre los grupos. Respecto a la seguridad no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a efectos adversos. Hubo un incremento significativo en las concentraciones séricas de calcio en el grupo PTH y en el del combinado, pero no en el grupo de ALN. Tres mujeres presentaron gota, una en el grupo PTH y dos en el tratamiento combinado.

El ensayo POWER³ (no publicado) se realizó para evaluar la eficacia de la combinación de la terapia hormonal sustitutiva (THS)+PTH respecto a la monoterapia con THS en el aumento de la DMO en columna vertebral en mujeres posmenopáusicas con DMO baja. También se analizó si persistía el efecto después de la interrupción de la PTH. Se trata de un ECA en fase III, doble ciego, multicéntrico paralelo, controlado con placebo de 18 meses de duración. En realidad estaba prevista una duración de 24 meses pero se interrumpió antes debido a los datos publicados sobre el riesgo de la THS a largo plazo. Se aleatorizaron 180 mujeres posmenopáusicas con baja DMO en tratamiento con THS con estrógenos de edades comprendidas entre 58 y 70 años. Todas las mujeres tomaron suplementos de calcio y vitamina D. La PTH asociada a THS aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar a los 12 meses, comparado con THS únicamente (7,1% comparado con 1,1%, $p < 0,001$).

Aunque no se puedan hacer comparaciones formales, parece que el efecto de la PTH en la DMO lumbar es menor que el efecto de otros medicamentos que tienen un mecanismo de acción similar³.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,3}

Los datos de reacciones adversas (RAM) se basan en dos estudios comparativos con placebo, TOP⁴ y un ensayo en fase II² en 2.642 mujeres con osteoporosis posmenopáusicas de las cuales 1.341 recibieron hormona paratiroidea. En el 71,4% de las pacientes tratadas con hormona paratiroidea se notificó al menos una reacción adversa relacionada con el tratamiento (44,3% con placebo).

La hipercalcemia y/o hipercalciuria reflejan la actividad farmacodinámica conocida de la hormona paratiroidea en el aparato digestivo, riñón y hueso. Se notificó hipercalcemia en el 25,3% e hipercalciuria en el 39,3% de las pacientes tratadas con la hormona paratiroidea. La hipercalcemia fue transitoria y se detectó más frecuentemente en los primeros 3 meses de tratamiento. La otra RAM notificada muy frecuentemente fue náuseas. Un 13,5% de las pacientes del grupo tratado con hormona paratiroidea presentaron náuseas.

Casi un 35% de las pacientes tratadas con PTH requirieron una reducción de la dosis de ésta y en casi un 60% tuvo que ser interrumpido el suplemento de calcio.

En un estudio extenso se detectaron anticuerpos frente a la hormona paratiroidea en el 3% de las mujeres tratadas con PTH, comparado con el 0,2% en las tratadas con placebo, aunque en las mujeres con título positivo no se observaron pruebas de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas ni efectos sobre la DMO o sobre el calcio sérico.

A continuación se enumeran las RAM donde la incidencia es al menos 0,5% superior en el grupo tratado con PTH comparado con el tratado con placebo

Muy frecuentes: >10%: Hipercalcemia 25,3%, náuseas 13,5%, hipercalciuria 39,3%

Frecuentes entre el 1-10%: Aumento de los niveles de calcio en sangre 3,1%, Cefalea 9,3%, Mareos 3,9%, Palpitaciones 1,0%, Vómitos 2,5%, estreñimiento 1,8%, dispepsia 1,3%, diarrea 1,0%, calambres musculares 1,1%, dolor en extremidades 1,1%, dolor de espalda 1,0%, aumento del ratio calcio/creatinina en orina 2,9%, aumento del calcio en orina 2,2%, eritema en la zona de la inyección 2,6%, disnea 1,8%, astenia 1,2%.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a la hormona paratiroidea o a alguno de los excipientes (metacresol)
- Pacientes que han recibido previamente radioterapia ósea.
- Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones en el metabolismo del fósforo-calcio.
- Osteopatías metabólicas diferentes a la osteoporosis primaria (incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget ósea).
- Pacientes con elevaciones no explicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia hepática severa.

Precauciones especiales de empleo ¹

En las pacientes que han iniciado el tratamiento se controlará la concentración de calcio urinario y/o sérico en los meses 1, 3 y 6. No se recomienda el seguimiento después de 6 meses en las pacientes en las que el calcio sérico total esté dentro de los límites normales a los 6 meses. Las concentraciones de calcio sérico alcanzan un máximo entre 6 y 8 horas después de la dosis y normalmente vuelven al estado basal en 20 a 24 horas después de cada una de las administraciones de hormona paratiroidea. Por lo tanto, en caso de que se obtengan muestras de sangre de una paciente para controlar las concentraciones de calcio, deberá hacerse al menos 20 horas después de la inyección más reciente.

En las pacientes con calcio sérico elevado de forma persistente, se evaluará la presencia de enfermedades subyacentes (por ejemplo, hiperparatiroidismo). Si no se descubre ninguna enfermedad subyacente, se seguirán los siguientes procedimientos:

- retirar el complemento de calcio y vitamina D.
- cambiar la frecuencia de la administración de PTH a 100 microgramos en días alternos.
- si continúan las concentraciones elevadas, se suspenderá el tratamiento con PTH y se controlará a la paciente hasta que los valores anómalos vuelvan a estar dentro del intervalo normal.

Se utilizará con precaución en pacientes con urolitiasis previa o activa.

Se tendrá precaución en pacientes tratados con glucósidos cardíacos.

Los estudios en ratas indican una mayor incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de dosis que produjeron exposiciones sistémicas 27 veces superiores a las observadas en seres humanos con la dosis de 100 microgramos. Hasta que se disponga de más datos clínicos no se superará el tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaración de creatinina 30-80ml/min). Sin embargo, no se ha estudiado en casos de insuficiencia renal grave.
- **Insuficiencia hepática:** No es necesario un ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática leve o moderada. No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis en función de la edad.

Interacciones¹

Del mecanismo de acción conocido se deduce que la asociación de hormona paratiroidea con glucósidos cardíacos puede predisponer a las pacientes a toxicidad por digitálicos en caso de que aparezca hipercalcemia.

La hormona paratiroidea no se metaboliza por las enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan los fármacos, y no las inhibe (por ejemplo, isoenzima citocromo P450). Además, no se une a las proteínas y tiene un bajo volumen de distribución.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los fármacos que tienen indicación en osteoporosis posmenopáusica son bisfosfonatos, raloxifeno, calcitonina, ranelato de estroncio y teriparatida. La PTH (1-84) se ha autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. El riesgo de fracturas por osteoporosis viene determinado por numerosos factores independientes además de una baja DMO: la edad, fracturas previas, historia familiar de fracturas, bajo índice de masa corporal, alto

recambio óseo, sedentarismo y predisposición a caídas. También juegan un papel importante factores genéticos y nutricionales⁷.

Los fármacos arriba mencionados han demostrado disminuir la incidencia de fracturas vertebrales. Alendronato y risedronato han demostrado reducir también las fracturas de cadera.

La eficacia clínica se soporta en un ECA controlado con placebo (TOP⁴) con una extensión abierta (OLES) de 24 meses de duración en total y en dos ECA con control activo (PaTH y POWER), este último no publicado.

El TOP es el único ECA que mide fracturas como variable principal, el resto miden variación en la DMO. En él se demostró disminución de fracturas vertebrales pero no de cadera que son las que están más relacionadas con un aumento de la mortalidad. La duración de este ensayo fue de 18 meses, aunque tuvo una extensión abierta hasta 24 meses. La EMEA aconseja que los ensayos tengan una duración de al menos 2 años⁷.

En los resultados del PaTH se observa una disminución en la DMO al retirar la PTH en las pacientes en que no se continúa el tratamiento con ALN. De todas formas hacen falta estudios a más largo plazo y en los que se mida incidencia de fracturas para determinar si los fármacos antirresortivos pueden utilizarse en combinación con la PTH y de qué forma.

La DMO por sí sola tiene un limitado valor predictivo del riesgo de fracturas, que además disminuye a medida que aumenta la edad⁷.

Hacen falta ensayos que comparen la eficacia de PTH frente a bisfosfonatos en la reducción de fracturas incluyendo las de cadera.

Hay poca información en pacientes con menos de 5 años de menopausia y menores de 55 años.

Respecto a la seguridad, la PTH ha sido bien tolerada en todos los ECA, muchos pacientes presentaron hipercalcemia, hipercalcemia y náuseas comparados con los otros tratamientos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA, considerando los datos de seguridad cree necesarias actividades de farmacovigilancia adicionales a las rutinarias para investigar los casos de hipercalcemia, hipercalcemia, histomorfometría ósea y casos de fracturas de muñecas y otras fracturas no axiales.

Debido a que los estudios en ratas indican una mayor incidencia dosis dependiente de osteosarcoma con la administración a largo plazo de PTH, y los datos de ECA apoyan el tratamiento durante un máximo de 24 meses, tal como se dice en la ficha técnica, hasta que no se disponga de más datos clínicos no se superará ese tiempo de tratamiento.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

1. ¿ES EL COMPARADOR ADECUADO?

Comentarios

- Solo se han publicado estudios frente a placebo, los comparadores de referencia serían alendronato y risedronato.

2. EFICACIA

Comentarios

- Eficacia: No valorable. No se dispone de datos publicados de eficacia que comparen de forma directa PTH frente a los comparadores de referencia.

3. SEGURIDAD

Comentarios

Seguridad: Mediante comparaciones indirectas, mayor riesgo de aparición de efectos adversos y tratamiento limitado a 24 meses.

4. PAUTA

Comentarios

- Pauta: administración inyectable frente a oral.

5. COSTE

Comentarios

- Coste: mayor.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste /año (€)
Hormona Paratiroidea (PTH)	PREOTACT® 100mcg/71,4 mcl 2 cartuchos de 14 dosis	399,13	100 mcg /día	5.203
Alendronato	ÁCIDO ALENDRÓNICO 10 mg 28 comprimidos EFG FOSAMAX 10 mg 28 comprimidos ÁCIDO ALENDRÓNICO SEMANAL 70 mg 4 comprimidos EFG FOSAMAX SEMANAL 70 mg 4 comprimidos	24.68*	10 mg/día 70 mg/semana	321,72
Risedronato	ACREL® 5mg 28 comprimidos recubiertos ACTONEL® 5mg 28 comprimidos recubiertos	38,53	5 mg/día	502
	ACREL® SEMANAL 35MG 4 comprimidos ACTONEL® SEMANAL 35MG 4 comprimidos	40,20 38,53	35 mg/día	524
Teriparatida	FORSTEO® 20mcg/80mcl pluma recargada 3ml	399,13	20 mcg/día	5.203

Fuente: Nomenclator digitalis diciembre 2006 * Precio de referencia

CONCLUSIONES

- La hormona paratiroidea humana recombinante PTH (1-84) tiene aprobada la indicación de tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.
- En un ensayo frente a placebo (TOP) de 18 meses de duración PTH demostró disminución de fracturas vertebrales, pero no de cadera. El mayor beneficio se obtuvo en las pacientes con fracturas previas o T<-3.
- Hacen falta ensayos que comparen la eficacia de PTH frente a bisfosfonatos en la reducción de fracturas incluyendo las de cadera.
- Hacen falta estudios a más largo plazo y en los que se mida incidencia de fracturas para valorar el uso combinado y/o secuencial de los fármacos antirresortivos y la PTH.
- Es de administración subcutánea y requiere un control de los niveles de calcio urinario y/o sérico en los meses 1,3 y 6.
- Los datos de ensayos clínicos apoyan el tratamiento durante un máximo de 24 meses: hasta que no se disponga de más datos clínicos y de seguridad no se superará ese tiempo.

FRASE RESUMEN:

Continuar utilizando los bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.

CALIFICACIÓN

No valorable: información insuficiente

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica: Preotact[®]. Laboratorio Nycomed Danmark ApS. [actualizado abril 2006; citado enero 2007]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/preotact/preotact.htm>
2. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5212-20.
3. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Preotact[®]. Scientific Discussion. [actualizado marzo 2006; citado enero 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/preotact/PreotactEparScientificDen.pdf>
4. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 326-39.
5. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
6. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:555-65.
7. EMEA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. [actualizado noviembre 2006; citado enero 2007]. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055295en.pdf

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref 2 Hodsman et al 2003 Estudio dosis-respuesta	ECA en fase II, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Duración: 12 meses <u>Objetivo:</u> evaluar la eficacia y seguridad de 3 dosis de PTH (50,75,100mcg) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.	N= 217 Edad: 50-75 años <u>Criterios de inclusión:</u> mujeres menopáusicas desde al menos 5 años y con una $T_{\leq} - 2,5$ en columna lumbar <u>Criterios de exclusión:</u> - Mujeres que habían tenido alteraciones homeostáticas y anomalías vertebrales. - Mujeres que habían recibido estrógenos en los 6 meses previos al estudio. - Mujeres que habían recibido tratamientos con fármacos que alteran el metabolismo óseo Grupos: - Placebo (n=55) - PTH 50 mcg/día (n=52) - PTH 75 mcg/día (n=55) - PTH 100 mcg/día (n=55) Todos los grupos tomaban 1000-1500mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día	<u>Variable principal:</u> Variación de la DMO en columna lumbar (L1-L4) a los 12 meses de tratamiento. También se midió a los 6 meses. <u>Otros resultados:</u> Variación de la DMO en la cadera. Contenido mineral óseo (BMC) en columna y cadera. Efectos adversos.	<u>Eficacia</u> Análisis por intención de tratar modificado DMO en columna lumbar respecto a la situación basal. - A los 12 meses: Placebo 0.9% n.s PTH 50 mcg 3% p<0,05 PTH 75 mcg 5.1% p<0,05 PTH 100 mcg 7.8% p<0,05 Las diferencias entre cada una de las dosis y el placebo fueron todas significativas y la diferencia entre la dosis de 75mcg y 100mcg también fue significativa <u>Seguridad</u> Hubo incidencia de hipercalcemia transitoria, pero solo un paciente del grupo de PTH 100mcg abandonó por hipercalcemia mantenida - Hubo 31 pacientes que abandonaron el estudio (14%), aunque menos de la mitad (12) fueron por efectos adversos. <ul style="list-style-type: none"> • Irritación local (3 pacientes) • Rash (2 pacientes) • Hipercalcemia (1 paciente) • Aumento de la fosfatasa alcalina (1 paciente) El efecto adverso más común fue la reacción en el lugar de inyección (134 pacientes).	La EMEA aconseja que los ensayos tengan una duración de al menos 2 años ⁷ . Las diferencias en DMO en cadera y cuello femoral fueron pequeñas e inconsistentes a lo largo del estudio.	3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada:0 -Ciego apropiado:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref 4</p> <p>ESTUDIO TOP</p> <p>Greenspan SL, et al. Ann Intern Med. 2007; 146(5): 326-39</p> <p>Financiado por NPS Pharmaceuticals</p>	<p>ECA fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 18 meses*</p> <p>Objetivo: Comparar los efectos de la PTH o placebo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales torácicas y lumbares y/o el empeoramiento de fracturas previas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis</p> <p>*El estudio estaba planteado para una duración de 36 meses, pero debido a la aparición de osteosarcomas en ratas en los estudios con teriparatida, se redujo 18 meses y se siguió con una extensión abierta del estudio hasta completar 24 meses de tratamiento (estudio OLES.)</p>	<p>N postrandomización: 2.679</p> <p>N (ITT al menos 1 dosis)= 2.532</p> <p><u>Criterios inclusión:</u></p> <p>Mujeres ≥ 45 años con menopausia desde hace al menos 1 año.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de 45 a 54 años: <ul style="list-style-type: none"> • con DMO $T \leq -3$ • con DMO $T \leq -2,5$ y al menos con una fractura vertebral previa. ó - Mujeres ≥ 55 años con DMO en columna, cuello femoral o cadera con una $T \leq -2,5$ o $T \leq -2$ y una fractura previa. <p><u>Criterios de exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - toma previa de bisfosfonatos durante más de 12 meses, ó durante más de 90 días en los 12 meses anteriores. - toma previa de análogos de PTH, fluoruros o estroncio - nefrolitiasis o enfermedad renal y hepática con manifestaciones clínicas. <p><u>Grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Placebo (n=1.246) -PTH 100 mcg/día subcutánea (n=1.286) <p>Población análisis por protocolo: n=1.870</p> <p>Todos los grupos tomaban 700 mg de calcio y 400UI de vitamina D.</p>	<p><u>Variable principal :</u></p> <p>% de pacientes con nuevas fracturas vertebrales y/o empeoramiento de fracturas previas</p> <p><u>Variabes secundarias</u></p> <p>Entre otras, incidencia de fracturas vertebrales a los 12 meses, incidencia de fracturas clínicas no vertebrales, cambios en DMO y efectos en la estructura ósea</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>El porcentaje de mujeres que experimentaron efectos adversos fue comparable en ambos grupos.</p>	<p>Resultados a los 18 meses*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo= 42/1246 (3,37%) - PTH = 18/1286 (1,40%) - RAR= -2,0 IC95% [-3,2 a -0,8] RR= 0,42 IC95% [0,24 a 0,72] NNT= 51 IC95% [32 a 129] <p>*A los 12 meses los resultados no fueron significativos: RR= 0,72 IC95% (0,38 a 1,33)</p> <p>Incidencia de nuevas fracturas vertebrales **</p> <p><u>Mujeres sin fracturas previas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo= 21/1011 (2,1%) - PTH= 7/1050 (0,7%) RAR= -1,4 IC95% [-2,4 a -0,8] RR= 0,32 IC95% [0,14 a 0,75] NNT= 71 IC95% [42 a 248] <p><u>Mujeres con fracturas previas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo= 21/235 (8,9%) - PTH= 10/236 (4,2%) RAR= -4,7 IC95% [-9,2 a -0,2] RR= 0,47 IC95% [0,22 a 0,98] NNT= 22 IC95% [11 a 422] <p>** La reducción absoluta del riesgo más relevante se vio en mujeres de alto riesgo (con fracturas previas o $T < -3$.)</p> <p>Incidencia de fracturas clínicas no vertebrales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo= 5,86% (72/1246) - PTH = 5,52% (72/1286) RAR= -0,2 IC95%[-2,0 a 1,6] p=0,85 RR= 0,97 IC95% [0,71 a 1,33] <p>DMO= en columna lumbar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo =-0,3% - PTH= incremento de 6,5% p<0,001 <p>Se observaron incrementos significativos en cadera, cuello del fémur y trocánter</p> <p>Aproximadamente el 9% y el 2% del grupo de PTH y placebo respectivamente abandonaron por dolor de cabeza, discinesia, náuseas o vómitos, o como resultado de la elevación de calcio sérico o en orina.</p> <p>El 16% y el 12% de los sujetos del grupo de PTH y placebo respectivamente abandonaron por algún efecto adverso.</p>	<p>Análisis por intención de tratar modificado. Se analizaron los datos de las mujeres que al menos habían recibido 1 dosis.</p> <p>Es el único ensayo con PTH (1-84) que mide la incidencia de fracturas como variable principal, aunque esto no supone cumplir con las recomendaciones de la EMEA ⁷ que dice que la variable principal debe basarse en la ocurrencia de fracturas y no en el empeoramiento de previas. Aunque en este caso la contribución de las que solo son empeoramiento es de solo 1 caso.</p> <p>La duración según la EMEA debe de ser 24 meses, los resultados a los 12 meses deben ser considerados como una variable secundaria</p> <p>El efecto en DMO fue menor del esperado con respecto a otros fármacos utilizados en la misma indicación.</p> <p>La eficacia en términos de reducción de fracturas y de aumento de DMO fue menor en las pacientes que se inyectaron el fármaco en el muslo comparado con las que lo hicieron en el abdomen, por lo que se ha recomendado la administración solo en el abdomen.</p> <p>El 19% de las mujeres en ambos grupos tenían una fractura vertebral sin consolidar en el periodo basal.</p> <p>Abandonos en el grupo: - PTH: 35,0% - Placebo: 29,6% <i>p= 0,00072 (sin ajustar)</i></p> <p>Las mujeres con menos de 5 años de menopausia entre 45-54 años están infrarrepresentadas (2-3%).</p> <p>Las diferencias entre la población ITT y la de PP son mayoritariamente debidas al mal cumplimiento (<75% dosis).</p> <p>Se elaboró un protocolo de manejo en caso de obtener niveles elevados de calcio</p> <p>En el cálculo del tamaño de muestra se preveían unas pérdidas del 20% y al final resultaron del 35,8% en placebo y el 29,6% en el grupo PTH</p> <p>No se midieron los niveles basales de la PTH sérica ni de vitamina D.</p>	<p>4 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada:1 -Ciego apropiado: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>ESTUDIO OLES³</p> <p>(no publicado)</p> <p>Datos de (EPAR). Preotact. Scientific discussion</p>	<p>Extensión abierta del TOP</p> <p>Duración: (TOP+OLES) máximo 24 meses.</p> <p><u>Objetivo principal:</u> evaluar la seguridad del tratamiento continuado con PTH hasta un máximo de 24 meses en mujeres postmenopausicas con osteoporosis</p>	<p>N= 1681*</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> mujeres que habían concluido o interrumpido antes de tiempo el estudio</p> <p><u>2 grupos:</u> - Placebo/PTH 100 mcg/día (n=900) - PTH 100mcg/PTH 100 mcg/día (n =781)</p> <p>* Mujeres a las que se les administró al menos una dosis. Esta población fue la que se consideró para los datos de seguridad</p>	<p><u>Variable principal:</u> Variación de la DMO en columna lumbar (L1-L4) respecto a la situación basal.</p> <p>*Los datos corresponden a la combinación de 24 meses de tratamiento en los dos estudios (TOP+OLES). La situación basal para el grupo placebo/PTH fue la del inicio del estudio OLES y para el grupo PTH/PTH la del inicio del estudio TOP.</p>	<p>En los pacientes tratados con PTH</p> <p>Aumento en columna lumbar: 6,8% Aumento en cuello del fémur: 2,2%</p>	<p>En la discusión científica del EPAR en las conclusiones afirman que al tratarse de un estudio abierto, extensión del TOP no pueden obtenerse de él datos de eficacia válidos y las conclusiones derivadas de estos datos deben considerarse solamente como de apoyo.</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>ESTUDIO POWER³</p> <p>Ensayo no publicado</p> <p>Datos de (EPAR). Preotact. Scientific discussion</p>	<p>ECA en fase III, doble ciego, multicéntrico paralelo controlado con placebo.</p> <p>Duración: 18 meses</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de la combinación THS+PTH respecto a la monoterapia con THS en el aumento de la DMO en columna vertebral en mujeres posmenopáusicas con DMO baja y la persistencia del efecto después de la interrupción de la PTH.</p>	<p>N= 180</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> mujeres posmenopáusicas con baja DMO en tratamiento con THS con estrógenos.</p> <p><u>grupos:</u></p> <p>-THS + placebo (n =90)</p> <p>-THS + PTH 100mcg (n =90)</p> <p>Todas las mujeres tomaron suplementos de calcio y vitamina D3.</p>	<p><u>Resultados principales:</u></p> <p>Variación de la DMO en columna lumbar a los 12 meses</p>	<p>Eficacia</p> <p>Resultados:</p> <p>- THS+ PTH 7,1%</p> <p>- THS+ placebo 1,1%</p> <p>(p< 0.001)</p>	<p>Se había previsto una duración de 24 meses pero se interrumpió a los 18 como consecuencia de los datos publicados sobre el riesgo de la THS a largo plazo, debido a que la mayoría de las mujeres abandonaron la THS</p> <p>La EMEA recomienda que la variable principal sea el número de pacientes con nuevas fracturas, y no la DMO sola.</p>	<p>2 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 0</p> <p>-Aleat apropiada: 0</p> <p>-Ciego apropiado:0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref 5,6</p> <p>Black et al. 2003 ESTUDIO PaTH</p> <p>Estudio promovido por el NIH</p> <p>Financiado en parte por Merck</p>	<p>ECA, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 2 años (1 año + 1 año)</p> <p><u>Objetivo principal:</u> Comparar la eficacia del tratamiento con PTH en monoterapia o en combinación con alendronato (ALN) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica</p>	<p>N= 238</p> <p>Edad: 55-85 años</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Mujeres posmenopáusicas con un $T_{\leq} -2,5$ o con una $T_{\leq} -2$ y al menos un factor de riesgo adicional de fractura (edad >65 años, historia de fractura vertebral o no vertebral postmenopausica, historia materna de fracturas de cadera)</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Haber tomado bifosfonatos durante más de 12 meses o durante más de 4 meses durante el año anterior al ensayo o tener enfermedades o tomar cualquier fármaco que afectara al metabolismo óseo</p> <p><u>Grupos:</u> <u>Primer año:</u> -PTH 100 mcg/día+placebo (n=119) -ALN 10mg/día+placebo (n=60) -PTH 100mcg/día+ALN 10 mcg/día (n=59)</p> <p><u>Segundo año</u> -PTH 100 mcg/día + placebo 2ºaño → placebo (n=60)</p> <p>-PTH 100 mcg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg/día (n=59)</p> <p>- ALN 10 mg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg día (n=60)</p> <p>- PTH 100mcg/día + ALN10 mg/día 2ºaño → ALN 10mg/día (n=59)</p> <p>Todas recibían 500mg de calcio y un multivitamínico que contenía 400-500UI de Vit D</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u> Variación de DMO en columna lumbar y vertebral a los 24 meses respecto al valor basal.</p> <p><u>Variable secundaria:</u> Variación de DMO en columna lumbar y vertebral al mes 12 respecto al valor basal. Calidad del hueso, marcadores bioquímicos de recambio óseo.</p> <p><u>Seguridad</u> Calcemia en ayunas a los 1,3 y 12 meses Aparición de efectos adversos</p>	<p>A los 12 meses: PTH 6.3% (V) 0.3% (C) n.s (V)^a ALN 4.6% (V) 2.8% (C) 0,02(C)^b PTH+ALN 6.1% (V) 1.9% (C)</p> <p>a: no significativo cuando la terapia combinada fue comparada con la monoterapia b: significativo cuando la combinación fue comparada con el grupo de PTH, pero no significativo cuando la combinación se comparó con el grupo del alendronato.</p> <p>A los 24 meses: PTH 2ºaño → Placebo 4%(V) ** 0%(C)⁺ *p<0,05 cuando se compara con el grupo PTH y luego ALN +p<0,05 cuando se compara con el grupo de terapia combinada y luego ALN PTH 2ºaño → ALN 12%(V)** 4%(C)^{***} **Diferencia con el grupo PTH y luego placebo: 4% IC95[5,6 a 10,3] p<0,001 cuando se compara con los otros tres grupos ***p<0,001 cuando se compara con el grupo de PTH y luego placebo.</p> <p>ALN 2ºaño → ALN 8%(V) 3%(C)</p> <p>PTH+ALN 2ºaño → ALN 8%⁺⁺(V) 3%(C) ++p=0,002 respecto al grupo PTH y luego placebo. ++p<0,001 respecto al grupo PTH y luego ALN</p> <p><u>En columna lumbar</u> a los 24 meses todos los incrementos fueron significativos p<0,001 respecto a la situación basal</p> <p><u>En cadera</u> a los 24 meses todos los incrementos fueron significativos p<0,001 respecto a la situación basal excepto el grupo tratado con PTH y el segundo año con placebo.</p> <p>Efectos sobre la estructura ósea La DMO trabecular volumétrica en la columna lumbar aumentó en 31%^a, 14%^b, 11%^b y 6%^b (PTH seguido de ALN,</p>	<p>Análisis por intención de tratar. 15% de abandonos en el grupo al que se le daba placebo el segundo año</p> <p>Basándose en los resultados de este estudio, en la ficha técnica se advierte de la posibilidad de tratar a las pacientes con un bisfosfonato para aumentar la DMO.</p> <p>En el periodo basal, el 47% de las mujeres habían sufrido al menos una fractura después de la menopausia.</p> <p>En caso de presentarse elevación del calcio en suero o en orina se aplicaba un algoritmo (retirar suplementos de calcio o disminuir o retirar la PTH) dependiendo de los valores de calcemia y calciuria.</p> <p>No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la incidencia de nuevas fracturas.</p> <p>No hubo diferencias en cuanto a la aparición de efectos adversos entre PTH-placebo y PTH-ALN.</p> <p>Durante el primer año, 226 mujeres (95%) reportan al menos 1 efecto adverso, y 20 (8,4%) 1 efecto adverso serio. No hay diferencias entre los grupos.</p>	<p>2 puntos</p> <p>- Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat apropiada:0 -Ciego apropiado:0</p>

				<p>PTH seguido de placebo, PTH+ ALN seguido de ALN y ALN los dos años respectivamente).</p> <p>La DMO trabecular volumétrica en la cadera total aumentó en el 13%,4%^b,11% y 4%^b respectivamente, en los 4 grupos.</p> <p>a:significativo respecto al grupo terapia combinada y luego ALN b:significativo respecto al grupo PTH y luego ALN</p> <p><u>Durante el 1er año:</u> Hubo un incremento significativo en las concentraciones séricas de calcio en el grupo PTH y en el del combinado, pero no en el grupo de ALN</p> <p>Tres mujeres presentaron gota, una en el grupo PTH y dos en el tratamiento combinado.</p> <p><u>Durante el segundo año:</u> No hubo diferencias significativas en la aparición de efectos adversos</p>		
--	--	--	--	--	--	--

V:vertebra C: cadera