

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Hormona paratiroideia

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5715875	Natpar	2 Cartuchos (71.4 µl) / Pó e solvente para solução injetável / 25 µg/dose	Shire Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
5715917	Natpar	2 Cartuchos (71.4 µl) / Pó e solvente para solução injetável / 50 µg/dose	Shire Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
5715925	Natpar	2 Cartuchos (71.4 µl) / Pó e solvente para solução injetável / 75 µg/dose	Shire Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
5715933	Natpar	2 Cartuchos (71.4 µl) / Pó e solvente para solução injetável / 100 µg/dose	Shire Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Data de indeferimento: 24/05/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 9.6.4 - Hormonas e análogos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Tratamento adjuvante de doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico que não estejam adequadamente controlados apenas com a terapêutica padrão.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Concluiu-se que não existe evidência de benefício adicional da hormona paratiroideia no tratamento adjuvante de doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico que não estejam adequadamente controlados apenas com a terapêutica padrão.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

A hormona paratiroideia demonstrou provocar uma diferença significativa na proporção de doentes que atingiram a variável resultado primária entre os dois grupos, sendo a variável primária deste estudo definida como a proporção de doentes que preencheram os três componentes do critério de resposta à semana 24 do estudo.

Esta variável não corresponde, no entanto, com nenhuma das variáveis críticas definidas previamente para este processo.

Não foi demonstrado benefício da hormona paratiroideia na qualidade de vida nem nos sintomas da doença e não existem dados relativamente aos níveis de cálcio sérico, níveis de fósforo sérico,

litíase renal/nefrocalcinose ou insuficiência renal crónica terminal.

Relativamente à segurança a hormona paratiroideia apresenta um perfil de segurança semelhante ao grupo comparador no que a eventos adversos diz respeito. Chama-se, no entanto, a atenção para o baixo número absolutos de eventos que não permite conclusões mais definitivas nestes *outcomes*. Igualmente chamativa é a maior ocorrência de hipocalcémias e parestesias no grupo intervenção.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A hormona paratiroideia endógena (PTH) é segregada pelas glândulas paratiroideias como um polipeptídeo de 84 aminoácidos. A PTH exerce a sua ação através dos recetores da hormona paratiroideia na superfície das células, existentes nos ossos, rins e tecido nervoso. Os recetores da hormona paratiroideia pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G. A PTH possui uma variedade de funções fisiológicas cruciais que incluem o seu papel central na modulação dos níveis séricos de cálcio e fosfato nos níveis estritamente controlados, regulando a excreção renal de cálcio e de fosfato, ativando a vitamina D e mantendo a remodelação óssea normal. Natpar é produzido em <i>E. coli</i> com recurso a tecnologia de ADN recombinante e é idêntico à sequência de 84 aminoácidos da hormona paratiroideia humana endógena. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Terapêutica padrão (p. ex. Suplementos de cálcio, de análogos da vitamina D, diuréticos)
Valor terapêutico acrescentado	Não existe evidência de benefício adicional da hormona paratiroideia no tratamento adjuvante de doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico que não estejam adequadamente controlados apenas com a terapêutica padrão.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 European Medicines Agency. Natpar parathyroid hormone. Product details. Authorisation details. 2017. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003861/humanmed002093.jsp>
- 2 European Medicines Agency. Natpar: European public assessment reports (EPAR). ; 2017. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003861/humanmed002093.jsp&mid=wc0b01ac058001d124>
- 3 European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Natpar parathyroid hormone. ; 2017. <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR-Summaryforthepublic/human/003861/WC500226453.pdf>
- 4 European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Natpar (parathyroid hormone) for the treatment of hypoparathyroidism. ; 2017.
- 5 Bilezikian J, Khan A, Potts Jr J, et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Min Res* 2011; 26:2317–2337.
- 6 Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391–403.
- 7 Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2300–2312.
- 8 European Commission. Non-communicable diseases. Rare diseases. <https://ec.europa.eu/health/noncommunicablediseases/rarediseasesen>
- 9 Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3045–3053.
- 10 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2277–2285.
- 11 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2504–2510.
- 12 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1738–1744.
- 13 Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2284–2299.
- 14 Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int* 2017; 100:278–285.
- 15 Clarke B, Leibson C, Emerson J, Ransom J, Lagast H. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study (Abstract SA1070). *J Bone Min Res* 2011; 26:S182. <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=9981fa1f-6bd8-41ec-8b16-9fd94fefd913>
- 16 Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States Using a large claims database. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2570–2576.
- 17 Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke B. Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study. *Endocr Pract* 2014; 20:671–679.
- 18 Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:215–222.
- 19 Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:275–283.
- 20 Bilezikian JP, Clarke BL, Mannstadt M, Rothman J, Vokes T, Lee HM, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism Randomly Assigned to Receive Fixed 25-µg or 50-µg Daily Doses. *Clin Ther* 2017; 39:2096–2102.

- 21 Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An Open-Label Extension Study of Parathyroid Hormone Rphth(1-84) in Adults With Hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2016; 22:523–532.
- 22 Levine MA, Bilezikian JP, Clarke BL, Mannstadt M, Vokes TJ, Warren ML, *et al.* Long-Term Effects of Recombinant Human Parathyroid Hormone, rhPTH(1-84), on Bone Remodeling in Patients With Hypoparathyroidism: 3-Year Data From the Open-Label RACE Study. *Endocr Abstr* 2015; :11–12. Poster presentation at the European Calcified Tissue Society and International Bone and Mineral Society Joint Meeting; April 25–28, 2015, Rotterdam, The Netherlands. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/277353023Three-yearsafetyandefficacydataforrecombinanthumanparathyroidhormonerhPTH1-84inthetreatmentofadultswithhypoparathyroidismtheRACEstudy>[accessed Nov 04 2018].
23. Cusano, N., *et al.*, Maintenance of Key Biochemical Parameters With Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) in Patients With Hypoparathyroidism: An Analysis of a Long-Term, Open-Label, Single-Center Study, in American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting;. 2017: Denver.