

05/2007

Hormona paratiroidea humana recombinante (Preotact®)

Numerosos interrogantes sin responder sobre su eficacia y seguridad

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

La hormona paratiroidea humana recombinante (rPTH) tiene aprobada la indicación de tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.

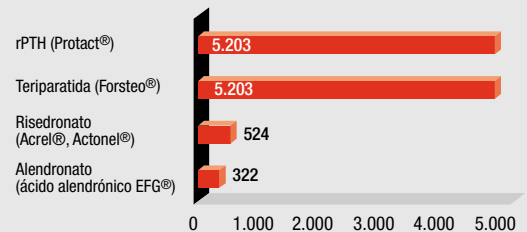
La rPTH no ha demostrado una reducción estadísticamente significativa ni en la incidencia de fracturas de cadera ni en fracturas no vertebrales. En un único ensayo, disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas, cuya magnitud y significación estadística no es concluyente.

Se administra por vía subcutánea en el abdomen y se deben realizar determinaciones del 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, no se debe superar este tiempo.

No se disponen de ensayos comparativos frente a otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

Coste anual del tratamiento (en euros)



Indicaciones terapéuticas¹

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 acción y farmacocinética¹

La hormona paratiroidea humana rPTH (1-84) recombinante es idéntica al polipéptido de 84 aminoácidos natural intacto. La PTH estimula la formación de hueso por medio de efectos directos e indirectos.

Tras la administración subcutánea en el abdomen se alcanzan las concentraciones máximas en plasma entre 1 y 2 horas. La semivida es de 1,5 horas con una biodisponibilidad absoluta del 55%. Se metaboliza principalmente en el hígado y en menor medida en el riñón.

Forma de administración¹

La dosis recomendada es de 100 mcg administrados una vez al día por vía subcutánea sólo en el abdomen. Los datos apoyan el tratamiento continuo con rPTH durante un máximo de 24 meses. Las pacientes recibirán suplemento de calcio y vitamina D en caso de que el aporte de la dieta sea insuficiente.

Eficacia clínica

La eficacia clínica de la rPTH se ha evaluado a través de un estudio en fase III controlado con placebo (TOP)^{2,3} con una extensión abierta (estudio OLES²) y un ensayo en fase III con control activo (PaTH)^{4,5}. De ellos, tan sólo el ensayo TOP evaluó como variable principal la incidencia de fracturas tal y como recomienda la EMEA⁶. El PaTH midió el incremento de DMO, lo que aporta poca información sobre la eficacia clínica^{2,6}. En los dos ensayos las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

El estudio TOP es un ensayo en fase III doble ciego, paralelo, controlado con placebo. La variable principal fue el por-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

centaje 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), los datos de esta extensión, tal y como afirma la EMEA², no son válidos para evaluar la eficacia.

Se aleatorizaron 2.679 mujeres a recibir una inyección subcutánea de 100 mcg/día de rPTH o placebo. 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 rPTH y sólo una paciente de este último grupo sufrió un empeoramiento de una fractura vertebral previa. El número de abandonos fue de 831. Si se asume que los pacientes que abandonaron no hubieran sufrido ninguna fractura, el riesgo relativo (RR) es del 0,39 (IC 95% 0,22 - 0,69). Si se considera que hubieran tenido tantas fracturas como la media del ensayo, el RR es 0,60 (IC 95% 0,36 - 1,00), y si la incidencia de fracturas hubiera sido igual que en el grupo placebo, el RR es 0,62 (IC 95% 0,37 - 1,04). El mayor beneficio se vio en mujeres de alto riesgo de fractura (con fracturas previas o T<-3).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de fracturas clínicas no vertebrales: 5,6 % con rPTH frente a 5,8% con placebo RR = 0,97 (IC95% 0,71 - 1,33).

La eficacia 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 sólo en el abdomen.

El ensayo PaTH^{4,5} midió la variación media de la DMO en columna lumbar respecto al valor basal en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Durante el primer año⁴ se comparó la rPTH en monoterapia (100 mcg/día) o en combinación con alendronato (10 mg/día) frente al tratamiento con alendronato (10 mg/día) en monoterapia. En todos los grupos se incrementó la DMO en comparación con los valores basales y no se evidenció que exista sinergia entre el alendronato y la rPTH en el incremento de la DMO. A los doce meses⁵ se suspendió la rPTH y estos pacientes se realeatorizaron para recibir placebo o alendronato (10 mg/día). Durante este segundo año, en los pacientes que recibieron placebo disminuyó su DMO, a diferencia de los pacientes tratados con alendronato en los que se observó un incremento.

No se conoce cuál es la eficacia de este tratamiento secuencial en la disminu-

ción de la incidencia de nuevas fracturas, por lo que hacen falta estudios a más largo plazo y en los que se mida incidencia de fracturas para determinar si los fármacos antiresortivos pueden utilizarse en combinación con la rPTH y de qué forma.

Reacciones adversas^{1,2}

Las principales RAM fueron, la hipercalcemia en el 25,3% e hipercalcemia en el 39,3% de las pacientes. Casi un 35% de las mujeres requirieron una reducción de la dosis y en casi un 60% tuvo que ser interrumpido el suplemento de calcio.

Otras RAM frecuentes (1%-10%) fueron: náuseas, cefalea, mareos, aumento de los niveles de calcio en sangre, aumento del ratio calcio/creatinina en orina, eritema en la zona de la inyección, vómitos, aumento del calcio en orina, estreñimiento, disnea, dispepsia, astenia, calambres musculares, dolor en extremidades, dolor de espalda, diarrea y palpitaciones.

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

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 y/o hepática grave.

Precauciones de empleo¹

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 muestras de sangre para determinar la calcemia, deberán 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 subyacen-

tes (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 rPTH a 100 microgramos en días alternos y, si continúan las concentraciones elevadas, se suspenderá el tratamiento con rPTH 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 y en pacientes tratados con glucósidos cardíacos por la posible toxicidad por digitálicos en caso de hipercalcemia.

Los estudios en ratas indican una mayor incidencia de osteosarcoma. Hasta que se disponga de más datos clínicos no se superará el tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses.

Lugar en la terapéutica

La rPTH es un fármaco indicado en osteoporosis posmenopáusica de administración subcutánea diaria que no ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas de cadera. La disminución de las fracturas vertebrales depende de cuáles sean las consideraciones que se realicen sobre la posible incidencia de fracturas en los numerosos abandonos. No se dispone de ensayos que comparen la eficacia de rPTH frente a otros tratamientos en la reducción de fracturas, incluyendo las de cadera. Tampoco se conoce cuál es la eficacia del tratamiento secuencial con otros fármacos antiresortivos en la disminución de la incidencia de nuevas fracturas, por lo que hacen falta estudios a más largo plazo y en los que se mida incidencia de fractura.

Respecto a la seguridad de la rPTH, las RAM más frecuentes fueron hipercalcemia, hipercalcemia y náuseas. Por ello, se requiere un especial seguimiento a los 1, 3 y 6 meses de los niveles de calcio en sangre y orina. Los datos clínicos apoyan el tratamiento **durante un máximo de 24 meses**. Hasta que no se disponga de más datos clínicos, no debe superarse ese tiempo de tratamiento.

Presentación

Preotact® (Nycomed Danmark ApS) 100mcg/dosis, 2 cartuchos, 14 dosis. Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la rPTH, disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Gorriño, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal