

NATPAR EU-RMP VERSION 2.5

VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Hypoparatyreoidism är en sällsynt hormonell sjukdom som orsakas av avsaknad av eller mycket låga nivåer av cirkulerande PTH-nivåer i blodet. PTH är nödvändigt för att bibehålla normala kalcium- och fosfatnivåer i blodet. Kirurgiskt avlägsnande av eller skada på bisköldkörtlarna i halsen är de vanligaste orsakerna till hypoparatyreoidism hos vuxna. Symtomen på hypoparatyreoidism har samband med låga kalciumnivåer och höga fosfatnivåer i blodet och inkluderar avvikande sinnesförnimmelser, muskelkramper, psykiska förändringar och njurstenar. Historiskt har hypoparatyreoidism behandlats med oralt kalcium och vitamin D.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar

Natpar har studerats i en huvudstudie som omfattande 124 manliga och kvinnliga patienter med kronisk hypoparatyreoidism som fick oralt kalcium och vitamin D. Natpar jämfördes med placebo (en överksam behandling). Det viktigaste måttet på effektivitet var storleken på minskningen eller ersättningen av oralt kalcium och vitamin D med Natpar samtidigt som kalciumnivåerna bibehölls. Cirka 55 % av patienterna behandlade med Natpar uppnådde detta mål mot 2,5 % av patienterna som tog placebo. Vid vecka 24 var 43 % av patienterna som fått Natpar oberoende av behandling med aktivt vitamin D och fick inte mer än 500 mg kalciumcitrat per dag jämfört med 6 % av placebopatienterna. 69 % av patienterna som tog Natpar visade en minskning av oralt kalcium på ≥ 50 % jämfört med 7,5 % av patienterna som tog placebo.

Natpar studerades också i en förlängningsstudie som omfattade 49 patienter som tidigare hade avslutat deltagandet i andra kliniska studier med Natpar. Patienterna fick Natpar i doser om 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram eller 100 mikrogram per dag i upp till cirka 40 månader. Resultaten visade fortsatta positiva effekter av Natpar under 36 månader inklusive stabila kalciumnivåer, minskning av kalcium i urin, minskning av serumfosfat och stabil kalciumfosfatprodukt.

VI.2.3 Okända faktorer rörande behandlingsfördelar

Saknad information inkluderar användning till pediatrika patienter under 18 års ålder; användning till gravida eller ammande kvinnor; långsiktiga effekter på skelettets struktur och utveckling hos pediatrika patienter under 18 år och unga vuxna med öppna epifyser; användning till patienter över 65 års ålder; användning till icke-kaukasier; användning till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion samt långvarig säkerhet och effekt.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

Tabell 1: Viktiga identifierade risker		
Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Höga kalciumnivåer (hyperkalcemi)	Höga kalciumnivåer (hyperkalcemi) har rapporterats i kliniska studier med Natpar. Hyperkalcemi var vanligast under titreringsperioden, under vilken doserna av oralt kalcium, aktivt D vitamin och NATPAR justerades.	Höga kalciumnivåer kan reduceras genom att följa den rekommenderade doserings- och övervakningsinformationen, inklusive reduktion av kalciumtillskott och oralt vitamin D under insättning av PTH-behandling och baserat på kalciumnivå i serum.
Låga kalciumnivåer (hypokalcemi)	Låga kalciumnivåer (hypokalcemi) är ett vanligt symptom på hypoparatyreoidism och har setts under kliniska studier. Risken för att utveckla låga kalciumnivåer var vanligast efter att NATPAR satts ut.	Låga kalciumnivåer kan reduceras genom att följa den rekommenderade doserings- och övervakningsinformationen.

PTH = parathormon

Tabell 2: Viktiga potentiella risker	
Risk	Vad som är känt (inklusive skäl till varför det anses vara en potentiell risk)
Skelettcancer (osteosarkom och andra skelettumörer)	Inga fall av skelettcancer har identifierats hos människor i samband med användningen av Natpar. I djurstudier visade sig Natpar (rhPTH [1-84]) och ett liknande läkemedel, For(s)teo (rhPTH [1-34]), ge skelettcancer (osteosarkom) hos råttor som fick läkemedlet under långa tidsperioder. Hos människa finns tre rapporter om skelettcancer (osteosarkom) vid användning av For(s)teo under de senaste 10 till 15 åren.
Medicineringsfel	Medicineringsfel är oavsiktliga misstag vid förskrivning, dispensering och administrering av ett läkemedel och som kan skada patienten. Bipacksedeln och bruksanvisningen är avsedda att minska risken för att medicineringsfel uppkommer.
Immunogenicitet/neutralisering av biologisk aktivitet hos rhPTH (1-84)	Det är möjligt att utveckla antikroppar (producerade av immunsystemet) mot Natpar och detta kan göra läkemedlet mindre effektivt. Det finns inga tester tillgängliga för att fastställa om antikroppar mot Natpar har utvecklats. Om du drabbas av biverkningar måste du omedelbart kontakta läkare.
Brist på effekt över tid (takyfylaxi)	Den är möjligt att den kalciumökande effekten av NATPAR kan minska med tiden hos vissa patienter.

Tabell 3: Saknad information	
Risk	Vad som är känt
Användning till pediatrika patienter under 18 års ålder	Kliniska studier har inte utförts på patienter under 18 år. Effekt och säkerhet för Natpar när det ges till dessa patienter är inte känd. Studier är planerade för att undersöka användning av Natpar till pediatrika patienter.
Användning till gravida eller ammande kvinnor.	Det finns inga data från användning av Natpar till gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat någon negativ effekt på reproduktionssystemet. Det finns inga data om Natpars effekter på fertiliteten hos människa. Djurstudier har inte visat någon effekt på fertilitet. Resultaten av djurstudier visar att Natpar utsöndras i bröstmjölks. Det är okänt om Natpar utsöndras i bröstmjölks hos människa.
Långsiktiga effekter på skelettets struktur och utveckling hos pediatrika patienter <18 års ålder och unga vuxna med öppna epifyser.	Effekten på skelettets tillväxt och utveckling hos pediatrika patienter och unga vuxna med öppna epifyser är okänd.
Användning till patienter över 65 års ålder	Även om antalet patienter över 65 år var begränsat i kliniska studier med Natpar visade data ingen ökad frekvens av allvarliga biverkningar eller biverkningar hos patienter i den här åldersgruppen. Andra medicinska sjukdomar som hjärt-, lever- eller njursjukdomar, vissa typer av cancer, högt blodtryck, övervikt, gikt och diabetes kan vara vanligare hos patienter över 65 år och kan öka risken för att utveckla en större risk för läkemedelsinteraktioner med händelser relaterade till höga kalciumnivåer, såsom oregelbunden hjärtrytm. Patienter som tar läkemedel som kan påverka kalciumnivåerna i blodet, såsom litium, glykosider, bisfosfonater och tiaziddiuretika bör låta läkaren kontrollera kalciumnivån.
Användning till icke-kaukasier	Incidensen av osteosarkom är högre hos patienter av afrikanskt ursprung. Natpar kan ytterligare öka risken hos dessa patienter.
Användning till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.	Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data om patienter med gravt nedsatt njurfunktion.
Användning till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.	Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det saknas data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion.
Långsiktig säkerhet och effekt	Det saknas data om Natpars långsiktiga säkerhet och effekt.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder av säkerhetsproblem

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur man använder läkemedlet, riskerna och rekommendationer för att reducera dessa. En förkortad version av denna på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Natpar finns på Natpars EPAR-sida.

VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell 4: Lista över planerade studier efter godkännande för försäljning				
Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågor avseende säkerhet/effekt som undersöks	Status	Planerat datum för inlämning av (interimsrapport och) slutlig rapport
<p>Klinisk studie SHP634-403: En randomiserad, singelblind, placebokontrollerad fas 4-studie med 3 grupper för att utvärdera metabol kontroll, säkerhet och symtom hos vuxna patienter med hypoparatyreoidism som behandlas med rekombinant humant parathormon (rhPTH[1-84]) som en daglig injektion och <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> (kategori 2)</p>	<p>Primärt: Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> på total metabol kontroll (enligt definition i förspecificerade behandlingsmål) jämfört med tillskott av aktivt vitamin D och kalcium (konventionell vård) hos patienter med hypoparatyreoidism.</p> <p>Sekundärt: Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen på total metabol kontroll (enligt definition i förspecificerade behandlingsmål) jämfört med konventionell vård. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas >> på kognitiv status, hypoparatyreoidism-relaterade symtom och hälsorelaterad livskvalitet jämfört med konventionell vård. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> på urinutsöndring av kalcium jämfört med konventionell vård. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en</p>	<p>Hyperkalcemi Hypokalcemi Immunogenicitet/ neutralisering av biologisk aktivitet hos rhPTH (1-84) Takyfylaxi Att bekräfta lämpligheten av daglig doseringsregim av rhPTH(1-84)</p>	Planerad	Slutrapport: juni 2023

Tabell 4: Lista över planerade studier efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågor avseende säkerhet/effekt som undersöks	Status	Planerat datum för inlämning av (interims- rapport och) slutlig rapport
	<p>gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> hos andelen patienter som når normalt albuminkorrigerat serumkalcium (2,20-2,55 mmol/l [8,8-10,2 mg/dl]) jämfört med konventionell vård. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> hos andelen patienter som blir helt oberoende av tillskott av aktivt vitamin D och kalcium jämfört med konventionell vård. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> på andelen patienter som når något av följande:</p> <p>Oberoende av tillskott av aktivt vitamin D och behandling med 500 mg kalcium per dag eller mindre</p> <p>Albuminkorrigerat serumkalcium 2,0-2,55 mmol/l (8,0-10,2 mg/dl)</p> <p>Normalt serumfosfat 0,81-1,45 mmol/l (2,5-4,5 mg/dl)</p> <p>Utsöndring av kalcium i dygnsurin <7,5 mmol (300 mg)/dygn hos män och <6,25 mmol (250 mg)/dygn hos kvinnor jämfört med konventionell behandling. Att utvärdera albuminkorrigerad serumkalciumnivå före och</p>			

Tabell 4: Lista över planerade studier efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågor avseende säkerhet/effekt som undersöks	Status	Planerat datum för inlämning av (interims- rapport och) slutlig rapport
	<p>efter dosering av rhPTH (1-84) i gruppen som får rhPTH (1-84) dagligen. Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> på förändring från utgångsvärdet av benomsättningsmarkörer jämfört med konventionell vård.</p> <p>Att utvärdera effekten av rhPTH (1-84) doserat en gång dagligen och som <<alternativ doseringsregim ska fastställas>> på förändring från utgångsvärdet av bentäthet jämfört med konventionell vård.</p>			
<p>PAR-R13-001, (PARADIGHM) Register för patienter med kronisk hypoparatyroidism, (kategori 1)</p>	<p>Att karakterisera och beskriva det kliniska förloppet av kronisk hypoparatyroidism vid vanlig rutinmässig klinisk praxis. Detta inkluderar men är inte begränsat till behandlingar, symtom, hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL), kliniska resultat och komorbiditet.</p> <p>Att karakterisera och fastställa den långsiktiga effekt- och säkerhetsprofilen för behandling med rhPTH (1-84) hos patienter med kronisk hypoparatyroidism vid vanlig rutinmässig klinisk praxis. Detta inkluderar långsiktiga effekter av rhPTH (1-84) på</p>	<p>Hyperkalcemi</p> <p>Hypokalcemi</p> <p>Medicineringsfel</p> <p>Takyfylaxi</p> <p>Användning till gravida eller ammande kvinnor</p> <p>Användning till patienter >65 års ålder</p> <p>Användning till icke-kaukasier</p> <p>Långsiktig säkerhet och effekt</p>	<p>Planerad</p>	<p>Interims-analyser med PBRER (risk-nytta-bedömning)</p> <p>Slutrapport: 2035</p>

Tabell 4: Lista över planerade studier efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågor avseende säkerhet/effekt som undersöks	Status	Planerat datum för inlämning av (interimsrapport och) slutlig rapport
	njurar, ögon, skelett, hjärta-kärl och andra resultat relevanta för patienter med hypoparatyreoidism.			
Klinisk studie PAR-C10-008 (RACE): En långvarig öppen studie för att undersöka säkerhet och tolerans för NPSP558, ett rekombinant humant parathormon (rhPTH [1-84]), för behandling av vuxna med hypoparatyreoidism – en klinisk förlängningsstudie (RACE) (kategori 3)	<p>Primärt mål: Målet med studien är att visa den långvariga säkerheten och toleransen för s.c. NPSP558 som hormonersättning vid behandling av vuxna patienter med hypoparatyreoidism.</p> <p>Sekundära mål: Att utvärdera effekten av olika preparat av kalcium och kalcitriol på svaret på ersättningsbehandling med NPSP558. Att visa att dosering med NPSP558 över ett dosintervall på 25 till 100 µg s.c. kan implementeras på ett säkert och effektivt sätt och kan bibehållas under långtidsbehandling. Att utvärdera effekten av kalciumsparande diuretika på kalcium i urin och serum.</p>	Hyperkalcemi Hypokalcemi Immunogenicitet/ neutralisering av biologisk aktivitet hos rhPTH (1-84) Långsiktig säkerhet och effekt	Pågående	Slutlig studierapport: maj 2017

PIP = pediatrik undersökningsplan; Q = kvartal; rhPTH (1-84) = rekombinant humant parathormon (1-84) (Natpar); s.c. = subkutant

VI.2.6.1 Studier som är ett villkor för godkännande för försäljning

Registerstudie PAR-R13-001, (PARADIGHM) är ett villkor för godkännande för försäljning.