

**INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS**

Principio activo	HORMONA PARATIROIDEA HUMANA RECOMBINANTE rPTH (1-84)
Nombre Comercial y presentaciones	Preotact® (Nycomed Danmark ApS) 100mcg/dosis 2 cartuchos 14 dosis
Subgrupo terapéutico	H05AA
Conservación	La solución reconstituida :entre 2°C y 8°C
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Abril 2006
Fecha de comercialización	Diciembre 2006
Fecha de evaluación	Diciembre 2006

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 ACCIÓN ¹

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ¹

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 pivotal en fase III controlado con placebo (TOP)^{2,3} con una extensión abierta (estudio OLES)² y un ensayo en fase III con control activo (Path)^{4,5}

El ensayo TOP es el único ensayo pivotal, ya que es el único en el que se evaluó como variable principal la incidencia de fracturas tal y como recomienda la EMEA⁶. El PaTH y el POWER solo midieron el incremento de DMO, lo que aporta poca información sobre la eficacia clínica².

El estudio principal es el TOP^{2,3} publicado como abstract. 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)²

Se aleatorizó un total de 2679 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, una paciente en el grupo PTH sufrió un empeoramiento de una fractura vertebral previa. Hubo 831 pacientes que abandonaron el ensayo, si se asume que 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 significativas en cuanto a la incidencia de fracturas clínicas no vertebrales, 5,52% con PTH frente a 5,86% con placebo RR = 0,94 IC95 [0,69 a 1,29]

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.

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 OLES²). Los resultados obtenidos aparecen en la tabla del anexo I, de todas formas, tal como afirma la EMEA² 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^{4,5} 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 posmenopáusicas, 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 $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ placebo (n=60).

grupo 1.2 : PTH 100 mcg/día + placebo $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ ALN 10 mg/día (n=59)

grupo 2: ALN 10 mg/día + placebo $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ ALN 10 mg/día (n=60)

grupo 3 [PTH 100mcg/día + ALN 10 mg/día] $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ 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 $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ Placebo 4%(V) 0%(C)

Grupo 1.2 PTH $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ ALN 12%(V) 4%(C)

Grupo 2. ALN $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ ALN 8%(V) 3%(C)

Grupo 3. PTH+ALN $\xrightarrow{2^{\circ}\text{año}}$ 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 grupos⁴.

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.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,2}

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).

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 RAMs 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 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 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 especiales ¹

- **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.

Interacciones ¹

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

La PTH 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 cual sean las consideraciones sobre la posible incidencia de fracturas que se realicen en los numerosos abandonos. No se dispone de ensayos que comparen la eficacia de PTH frente a otros tratamientos en la reducción de fracturas, incluyendo las de cadera. Tampoco se conoce cual 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 PTH, las RAM más frecuentes fueron hipercalcemia, hipercalcemia y náuseas. Por lo que requieren 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 se superará ese tiempo de tratamiento.

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

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	5203
Alendronato	ÁCIDO ALENDRÓNICO 10 mg 28 comprimidos EFG ÁCIDO ALENDRÓNICO SEMANAL 70 mg 4 comprimidos EFG	28,38 31,45	10 mg/día 70 mg/semana	370,04 410
Risedronato	ACREL® 5mg 28 comprimidos recubiertos ACTONEL® 5mg 28 comprimidos recubiertos ACREL® SEMANAL 35MG 4 comprimidos ACTONEL® SEMANAL 35MG 4 comprimidos	38,53 40,20 38,53	5mg/día 35mg/día	502 524
Teriparatida	FORSTEO® 20mcg/80mcl pluma recargada 3ml	399,13	20mcg/día	5203

Fuente: Nomenclator digitalis diciembre 2006

CONCLUSIONES

- La hormona paratiroidea humana recombinante (PTH) tiene aprobada la indicación de tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.
- La PTH 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.
- Es de administración 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 superara este tiempo.
- No se disponen de ensayos comparativos frente a otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

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 (0)

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. 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>
3. Ettinger MP, Greenspan SL, Marriott TB, Hanley DA, Zanchetta JR, Bone HG et al. PTH (1- 84) prevents first vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis: results from de TOP study [abstract]. Arthritis Rheum. 2004;50:4103.
4. 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.
5. 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.
6. 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)
<p>Ref 2,3</p> <p>Ettinger et al 2004 ESTUDIO TOP Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone (abstract)</p> <p>Datos de (EPAR). Preotact. Scientific discussion</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 N (ITT al menos 1 dosis)= 2.532</p> <p><u>Criterios inclusión:</u> Mujeres ≥ 45 años con menopausia desde hace al menos 1 año. - 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> <p><u>Grupos:</u> -Placebo (n=1246) -PTH 100 mcg /día subcutánea (n=1286)</p> <p>Población análisis por protocolo: n=1870</p> <p>Todos los grupos tomaban 700 mg de calcio y 400UI de vitamina D.</p>	<p>Variable principal : % 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>Seguridad El porcentaje de mujeres que experimentaron efectos adversos fue comparable en ambos grupos.</p>	<p>Eficacia</p> <p>Incidencia de nuevas fracturas vertebrales **</p> <p>A los 18 meses.</p> <p>- Placebo: 42/1246 (3,37%) - PTH : 18 /1286 (1,40%)</p> <p>RR: 0,42 IC95 [0,24 a 0,72] RR 0,60 (IC 95% 0,36 – 1,00) RR es 0,62 (IC 95% 0,37 – 1,04)</p> <p>*A los 12 meses los resultados no fueron significativos: RR= 0,72 IC95 (0,38 1,33)</p> <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 Placebo: 5,86% PTH : 5,52%</p> <p>RR=0,94 IC95[0,69 a 1,29] DMO: en columna lumbar - Placebo :-0,3% - PTH: incremento de 6,5% p<0,001 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 , nauseas o vómitos o como resultado de la elevación de calcio sérico o en orina. 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 tratamiento modificado. Se analizaron los datos de las mujeres que al menos habían recibido 1 dosis.</p> <p>El RR de fracturas vertebrales varía según cuales sean las frecuencias de fracturas atribuidas a los 831 pacientes que abandonaron el tratamiento</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% - Placebo: 29,6%</p> <p>La mujeres con menos de 5 años de menopausia entre 45-54 años están infrarrepresentadas (2-3%)</p> <p>Se elaboró un protocolo de manejo en caso de obtener niveles elevados de calcio 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>3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada:0 -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>ESTUDIO OLES²</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)</p> <p>- 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)
Ref 4,5 Black et al. 2003 ESTUDIO PaTH Estudio promovido por el NIH Financiado en parte por Merck	ECA, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Duración: 2 años (1 año + 1 año) <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	N=238 Edad: 55-85 años <u>Criterios de inclusión:</u> Mujeres posmenopáusicas con un T _z ≤ -2,5 o con una T _z ≤ -2 y al menos un factor de riesgo adicional de fractura (edad >65 años, historia de fractura vertebral o no vertebral postmenopáusica, historia materna de fracturas de cadera) <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 Grupos: <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) Segundo año -PTH 100 mcg/día + placebo 2ºaño → placebo (n=60) -PTH 100 mcg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg/día (n=59) - ALN 10 mg/día + placebo 2ºaño → ALN 10 mg día (n=60) - PTH 100mcg/día + ALN10 mg/día 2ºaño → ALN 10mg/día (n=59)	Eficacia <u>Variable principal :</u> Variación de DMO en columna lumbar y vertebral a los 24 meses respecto al valor basal. <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. <u>Seguridad</u> Calcemia en ayunas a los 1,3 y 12 meses Aparición de efectos adversos	<u>A los 12 meses:</u> 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) 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. <u>A los 24 meses:</u> 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. ALN 2ºaño → ALN 8%(V) 3%(C) 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 <u>En columna lumbar</u> a los 24 meses todos los incrementos fueron significativos p<0,001 respecto a la situación basal	Análisis por intención de tratar. 15% de abandonos en el grupo al que se le daba placebo el segundo año Basándose en los resultados de este estudio, en la ficha técnica se advierte de la posibilidad de tratar a las pacientes con un bifosfonato para aumentar la DMO. En el periodo basal, el 47% de las mujeres habían sufrido al menos una fractura después de la menopausia. 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. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la incidencia de nuevas fracturas. No hubo diferencias en cuanto a la aparición de efectos adversos entre PTH-placebo y PTH-ALN. 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.	2 puntos - Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat apropiada:0 -Ciego apropiado:0

		<p>Todas recibían 500mg de calcio y un multivitamínico que contenía 400-500UI de Vit D</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, PTH seguido de placebo, PTH+ ALN seguido de ALN y ALN los dos años respectivamente). 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 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