

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de parathormona (Natpar®) en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico

IPT, 8/2019. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019[†]

El hipoparatiroidismo es una alteración caracterizada por deficiencia en la producción de hormona paratiroides o parathormona (PTH). Esta hormona es la principal responsable, junto con la vitamina D, de la homeostasis del calcio, ejerciendo su mecanismo vía directa sobre el hueso y el riñón y vía indirecta sobre el tracto gastrointestinal (1).

La principal etiología del hipoparatiroidismo es la cirugía a nivel del cuello, suponiendo el 75-80% de los casos. Se estima que el hipoparatiroidismo por esta causa se produce en el 0,5-6,6% de las tiroidectomías, aunque dependerá de la experiencia quirúrgica, la extensión de la lesión a nivel tiroideo y la causa de enfermedad tiroidea (2). Otras causas de hipoparatiroidismo son de origen autoinmune o por alteraciones genéticas (1,3).

Ante una secreción insuficiente de PTH se desarrolla hipocalcemia, y por lo tanto se estimula la resorción ósea y liberación de calcio. Paralelamente a nivel renal, la ausencia de PTH impide la conversión de calcidiol en calcitriol (forma activa de vitamina D), y por lo tanto se bloquea la reabsorción renal de calcio. Esto conlleva que se desarrolle hipercalemiuria. Además, a nivel renal la deficiencia en la secreción de PTH produce un aumento de la reabsorción tubular de fosfato (4).

La intensidad de la hipocalcemia determinará la sintomatología. De esta forma las manifestaciones agudas pueden ser de moderadas (entumecimiento y parestias de manos y pies, calambres musculares) a graves (laringoespasmos, convulsiones, tetania). Pueden aparecer síntomas menos específicos no neuromusculares (fatiga, hiperirritabilidad, ansiedad, depresión). Entre las manifestaciones cardíacas encontramos hipotensión, insuficiencia cardíaca, arritmias y prolongación del intervalo QT. La sintomatología relacionada con el hipoparatiroidismo crónico incluye alteraciones extrapiramidales por calcificación de ganglios de la base, cataratas o queratoconjuntivitis, alteraciones dentales y ectodérmicas como alopecia (5).

El objetivo del tratamiento del hipoparatiroidismo consiste en aliviar los síntomas, mantener la concentración de calcio sérico en los valores normales (8-8,5 mg/dl) y prevenir el desarrollo de cálculos renales y la afectación a nivel renal. Además, en pacientes con hipomagnesemia, ésta se deberá corregir primero (1).

El abordaje terapéutico del hipoparatiroidismo crónico se basa en la administración de calcio oral y vitamina D. Habitualmente, en pacientes con hipoparatiroidismo crónico estable se emplean dosis de 1-2 g de calcio elemental, principalmente en forma de carbonato. Existen disponibles distintas preparaciones de vitamina D que difieren en el inicio y en la duración de la acción. Así, calcidiol requiere de la acción de la PTH para la conversión renal en su forma activa, calcitriol. Además, calcitriol tiene un inicio de acción rápido (horas) y una semivida de aproximadamente 4-6 horas, por lo que es más usada.

También se dispone de alfacalcidol (como medicamento fuera de indicación), un análogo de vitamina D que se convierte a nivel hepático en la forma activa, con inicio de acción semivida también adecuados (1).

El principal efecto adverso de la administración de calcio y vitamina D en pacientes que los reciben a dosis altas lo constituye la hipercalemiuria y la hipercalemiuria, que puede provocar nefrolitiasis, nefrocalcinosis y fallo renal. Por lo tanto, la monitorización de calcio sérico y urinario, así como el ajuste de las dosis de calcio y vitamina D serán imprescindibles para el control de la posible afectación renal.

PARATHORMONA (NATPAR®) (6)

Natpar® (Parathormona) es un medicamento huérfano autorizado como tratamiento adyuvante del hipoparatiroidismo crónico en pacientes adultos que no pueden ser controlados adecuadamente sólo con el tratamiento estándar.

Han sido autorizadas cuatro presentaciones en forma de polvo para solución inyectable de 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg y 100 mcg, de administración subcutánea diaria.

La dosis recomendada vendrá determinada por los valores de calcio sérico. Paralelamente a la administración de Natpar se deberá controlar las dosis de vitamina D y de calcio.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada.

Farmacología (6)

Parathormona (PTH) se produce en *E. coli* mediante tecnología del DNA recombinante y es idéntica en secuencia de aminoácidos a la hormona paratiroidea humana (PTH) endógena.

La PTH es el principal regulador de la homeostasis del calcio plasmático ejerciendo su acción a través de los receptores ubicados en la superficie celular de huesos, riñones y tejido nervioso. Actúa aumentando la concentración sérica de calcio y reduciendo su excreción urinaria y reduciendo la concentración sérica de fosfato. Paralelamente la PTH estimula a nivel renal la conversión de la vitamina D a su forma activa (calcitriol), el cual facilita la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Poblaciones especiales

La eficacia y la seguridad de PTH no han sido establecidas en niños y adolescentes de edad <18 años. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave o en pacientes de edad avanzada. Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de sujetos de edad ≥65 años para determinar si la respuesta en éstos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

Eficacia (6,7)

Estudio pivotal

- Estudio REPLACE:

Estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración que evaluó la eficacia y seguridad de PTH en el tratamiento del hipoparatiroidismo en pacientes adultos.

Se incluyeron 124 pacientes con hipocalcemia documentada y valores de PTH séricos por debajo de los límites normales, dos veces en los últimos 12 meses.

El estudio se dividió en 3 periodos, un primer periodo de optimización (2-16 semanas) en el que se ajustaron las dosis de calcio oral y vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) hasta alcanzar el objetivo de calcio sérico (corregido por albúmina) de 2-2,25 mmol/L (8-9 mg/dl). Posteriormente, un periodo de tratamiento de 24

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018

semanas en el que los pacientes se aleatorizaron 2:1 al tratamiento con PTH 50 mcg/día o placebo y un último periodo de seguimiento de 4 semanas.

El periodo de tratamiento comenzó con 12 semanas de ajuste de dosis de PTH, en el que se podía aumentar a 75 mcg en la semana 2 y hasta un máximo de 100 mcg en la 4.

La duración media del hipoparatiroidismo fue de 11,6 años ($\pm 8,1$) y 14,6 años ($\pm 11,1$) para los grupos placebo y PTH, respectivamente. Al inicio del estudio el 72,5% y 67,9% de los pacientes recibían dosis de calcio ≤ 2.000 mg/día para los grupos placebo y PTH, respectivamente. El 62,5% de los pacientes en el grupo placebo y el 66,7% en el grupo PTH recibían dosis altas de análogo o metabolito de vitamina D ($>0,5$ mcg/día de calcitriol o >1 mcg/día de alfacalcidol).

La variable principal de eficacia fue una triple compuesta, considerando a un paciente respondedor cuando se cumplían los 3 siguientes criterios: una reducción de al menos el 50% de la dosis de calcio oral y del 50% de la dosis de vitamina D (activa o metabolito) y la normalización o mantenimiento del calcio sérico (corregido por albúmina), en relación al dato basal, tras 24 semanas de tratamiento.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron el cambio en la dosis de calcio administrada (%) en la semana 24 en relación al dato basal; % de pacientes que no requirió vitamina D (activa o metabolito) y redujo la dosis de calcio ≤ 500 mg/día en la semana 24; frecuencia de síntomas clínicos de hipocalcemia (parestesias, calambres musculares, tetania, temblores) entre las semanas 16 a la 24.

Se realizó un análisis por intención de tratar modificado, que incluyó todos los pacientes que al menos recibieron una dosis del fármaco y para los que se disponía de al menos un dato de eficacia.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio REPLACE

	PTH (50, 75, 100 mcg/día sc)	placebo
Nº pacientes	84	40
Número de respondedores* (%) (IC95%) 24 semanas de tratamiento	46 (54,8%) (43,5-65,7)	1 (2,5%) (0,1-13,2)
Diferencia tratamientos (%) (IC95%) valor p	52,3 (40,6-64,0) p <0,001	

* variable triple compuesta: al menos reducción del 50% de la dosis basal de calcio + al menos una reducción del 50% de la dosis basal de vitamina D (activa o metabolito) + mantenimiento o normalización del calcio sérico (corregido por albúmina) en relación al dato basal, tras 24 semanas de tratamiento.

La dosis de calcio se redujo un 51,8% ($\pm 45,7$) y aumentó un 2,4% ($\pm 38,4$) para los grupos PTH y placebo, respectivamente; un 41,7% de los pacientes en el grupo PTH y un 2,5% en los de placebo no requirieron suplemento con vitamina D y redujeron la dosis de calcio ≤ 500 mg/día; El 34,5% y 37,5% de los pacientes en el grupo PTH y placebo respectivamente experimentaron síntomas de hipocalcemia.

Estudios a largo plazo

- Estudio RACE:

Estudio de seguridad abierto, no comparado, de 1 año de duración en el que se incluyeron pacientes que previamente completaron el estudio REPLACE (24 semanas de tratamiento más 4 semanas adicionales de seguimiento) y los pacientes del estudio RELAY (8 semanas de tratamiento).

El objetivo secundario fue la eficacia. Se consideraron respondedores aquellos pacientes que en la semana 52, mes 24 y al final del tratamiento cumplieron las siguientes tres condiciones: redujeron $\geq 50\%$ de la dosis de calcio oral o una dosis ≤ 500 mg/día; redujeron $\geq 50\%$ de la dosis de calcitriol o una dosis $\leq 0,25$ mcg/día y alcanzaron la normalización o mantenimiento del calcio sérico (corregido por albúmina) sin superar el límite superior de normalidad.

Se incluyeron 49 pacientes, de los cuales el 75,6% (34/45) [IC95% (60,4-87,1)], el 51,2% (21/42) [IC95% (35,1-67,1)] y el 50,0% (24/48) [IC95% (35,1-67,1)] se consideraron respondedores en la semana 52, en el mes 24 y al final del tratamiento, respectivamente.

Seguridad (6,7)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos de los cuatro estudios que evaluaron la eficacia y seguridad en pacientes con hipoparatiroidismo (REPLACE, RACE, RELAY y REPEAT). De los 121 pacientes incluidos en dichos estudios, 108 recibieron al menos 24 semanas de tratamiento.

Eventos adversos frecuentes

Los eventos adversos más frecuentes, comunicados en más del 10% de los pacientes fueron parestesia (43,0%), tetania (34,7%), hipocalcemia (33,9%), cefalea (28,1%), infección del tracto respiratorio superior (25,6%), náuseas (24,8%), hipercalcemia (24,0%), artralgia (17,4%), dolor abdominal (15,7%), diarrea (15,7%), fatiga (14,0%), alteraciones del conocimiento y atención (13,2%), vómitos (13,2%), dolor de espalda (12,4%), dolor de extremidades (12,4%), descensos en vitamina D (11,6%), síntomas relacionados con ansiedad (10,7%), hipercalciuria (10,7%) y reacciones en el lugar de la inyección (10,7%).

Eventos adversos de especial interés

- Hipercalcemia

El número de pacientes con hipercalcemia en la fase de optimización fue elevado (14%). Durante esta fase del estudio pivotal los episodios de hipercalcemia fueron más frecuentes en el grupo PTH que en el grupo placebo. En el grupo PTH uno de los eventos fue grave, siendo necesaria la interrupción del tratamiento. Cuatro sujetos en el grupo PTH tuvieron hipercalcemia de duración superior a 7 días, y 2 de ellos interrumpieron el tratamiento.

Tras la fase de optimización del tratamiento 8/84 (9,5%) pacientes en el grupo PTH experimentaron 8 episodios de hipercalcemia, mientras que no se comunicó ningún episodio en el grupo placebo. Uno de los episodios se consideró grave, resultando en interrupción del tratamiento y posterior reducción de la dosis.

Además, la medición del calcio sérico se realizó antes de la administración de las dosis de fármaco. Sólo en el estudio pivotal se realizó una de las mediciones de calcio sérico 6-10 horas tras la administración de PTH, y se observó que éste era alrededor de 0,25 mmol/L superiores a las determinaciones predosis.

A largo plazo (estudio RACE) un total de 7 pacientes experimentaron 11 eventos de hipercalcemia, considerándose todos de leves a moderados. No aparecieron episodios de nefrolitiasis o nefrocalcinosis para ninguno de los pacientes que experimentaron hipercalcemia.

- Hipocalcemia

Durante la fase de optimización del estudio pivotal, la hipocalcemia ocurrió con mayor frecuencia en el grupo que recibió placebo que en el que recibió PTH, lo cual puede ser atribuido al protocolo de reducción de calcio oral y vitamina D en esta fase.

Tras la fase de optimización del tratamiento las tasas de hipocalcemia fueron superiores en el grupo PTH.

En general los eventos de hipocalcemia en este periodo fueron cortos y se controlaron con el ajuste de suplementos orales. Cuatro pacientes en el grupo PTH experimentaron hipocalcemia grave que requirió tratamiento con calcio intravenoso y que se resolvieron al final del estudio.

En el tratamiento a largo plazo también se observaron episodios de hipocalcemia. Durante el periodo postratamiento (por ejemplo, tras cese del tratamiento), 27/84 pacientes (32,1%) y 4/10 pacientes (10,0%) que recibieron PTH y placebo respectivamente, presentaron hipocalcemia. De éstas, 3 en el grupo PTH y 1 en el grupo placebo se consideraron moderadas-graves y requirieron tratamiento con calcio intravenoso.

- Hipercaleiuria

Definida como excreción urinaria de calcio $\geq 7,5$ mmol/24 horas, ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron parathormona (53,2%) que placebo (39,4%), en el estudio pivotal. La persistencia del efecto de la excreción de calcio en orina también se observó en el estudio a largo plazo. Se desconoce el efecto clínico a largo plazo de la falta de reducción en las concentraciones urinarias de calcio, el aumento en la incidencia de hipercaleiuria en relación a placebo y la persistencia de ésta en el 10% de los pacientes a lo largo del tiempo.

- Seguridad cardiovascular y signos vitales

La presión arterial sistólica y diastólica, pulso, respiración y temperatura corporal fueron similares al inicio y final de los estudios. Ningún paciente tratado en los estudios clínicos tuvo valores del intervalo QT por debajo del límite normal ni arritmia relacionada con acortamiento del intervalo QT.

- Alteraciones renales y urinarias

En el estudio REPLACE, 3 pacientes en el grupo PTH y 1 en el grupo placebo, experimentaron poliaquiuria. Este efecto adverso lo presentaron 3 pacientes en el estudio RELAY y ninguno en los estudios RACE o REPEAT.

- Reacciones en el lugar de inyección

En el estudio controlado con placebo, el 9,5% (8/84) de los pacientes tratados con PTH y el 15% (6/40) de los tratados con placebo experimentaron reacción en el lugar de la inyección. Todas se consideraron leves o moderadas en términos de gravedad.

- Inmunogenicidad

En el estudio controlado con placebo la incidencia de anticuerpos anti-PTH fue del 8,8% (3/34) y del 5,9% (1/17) en los pacientes que recibieron de 50-100 microgramos de PTH y placebo, respectivamente.

En los pacientes tratados con PTH en los estudios clínicos durante un máximo de 4 años, la tasa de incidencia de inmunogenicidad fue del 19,5% (17/87) y no pareció que aumentara con el tiempo. Estos pacientes presentaron una concentración baja de anticuerpos anti-PTH, negativizándose posteriormente en 3 de ellos. La actividad neutralizante estuvo presente en 3 pacientes, pero mantuvieron la respuesta clínica sin evidencia de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

Eventos adversos graves

En el estudio REPLACE el 6,0% (5/84) pacientes tratados con PTH presentaron 7 eventos adversos considerados graves, incluyendo dolor de espalda, celulitis, accidente cerebrovascular, diarrea, diverticulitis, hipercalcemia y vómitos. El 5,0% (2/40) de los pacientes tratados con placebo presentaron eventos adversos graves (broncoespasmo y obstrucción en un paciente y dolor en epidídimo en otro).

- Osteosarcoma

Durante el desarrollo clínico de PTH no se observaron casos de osteosarcoma. El osteosarcoma es un tipo de cáncer considerado raro, con una incidencia estimada de 1,7-4,4 por millón, en función de la edad (pico de incidencia en hombres adolescentes y en pacientes de edad avanzada). Habitualmente representa una neoplasia secundaria, como ocurre con la transformación de la enfermedad de Paget en el hueso. La radiación también ha sido identificada como un factor de riesgo en el desarrollo de osteosarcoma en pacientes de edad avanzada.

La teriparatida (Forsteo®) utilizada durante más de dos años, se ha identificado como factor de riesgo potencial para el desarrollo de osteosarcoma. Forsteo® contiene el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena, y está indicado en el tratamiento de la osteoporosis (8). Se han comunicado casos de osteosarcoma en pacientes que recibieron teriparatida, no pudiendo establecer de manera clara la causalidad. Además, la FDA identificó 8 casos de osteosarcoma de los cuales 4 fueron confirmados, en pacientes diagnosticados de osteoporosis, que recibieron teriparatida. A pesar de que la causalidad es difícil de establecer, la tasa de incidencia supera la recogida. Basándonos en la experiencia disponible para los productos que contienen hormona paratiroidea, existe preocupación sobre la exposición a Natpar® a largo plazo y el desarrollo de osteosarcoma.

DISCUSIÓN

El abordaje terapéutico del hipoparatiroidismo crónico se basa en el empleo de dosis variables de calcio oral y vitamina D. Los principales compuestos de vitamina D utilizados son el calcitriol y alfacalcidol, formas ya activas de calcidol. Ambos se encuentran disponibles tanto en forma oral como en inyectable. En ocasiones se emplean diuréticos tiazídicos de forma adyuvante para potenciar la reabsorción de calcio a nivel renal (1,8,9).

El objetivo del tratamiento consiste en controlar los síntomas de la hipocalcemia manteniendo el calcio sérico dentro del rango de normalidad y evitar la hipercaleiuria que podría favorecer el desarrollo de nefrocalcinosis y nefrolitiasis (10).

Parathormona (PTH) se produce en *E. coli* mediante tecnología del DNA recombinante y es idéntica en secuencia de aminoácidos a la PTH endógena. Ejerce su acción aumentando la concentración sérica de calcio y reduciendo su excreción urinaria, así como reduciendo la concentración sérica de fosfato. Paralelamente estimula a nivel renal la conversión de la vitamina D a su forma activa (calcitriol), el cual facilita la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Está indicada en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico en pacientes adultos que no pueden ser controlados adecuadamente sólo con el tratamiento estándar (6,7). El hipoparatiroidismo se considera una alteración endocrina rara, para la que Natpar® ha recibido designación de medicamento huérfano y aprobación condicional (11,12).

Como parte del compromiso para la autorización condicional, se deberá aportar un próximo estudio que confirme los resultados de eficacia intermedios disponibles hasta el momento, en forma de

variables clínicas finales (síntomas relacionados con el hipoparatiroidismo, calidad de vida relacionada con la salud, estatus cognitivo). El estudio confirmatorio también deberá aportar resultados sobre el manejo de la hipercalcemia y las fluctuaciones en el calcio sérico, ya que son parámetros importantes para valorar los eventos adversos con el tratamiento estándar actual.

Para poder posicionar PTH en relación a otros fármacos disponibles, nos basamos en los resultados del estudio pivotal REPLACE, frente a placebo. Dicho estudio evaluó la eficacia y seguridad de PTH en pacientes adultos con hipoparatiroidismo e hipocalcemia tras 24 semanas de tratamiento. Los 124 pacientes evaluados recibieron además dosis optimizadas de calcio oral y vitamina D (calcitriol o alfacalcidol). La eficacia se evaluó mediante el empleo de una variable que combinó la reducción en la necesidad de suplemento oral de calcio y vitamina D con la normalización o mantenimiento del calcio plasmático total (corregido por albúmina) en comparación al dato basal. De esta forma la diferencia en cuanto a la proporción de pacientes entre grupo PTH y placebo fue del 52,3 % (IC95% 40,6-64,0), $p < 0,001$, para la variable expuesta.

Es importante destacar que, tanto por la duración del estudio como por el empleo de una variable de eficacia subrogada, no se pueden extraer conclusiones sobre el beneficio clínico de PTH en relación al tratamiento estándar, por ejemplo, evitando las consecuencias negativas del hipoparatiroidismo a largo plazo como nefrocalcinosis, nefrolitiasis o insuficiencia renal. Por ello, el tratamiento con Natpar® debería limitarse a una población muy restringida en la que el tratamiento con calcio y vitamina D sea insuficiente para mantener los valores de calcio y fosfato plasmáticos adecuados (7,13).

Desde el punto de vista de la seguridad los principales eventos adversos observados son los signos y síntomas relacionados con la hipercalcemia durante el periodo de optimización y de estabilización (posterior al de optimización). Es importante destacar que la hipercalcemia raramente se observa en los pacientes que reciben sólo calcio oral y vitamina D, por lo que el tratamiento con PTH podría ser, en este sentido, menos seguro que el tratamiento de referencia en la población propuesta. Además, la hipercalcemia postdosis no ha sido adecuadamente estudiada, así como el seguimiento electrocardiográfico en base a las variaciones de calcio plasmático. En relación a la hipercalcemia y sus consecuencias, los pacientes considerados de alto riesgo podrían ser los de edad avanzada con insuficiencia renal o patología que predisponga a la hipercalcemia (neoplasia activa, mieloma múltiple, enfermedad granulomatosa) y pacientes en tratamiento con diuréticos tiazídicos o digoxina.

A pesar de que no se observaron eventos como nefrocalcinosis o nefrolitiasis en los pacientes que desarrollaron hipercalcemia, el número de pacientes en tratamiento a largo plazo es limitado.

Otro de los eventos adversos considerados de especial interés lo constituye la hipocalcemia. Ésta se asocia con la interrupción del tratamiento con PTH y la necesidad de ajustar las dosis de suplementos de calcio y vitamina D y con el no cumplimiento terapéutico.

Los resultados relacionados con el desarrollo de anticuerpos parecen, aunque limitados, favorables. Existe preocupación sobre una posible respuesta inmunológica distinta en pacientes con hipoparatiroidismo por causas distintas a la cirugía en cuello.

En relación al osteosarcoma y basándonos en la experiencia disponible para los productos que contienen hormona paratiroidea (14), existe preocupación sobre la exposición a Natpar® a largo plazo y el desarrollo de osteosarcoma. En los estudios clínicos con la parathormona no se ha observado ningún caso de osteosarcoma. Un estudio abierto, no comparado llevado a cabo por *Robin et al* en 33

pacientes diagnosticados de hipoparatiroidismo y tratados con PTH durante 6 años, no evidenció el desarrollo de osteosarcoma (15).

No obstante, y ante esta preocupación, PTH se ha contraindicado en las poblaciones más susceptibles de desarrollar osteosarcoma (pacientes que están recibiendo o han recibido previamente radioterapia ósea, con procesos malignos en el esqueleto o metástasis óseas, pacientes con un riesgo mayor de osteosarcoma al inicio del tratamiento o con elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso).

La seguridad a largo plazo se obtendrá según los resultados de estudios que en la actualidad están en marcha, y que aportarán resultados relacionados con la seguridad ósea, calcificaciones en tejidos blandos, hipercalcemia y nefrotoxicidad, eventos inmunogénicos y eventos cardiovasculares.

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada en el estudio REPLACE utilizando el cuestionario de calidad de vida SF-36. Los resultados en 122 pacientes mostraron diferencias para los pacientes incluidos en el grupo PTH, en relación al dato basal, en varios de los dominios que componen la encuesta. Estas diferencias no se encontraron en el grupo que recibió placebo. No obstante, no hubo diferencias en relación a la calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento, al final de las 24 semanas (16).

No existen suficientes datos de eficacia y seguridad en pacientes de edad < 18 años, pacientes con insuficiencia renal o hepática graves o en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años), por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.

CONCLUSIÓN

El tratamiento diario subcutáneo con PTH ha demostrado reducir la dosis de suplementos de calcio oral y vitamina D activada (calcitriol y alfacalcidol) necesarios para alcanzar los objetivos de normocalcemia, en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico. No obstante, en los ensayos clínicos disponibles no se dispone de datos sobre el beneficio clínico a largo plazo en relación a objetivos de hipercalcemia, complicaciones renales o calidad de vida.

Entre los riesgos relacionados con el uso del fármaco encontramos la hipercalcemia, no habiendo sido ésta caracterizada de forma adecuada tras la administración del fármaco. La hipocalcemia descrita está relacionada con la interrupción del tratamiento y con la falta de cumplimiento terapéutico. Además, aunque en el desarrollo clínico con PTH no se ha observado ningún caso de osteosarcoma, existe preocupación sobre la exposición del fármaco a largo plazo y el desarrollo de éste, como en otros productos que contienen hormona paratiroidea. Los resultados inmunogénicos son limitados existiendo dudas sobre la respuesta inmunológica en pacientes con hipoparatiroidismo por causas distintas a la cirugía de cuello.

Por lo tanto y en base a los datos disponibles, PTH se podría considerar una opción de tratamiento únicamente en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico para los que el tratamiento con calcio y vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) sea insuficiente para mantener los valores de calcio y fosfato adecuados. Además se deberá valorar previamente los posibles riesgos asociados al empleo de PTH, principalmente el riesgo de hipo e hipercalcemia, así como el desarrollo de osteosarcoma.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Natpar® (hormona paratiroidea).

REFERENCIAS

1. Goltzman D. Hypoparathyroidism. UptoDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism?source=search_result&search=hypoparathyroidism&selectedTitle=1~141. (consultado octubre 2017).
2. Shoback D. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):391-403.
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(6):2273-2283.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(6):2313-2324.
5. Vela Desojo A, Pérez de Nanclares G, Grau G et al. Hipoparatiroidismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013; 4 (Suppl).
6. Ficha técnica de Natpar®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003861/WC500226450.pdf. (Consultado marzo 2018).
7. EPAR Natpar®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003861/WC500226452.pdf. (Consultado marzo 2018).
8. Kakava K, Tournis S, Papadakis G et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. In Vivo. 2016 May-Jun;30(3):171-9.
9. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 Dec;19(6):435-42.
10. Cusano NE, Rubin MR, Irani D et al. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2013; 36(11):1121-7.
11. European Medicines Agency. Authorisation details for Natpar®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003861/human_med_002093.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. (Consultado marzo 2018).
12. Kim ES and Keating GM. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84): a review in Hypoparathyroidism. Drugs (2015) 75:1293-1303.
13. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2):G1-20.
14. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003861/WC500226450.pdf. (Consultado marzo 2018).
15. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jul;101(7):2742-50.
16. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA et al. Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):722-731.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el Foro Español de Pacientes y la Asociación Española de Cáncer de Tiroides han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.