

Läkemedel: teriparatid (Forsteo)
Företag: Eli Lilly
Godkänt för försäljning: 2003-06-10



Utlåtande från expertgruppen för endokrinologi

Injektionsbehandling med teriparatid (Forsteo) innebär en ny anabol behandlingsprincip vid uttalad postmenopausal osteoporos med fraktur och när behandling med perorala bisfosfonater inte varit effektiva, medfört biverkningar eller är kontraindicerade. Patienter som ordinerats behandling med teriparatid bör ingå i EFOS-programmet (European Forsteo Observational Study) som finns vid de större osteoporosmottagningarna inom SLL.

Teriparatid - ett specialistpreparat för kvinnor med uttalad osteoporos

Sammanfattning

Teriparatid (Forsteo), en ny anabol behandlingsprincip för osteoporos, är det aktiva fragmentet (1-34) av humant parathormon (PTH).

En 19 månaders placebokontrollerad randomiserad studie där samtliga patienter erhöll kalcium och D-vitamin, har visat en reducerad incidens kotfrakturer. Antalet röntgen-diagnosticerade kotfrakturer minskade från 14,3 procent (64/448) i placebogruppen till fem procent (22/444) i teriparatidgruppen (20 µg/dag). Efter en mediantid på 18 månader efter studiens avslutande, fann man en signifikant sänkning (relativ reduktion 41 %) av antalet patienter med en eller flera kotfrakturer jämfört med placebogruppen, tydande på en bibehållen effekt efter avslutad behandling.

Signifikant förebyggande effekt avseende höftfrakturer har inte visats.

Långtidseffekter är ofullständigt kända. Erfarenhet av behandling i mer än 19 månader saknas då kliniska studier avbröts i förtid på grund av en rapport om tumörutveckling hos råttor. Förnyade djurförsök har inte visat tumörutveckling. Kliniska studier har återupptagits.

Randomiserade jämförande studier mellan teriparatid- och bisfosfonatbehandling med fraktur som primär effektvariabel saknas och är önskvärt.

Kliniska studier på män har visat ökad bentäthet. Frakturstudier även på män är önskvärt.

Frakturdata vid kortisoninducerad osteoporos saknas.

Läkemedelsverkets värdering av teriparatid är att läkemedlet är ett intressant alternativ framförallt till kvinnor med hög frakturrisik. De påpekar att studier där effekten i form av frakturincidens jämförs med bisfosfonatbehandling saknas men den frakturprebyggande effekten förefaller åtminstone lika god.

Företaget avser att genomföra ett omfattande uppföljningsprogram, European Forsteo Observational Study (EFOS). Avsikten är att så många som möjligt av de patienter som behandlats med Forsteo ska ingå i denna uppföljning. Målsättningen med studien är att studera förändringen över tiden av frekvensen av kliniska frakturer, såväl vertebrala (en eller flera) som icke-vertebrala [1].

Indikation

Behandling av manifest osteoporos (T-score < -2,5 samt en eller flera benskörhetsfrakturer) hos postmenopausala kvinnor [2].

Dos

20 µg x1 injiceras subkutant i lår eller buk dagligen under högst 18 månader [2].

Beslut från Läkemedelsförmånsnämnden

Forsteo ingår i läkemedelsförmånen under tiden 2003-12-20 – 2005-12-31 enbart vid behandling av

- kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och som har ett bentäthetsvärde < -3 SD (bentäthetsvärdet avser T-score och värdet skall verifieras med avseende på ländrygg och höft)
- kvinnor som drabbats av minst en benskörhetsrelaterad fraktur och för vilka det dokumenterats att de pga biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar bisfosfonatbehandling
- kvinnor som trots pågående bisfosfonatbehandling drabbas av upprepade (minst två) benskörhetsfrakturer sedan behandlingen inleddes [1].

Läkemedelsföretaget ska i all marknadsföring och i annan information tydligt upplysa om att subventionen endast gäller för ovanstående grupper [1].

Kommentar: T-score värdet för behandling skiljer sig åt i Fass och i beslutet från Läkemedelsförmånsnämnden. Den patientgrupp som är studerad är framför allt kvinnor som är postmenopausala sedan minst 5 år tillbaka med minst en måttlig eller två lindriga atraumatiska torakala eller lumbala kotfrakturer. För kvinnor med färre än två måttligt svåra kotfrakturer skulle dessutom BMD-värdet (höft eller kota) vara minst -1 SD. Medel-BMD i studien var -2,6. Den patientgrupp som är studerad har heller inte tagit något läkemedel mot osteoporos de senaste två till 24 månaderna. Dokumentation för behandlingens effekt på patienter som inte förbättrats av bisfosfonatbehandling återfinns inte.

Kontraindikationer

Hyperkalcemi. Allvarligt nedsatt njurfunktion. Andra metabola bensjukdomar än primär osteoporos (inklusive hyperparatyroidism och Pagets bensjukdom). Oförklarad stegring av alkaliskt fosfat. Tidigare strålterapi mot skelettet [2]

Bakgrund

Teraparapid framställs med rekombinant DNA-teknik ur en transformerad cellinje från E coli. Peptiden är identisk med den 34 aminosyror långa N-terminala delen av humant paratyroideahormon [3].

PTH och teriparatid stimulerar benbildning och benresorption och kan öka eller minska benmassan beroende på expositionsmönstret. En jämn hög koncentration av PTH medför att osteoblaster uttrycker en osteoklastdifferentierande faktor på sina ytor vilket i sin tur aktiverar osteoklaster till ökad resorption. Pulsativ PTH-exponering (till exempel subkutan injektion en gång per dag) däremot medför att osteoblasterna uttrycker en faktor som i stället är anabol och medför ökad bensyntes. PTH-injektioner leder till ökad omsättning, det vill säga fler remodeleringscykler i det trabekulära benet och ökad kortikal remodelering, dessutom tycks man få en endostal och trabekulär ökad benbildning som inte är sekundär till resorptionen [4,5]. PTH förefaller ha mindre effekt på kortikalt jämfört med trabekulärt ben [6].

Farmakologiska data

Biotillgängligheten är 95 procent. Maximal serumkoncentration uppnås 30 minuter efter subkutan injektion och faller till icke kvantifierbara nivåer inom tre timmar. Clearance är cirka 62 l/timme hos kvinnor och cirka 94 l/timme hos män. Exponeringen efter en lika stor subkutan dos är 20-30 procent lägre hos män jämfört med kvinnor. Distributionsvolymen är cirka 0,12 l/kg. Halveringstid vid subkutan injektion är cirka en timme.

Inga metabolismstudier återfinns. Perifer metabolism av PTH tros ske via icke-specifik enzymatisk mekanism i levern åtföljt av njurutsöndring. Inga farmakokinetiska skillnader kunde noteras hos elva patienter med mild eller måttlig renal insufficiens (kreatininclearance (CrCl) 30-72 ml/min) efter en enkeldos teriparatid. Hos fem patienter med svår renal insufficiens (CrCl <30) ökade AUC och halveringstid 73 respektive 77 procent [5,7].

Frekvens kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor

	Antal (%) med fraktur			Absolut riskreduktion		Relativ riskreduktion	
	Placebo n=448	tp 20 µg n=444	tp 40 µg n=434	tp 20 µg	tp 40 µg	tp 20 µg	tp 40 µg
Nya kotfrakturer	64 -14,3 %	22 (5,0 %)	19 (4,4 %)	9,3 %	9,9 %	65 %	69 %
Multipla nya kotfrakturer	22 -4,9 %	5 (1,1 %)	3 (0,7 %)	3,8 %	4,2 %	77 %	86 %
Nya moderata el. svåra kotfrakturer (moderat=kotan minskat 26-40% i höjd)	42 -9,4 %	4 (0,9 %)	9 (2,1 %)	8,5 %	7,3 %	90 %	78 %
Nya svåra kotfrakturer (svår=kotan minskat >40% i höjd)	14 -3,1 %	0 (0,0 %)	3 -0,7 %	3,1 %	2,4 %	100 %	77 %

Källa: Information från LäkeMedelsverket 6-7:2003

Klinisk prövning

Nedan sammanfattas fem studier med teriparatid. Den enda studien med frakturdata jämför teriparatid i två doser med placebo på postmenopausala kvinnor. De övriga har förändring av BMD-värden som primär effektvariabel. En studie jämför teriparatid med alendronat på postmenopausala kvinnor. Två studier, en på postmenopausala kvinnor och en på män, undersöker om en additiv effekt kan uppnås genom att försöka stimulera benbildning och hämma benresorption samtidigt. Den återstående studien är gjord på män där två doser teriparatid jämförs med placebo.

Multicenterstudie med kotfrakturdata

I en trearmad multicenter fas III studie randomiserades 1 637 postmenopausala kvinnor (ålder 61-79 år) med manifest osteoporos och minst en tidigare kotfraktur till 20 µg, 40 µg teriparatid eller placebo själv-administrerat subkutant en gång dagligen [8]. Studien avbröts på grund av att en två-årig toxikologisk studie på 344 råttor givit upphov till osteosarkom (se biverkningar). Medelbehandlingstiden (+/-SD) blev därmed ca 18+/-6 månader.

Alla kvinnor erhöll kalcium 1 000 mg och D-vitamin 400-1 200 IU. Primär effektvariabel var andelen patienter som fick nya kotfrakturer upptäckta vid central blindad bedömning av röntgenbilder. Frakturerna graderades efter röntgenologisk svårighetsgrad. Bentätheten mättes med DXA (dual X-ray energy absorptiometry).

I placebogruppern avbröt 32 kvinnor (6 %), i 20 µg PTH-gruppen 35 stycken (5 %) och 59 stycken (11 %) i 40 µg PTH-gruppen på grund av biverkningar. I den sistnämnda gruppen framför allt på grund av illamående.

Nya kotfrakturer uppträdde hos 14 procent av kvinnorna i placebogruppern och hos fem respektive fyra procent i 20 µg respektive 40 µg teriparatidgrupperna (tabell 1). Den relativa risken för gruppen 20 µg/dag jämfört med placebo var 0,35 (95% CI 0,22;0,55) och för gruppen 40 µg 0,31 (95% CI 0,19;0,50) för en eller flera nya kotfrakturer.

Benmineralhalten ökade signifikant dosberoende i kotor och höft (men minskade i distala tredjedelen av radius) men ingen signifikant skillnad i frekvens av kotfrakturer mellan de båda doserna återfanns.

Studien av Neer et al [8] visar att elva kvinnor måste behandlas med 20 µg teriparatid under en mediantid av 19 månader för att förhindra en eller flera nya kotfrakturer (NNT=11). För att förhindra nya svåra kotfrakturer blir NNT 32.

Efter en mediantid på 18 månader efter studiens avslutande, fann man en signifikant sänkning (relativ reduktion 41 %) av antalet patienter med en eller flera kotfrakturer jämfört med placebogruppern, tydande på en bibehållen effekt efter avslutad behandling [3].

Jämförelse med alendronat

I en randomiserad dubbelblind multicenter studie [9] randomiserades 146 postmenopausala kvinnor till att få antingen 40 µg teriparatid subkutant i kombination med peroralt placebo eller alendronat 10 mg peroralt och placebo injektion. Samtliga behandlades parallellt med kalcium och D-vitamin. Planerad behandlingstid var 24 månader, studien bröts efter en mediantid på 14 månader på grund av att man önskade evaluera den kliniska relevansen av rättsstudier där långtidsbehandling givit upphov till osteosarkom (se biverkningar).

Sju (10 %) kvinnor i alendronatgruppen och 14 (19 %) kvinnor i teriparatidgruppen avbröt på grund av biverkningar.

Primär effektvariabel var procentuell förändring av BMD-värdet i kota från ett base line-värde. Sekundära effektmått: BMD-värdet på övriga lokalisationer, icke vertebral frakturincidens och biokemiska benmarkörer.

Vid tre månader var den procentuella ökningen i BMD i lumbalkota i teriparatidgruppen 2,7 procent större än i alendronatgruppen ($p < 0,001$). Vid sex månader var motsvarande siffra 5,4 procent och vid 12 månader 8,3 procent. Det var signifikanta skillnader ($p = 0,001$). Teriparatidgruppen hade vid studiens slut ökat BMD 12,2 procent jämfört med 5,6 procent i alendronatgruppen ($p < 0,001$).

Teriparatid ökade även BMD i collum signifikant mer än alendronat men BMD i distala radius minskade jämfört med alendronat.

Noteras bör att dosen i denna studie var 40 µg, den rekommenderade dosen för kliniskt bruk är 20 µg.

Osteoporos hos män

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, trearmad studie [10] av 437 män med hypogonadal eller idiopatisk osteoporos (T-score $< -2SD$ i ländrygg och/eller höft) som förutom kalcium (1 000 mg) och D-vitamin (400-1 000 IU) behandlats med teriparatid 20 µg/dag, 40 µg/dag eller placebo under en mediantid på elva månader (varierade mellan < 2 -15 månader) då studien stoppades på grund av uppkomst av osteosarkom i rättoxikologiska studier (var god läs under rubriken biverkningar). Primär effektvariabel var förändring i BMD-värden.

BMD ökade signifikant i ländryggen med 5,9 procent för gruppen 20 µg teriparatid, 9,0 procent för gruppen 40 µg teriparatid jämfört med placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo för båda jämförelserna). BMD i höften ökade med 1,5 procent (20 µg) respektive 2,9 procent (40 µg) jämfört med placebo.

Kombinationsterapi

Vad åstadkommer man genom att stimulera benbildning och hämma benresorptionen samtidigt? Två studier återfinns där effekter på BMD-värden studerats. I den ena studien randomiserades 238 postmenopausala kvinnor [11] (T-score $< -2,5$ eller T-score < -2 samt ytterligare en riskfaktor för osteoporos) till PTH (1-84, humant PTH) 100 µg, alendronat 10 mg eller båda i 12 månader. Den andra var en randomiserad, trearmad icke dubbelblind studie [12] av 83 män (46-85 år) (BMD ländrygg < 2 SD under normalvärdet för unga friska män) där man jämförde effekten på BMD ländrygg mellan alendronat 10 mg, PTH (1-34, teriparatid) 40 µg, eller kombinationen. Alendronatbehandlingen gavs i 30 månader, PTH-injektioner startade efter sex månader.

I dessa studier där man enbart har BMD-värden och inga frakturdata ökade inte kombination av alendronat och PTH BMD-värdet mer än enbart PTH. En tänkbar förklaring kan vara att alendronat hämmar remoduleringen av benet vilket försvagar den anabola effekten av PTH. PTH ökar antalet remodeleringscykler.

Biverkningar

Illamående, smärtor (pirningar) i armar och ben, huvudvärk, yrsel hör till de vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier. Några tydliga skillnader mot placebo förelåg dock inte [3,6,7,8]

Övergående höjning av S-kalcium efter injektionen med teriparatid noterades i de kliniska studierna med återgång till utgångsvärdet efter 16-24 timmar [3]. Teriparatid ökade urinsyrakoncentrationen i serum (2,8 % hos teriparatidgruppen mot 0,7 % i placebogruppen). Hyperuricemin ledde dock inte till ökad gikt, artralgi eller urolitiasis jämfört med placebo [5].

I en klinisk studie påvisades antikroppar som korsreagerade med teriparatid hos 2,8 procent av de kvinnor som fått teriparatid. I allmänhet påvisades antikropparna först efter 12 månaders behandling och minskade efter behandlingens utsättande. Det fanns inget i denna studie som tydde på överkänslighetsreaktioner, allergiska reaktioner, effekter på serum-kalcium eller effekter på BMD [2,5].

I en tvåårig råttstudie [13] där råttorna behandlades med höga doser PTH-fragment (75 µg/kg) från 6-8 veckors ålder fann man efter 13 månaders behandling en osteosarkomutveckling, där incidensen efter två år hade stigit från basalvärdet (ingen behandling) 0,2-4 procent till 60 procent hos hanarna och 40 procent hos honorna. Detta ledde till att samtliga pågående kliniska studier avbröts.

Dosen var stor, 75 µg/kg, vilket kan jämföras med den rekommenderade dosen till människa som är 20 µg. Dessutom behandlades råttorna under 95 procent av sitt liv.

En förnyad råttstudie och även en 18-månaders studie på apor [12] (aporna behandlades med en åttafaldigt högre dos jämfört med behandlingsdosen till människa) visade inga benneoplasier. Invändningen här är att om basalincidensen av osteosarkom hos apa är lika låg som hos människa (4-5/106) skulle även en stor ökning av incidensen osteosarkom inte ha upptäckts om man inte antalet försöksdjur varit enormt stort.

Inga osteosarkom har observerats i kliniska studier eller uppföljningsstudier efter behandlingen. Det är naturligtvis mycket viktigt att eventuella fall av misstänkta eller konstaterade bentumörer under eller efter teriparatidbehandling rapporteras till den regionala biverkningsenheten.

Interaktioner

Interaktionspotentialen är ofullständigt känd. Digoxin kan teoretiskt tänkas interagera med teriparatid. Teriparatid ger en övergående ökning av serumkalций och sporadiska fallrapporter har pekat på att hypercalcemi kan predisponera patienter för digitalistoxicitet. Administrering av enstaka doser av teriparatid med digoxinkoncentrationer i steady state har dock inte påverkat digoxineffekten [5].

Pris

En förfylld injektionspenna kostar cirka 3 800 kr och är hållbar i och räcker under 28 dagar [2]. Priset per dos blir då cirka 129 kr [1]. Ett års behandling kostar cirka 47 000 kr.

Birgitta Norstedt Wikner Paul Hjemdahl
Specialistläkare Professor

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Referenser

1. Läkemedelsförmånsnämnden. Forsteo. Beslut 2003-12-19
2. Forsteo. Fass 2004
3. Läkemedelsverkets monografi för Forsteo
4. Osteoporos 2002 Svenska osteoporossällskapet
5. Clinical Pharmacology-Customized Monograph
6. Martindale The complete drug reference 33 ed 2002
7. FDA. Forteo. Dokument PA 9241 FSAMP
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta FR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344: 1434-41
9. Body J, Graich G, Scheele W et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34) with alendronat in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 4528-35
10. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1-34) therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18:9-17. PubMed
11. Black D, Greenspan L, Ensrud K et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003;349:1207-15 PubMed
12. Finkelstein J, Hayes A, Hunzelman J et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med. 2003;349:1216-26 PubMed
13. Whitfield J. The bone growthstimulating PTH and osteosarcoma. Medscape General Medicine 3(4), 2001

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak, beskriver avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, olika nya läkemedel. Texterna bygger på värdering av tillgänglig dokumentation. Läksaks expertgrupper kompletterar med bedömningar av läkemedlens kliniska värde. Koordinator för tjänsten är specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner (birgitta.norstedt-wikner@kus.se).