

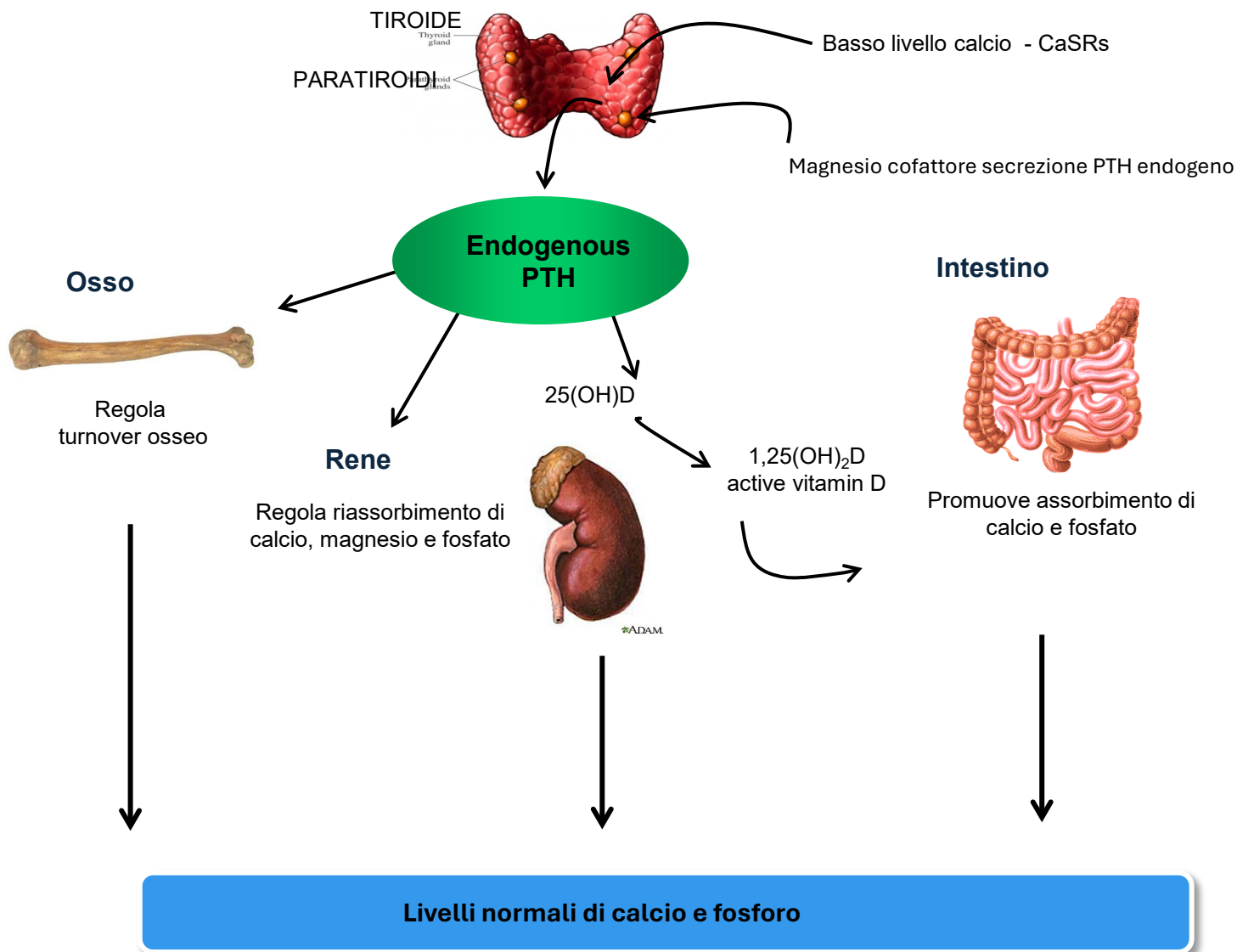
COME SOSTITUIRE IL PTH NELL' IPOPARATIROIDISMO: TERIPARATIDE E PTH 1-84

Dott.ssa Simonetta Bossoni

UO Endocrinologia

IRCCS San Raffaele

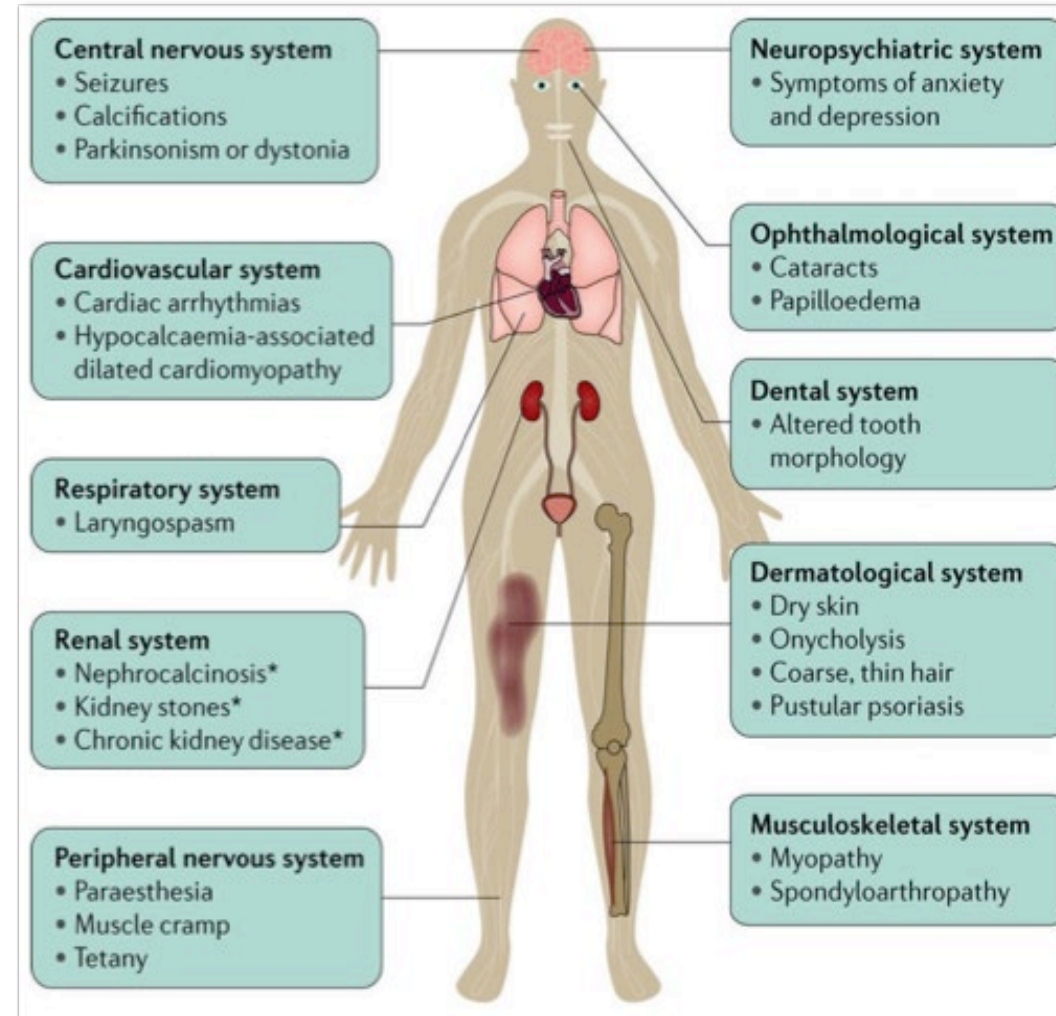
Le azioni del PTH nell'uomo: regolazione dei livelli di calcio nel sangue



COSA SUCCEDDE QUANDO MANCA PTH

La qualità della vita è ridotta nei pazienti ipoparatiroidi in terapia convenzionale con calcio e vitamina D

Il rischio di insufficienza renale è circa 3 volte superiore nell'ipoparatiroidismo post-chirurgico rispetto alla popolazione generale



TERAPIA CONVENZIONALE DELL'IPOPARATIROIDISMO

Supplementazione di calcio

- **A chi:** 1. tutti i pazienti ipoparatiroidi con sintomi ascrivibili a ipocalcemia e valori sierici rilevati <8 mg/dl; 2. anche in pazienti privi di sintomi con un valore di calcemia compreso fra 8 mg/dl ed il limite basso del range normale (8.4-8.6 mg/dl)
- **Quanto:** 30% circa più di 2000 mg/die fino a 9.000 mg/die (**4- 18 compresse**);
- **Quale:** Ca carbonato può essere sostituito con Ca citrato in pazienti con acloridria da **inibitori di pompa protonica** o che accusano **stipsi** con Ca Carbonato
- **Come:** 1. La capacità assorbente intestinale è di 500 mg per singola ingestione. **E' raccomandato pertanto il frazionamento nelle 24 ore**; 2. Data l'interferenza nell'assorbimento, il Ca **non somministrato con levotiroxina.**

Supplementazione di Vitamina D

- **Quale:** 1. E' raccomandato l'uso di **dal metabolita attivo della Vit. D (calcitriolo)** in dosi frazionate; 2. **I pazienti possono anche essere trattati anche con due precursori della Vit. D, ergocalciferolo (D₂) e colecalciferolo (D₃), con attivazione in tessuti periferici**
- **Quanto:** Il range di dosaggio varia fra 0,25 e 2 µg/die di Calcitriolo (da mezza a 4 compresse/die)

Terapia convenzionale

PRO

- **Calcio e vitamina D sono composti naturali ampiamente rappresentati nel corpo umano;**
- **Pertanto ogni medico si sente di poter prescrivere tali composti;**
- **Calcio e vitamina D hanno un costo modesto**

Bollerslev 2015, Eur.J. Endocrinol; Brandi, 2016, JCEM

CONTRO

- Non esiste un dosaggio standard di calcio e vitamina D che compensi la maggior parte dei pazienti;
- **Effetti collaterali:** 1. Il calcio ad alte dosi (che eccedono spesso l'intake raccomandato con la dieta nella popolazione generale) causa effetti collaterali gastrointestinali nella maggioranza dei pazienti; Il **sottodosaggio** conseguente della terapia porta a una persistenza di ipocalcemia;
- 2. La vitamina D attiva oramai in disuso per molte se non tutte le indicazioni (ma che è obbligatoria nei pazienti ipoparatiroidi) pone per sua natura a rischio di **sovradosaggio** con **ipercalcemia** (41% dei pazienti ha uno o più episodi di **ipercalcemia** con associato incremento del rischio di patologia renale) e **iper calciuria** (rischio elevato di calcoli e calcificazioni renali)
- La terapia convenzionale non è in grado di mimare tutte le azioni dell' PTH e determina una iperfiltrazione di calcio a livello urinario con conseguente iper calciuria

Esiste un sottogruppo di pazienti ipoparatiroidi che, al netto delle scarse competenze specifiche che sarebbero necessarie per i curanti, richiedono elevate dosi di calcio e vitamina D attiva per essere controllati o che non riescono ad essere controllati dalla terapia tradizionale (circa il 40%).

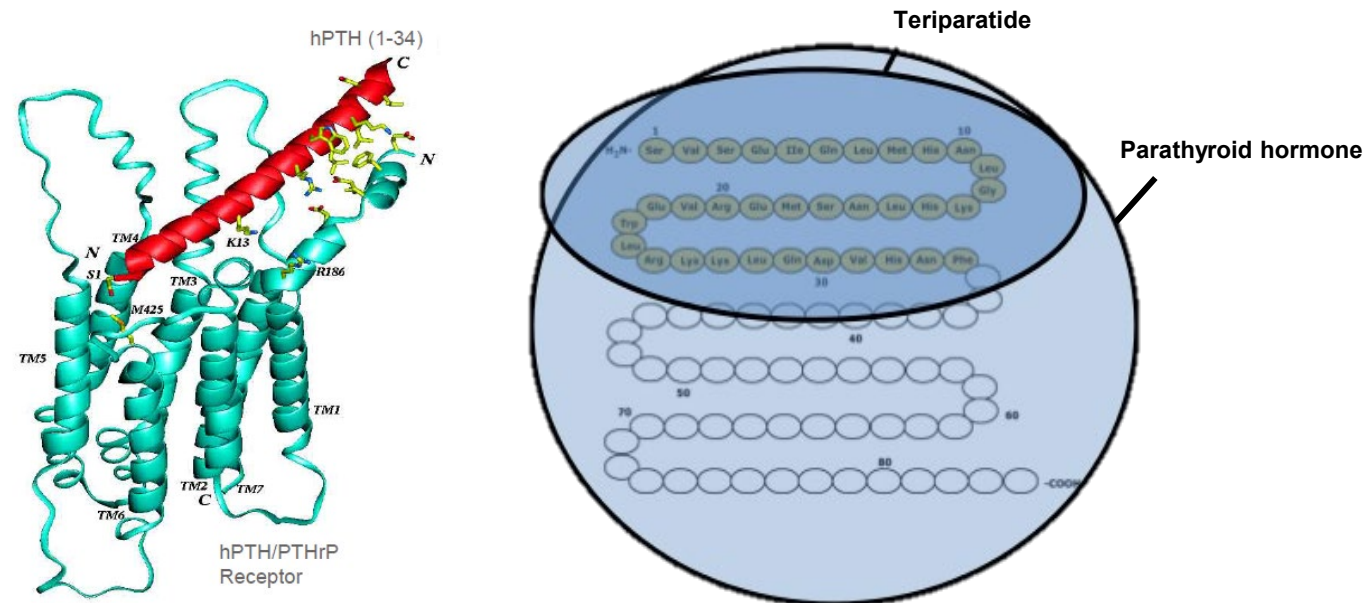


Almeno tali pazienti potrebbero oggi beneficiare della terapia con PTH

PTH 1-34

TERIPARATIDE

- Porzione 1-34 N-terminale della molecola del paratormone (PTH), frammento attivo (1-34) del PTH umano endogeno, prodotto in E. coli usando la tecnologia del DNA ricombinante.
- Frammento che contiene le azioni dell'ormone completo.

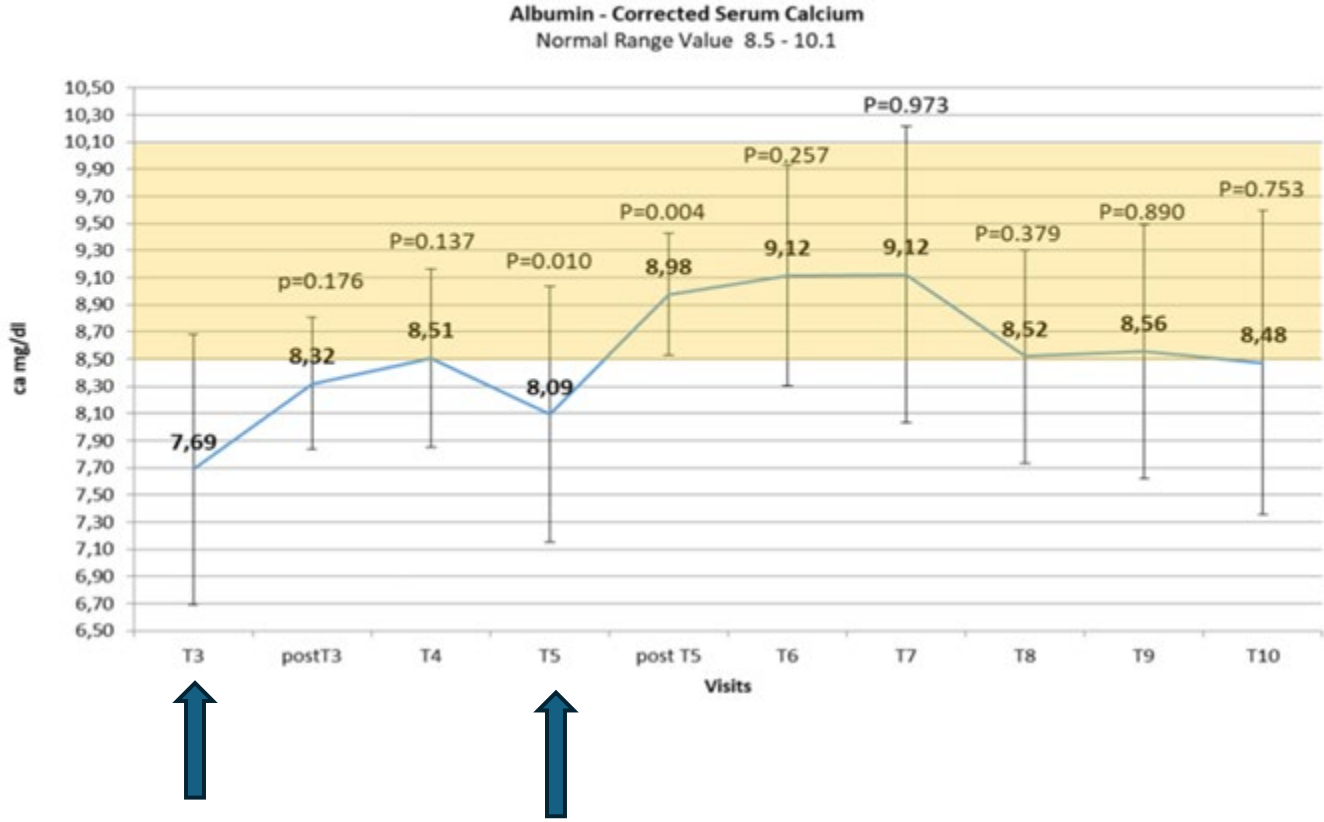


PTH (1-34) nella terapia dell'ipoparatiroidismo

- 2002 PTH 1-34 (teriparatide) è stato approvato negli Stati Uniti dalla FDA per osteoporosi postmenopausale e successivamente uomini.
- 2004 approvato in Italia per la terapia dell'osteoporosi
- 2013 autorizzato in Italia nella terapia dell'ipoparatiroidismo cronico severo negli adulti con controllo inadeguato in corso di terapia convenzionale, per 2 anni (dosaggio 20-40 fino a 80 mcg/die)
- 2021 autorizzato in Italia come terapia continuativa

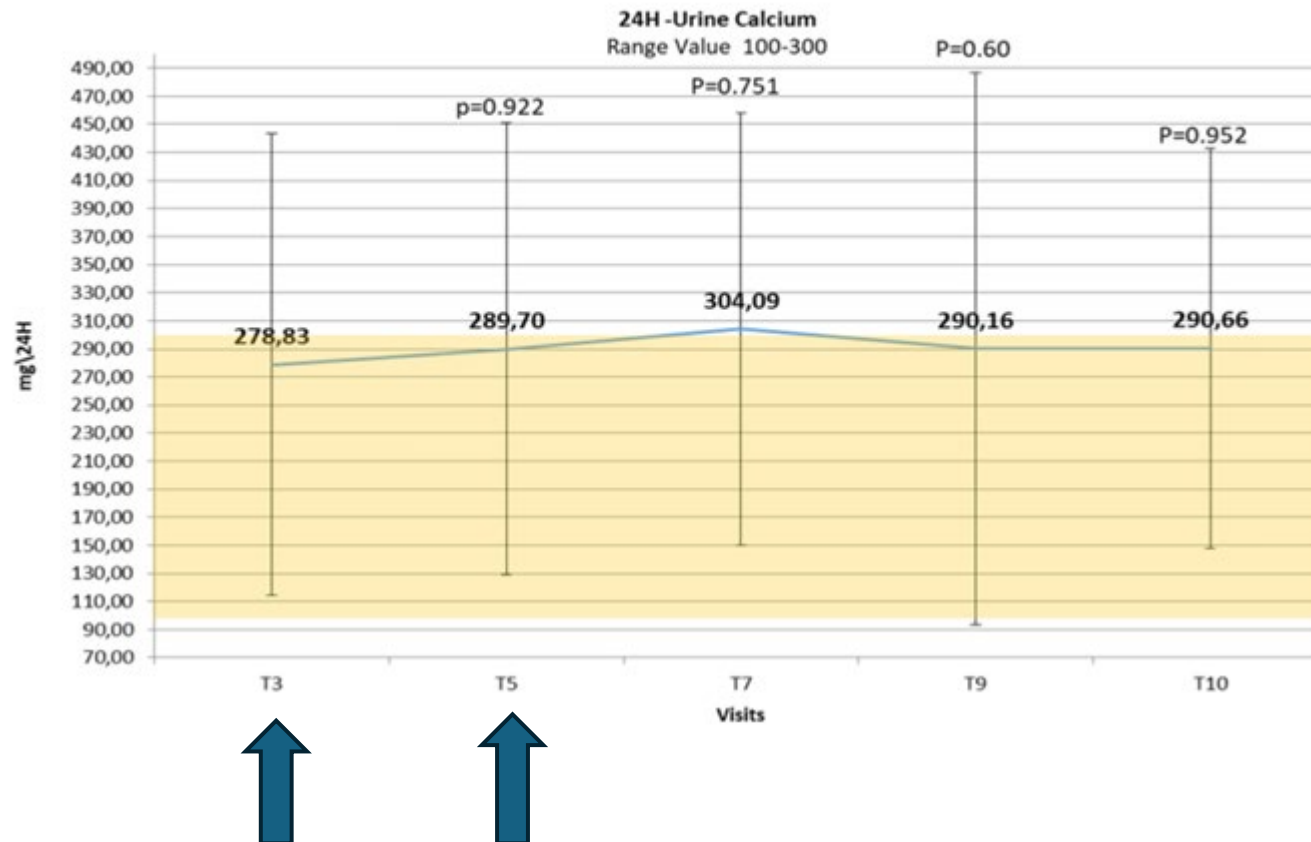
PTH 1-34 nell'ipoparatiroidismo: effetto sulla calcemia

Endocrine (2021) 72:249–259



PTH 1-34 nell'ipoparatiroidismo: effetto sulla calciuria

Endocrine (2021) 72:249–259

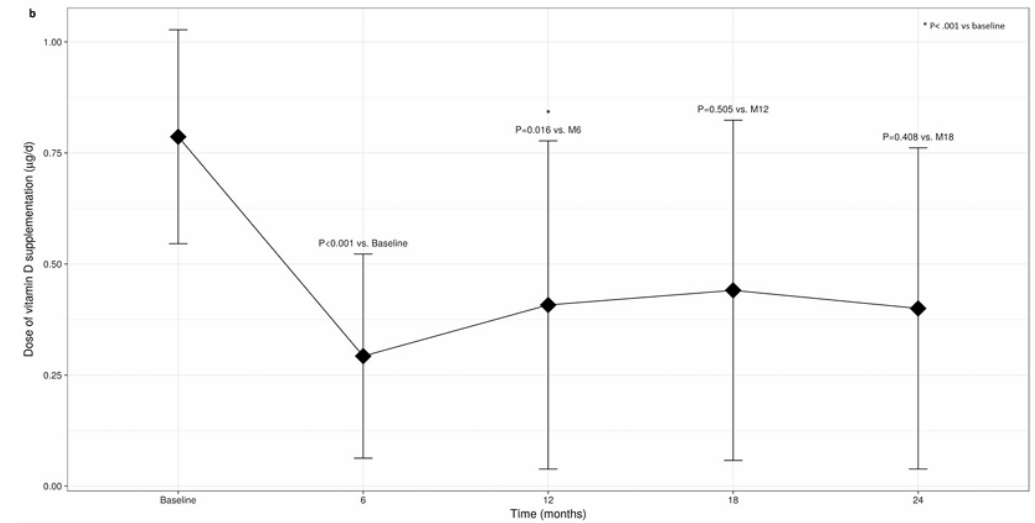
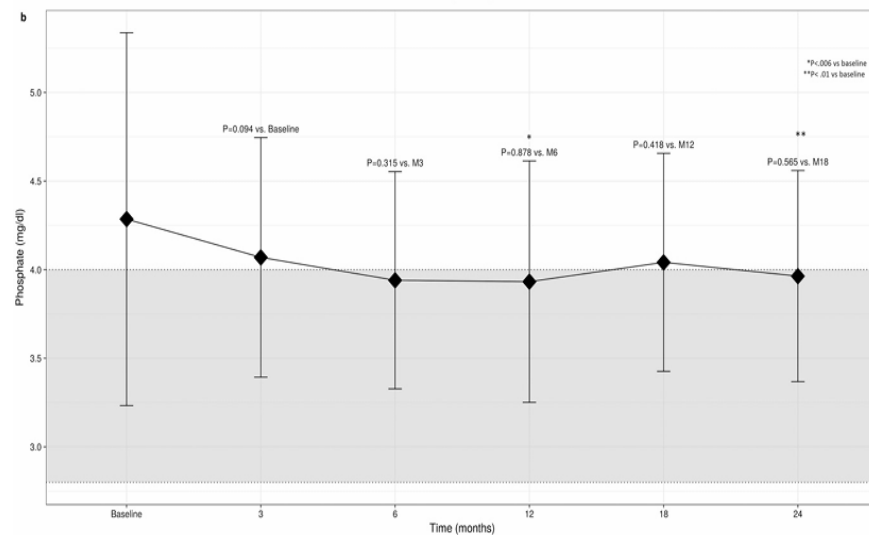
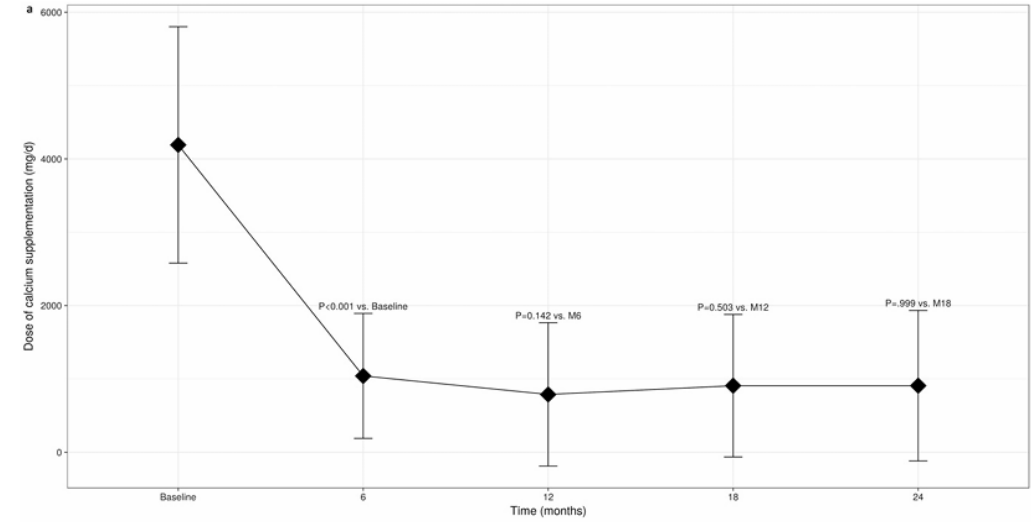
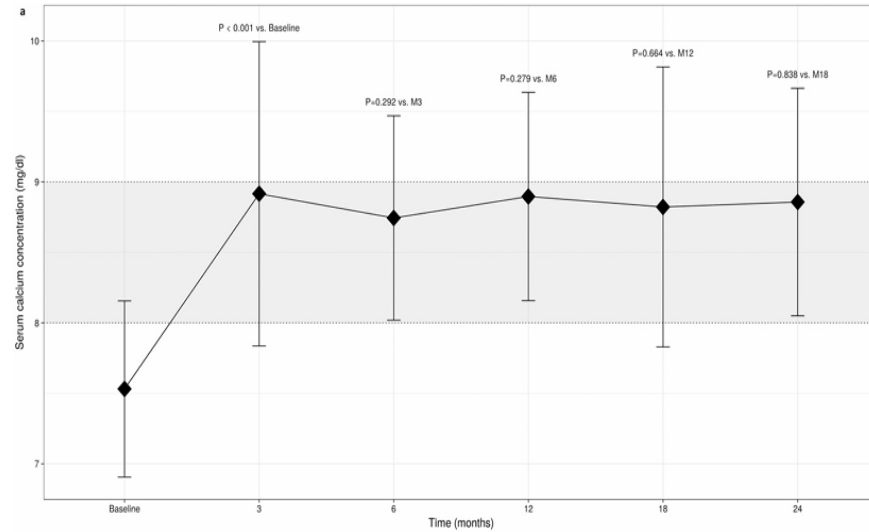


PTH 1-34 nell'ipoparatiroidismo

Tabella 2 Effetto della terapia con rhPTH in pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico su calcemia e calciuria. Dove non specificato, gli studi includono pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico di varia eziologia

Studio	Pazienti	Disegno	Risultati: calcemia	Risultati: calciuria
Winer et al. [3]	27 adulti età 18–70 anni	Trial randomizzato open-label, durata 3 anni; PTH 1-34 sc. in somministrazione bi-giornaliera alla dose media $37 \pm 2,6$ μg vs terapia standard con calcio e metaboliti attivi della vitamina D	Non differenze significative tra i due gruppi; la terapia sostitutiva con PTH 1-34 ha dimostrato di essere equivalente alla terapia con calcitriolo in termini di mantenimento di normali valori ematici di calcio	Non differenze significative tra i due gruppi; nei soggetti trattati con PTH 1-34 escrezione media urinaria di calcio nel range di norma dai 12 mesi di follow-up fino al termine dello studio, mentre nel gruppo trattato con la terapia standard calciuria media sempre al di sopra dei valori di norma
Winer et al. [4]	12 bambini età 5–14 anni	Trial randomizzato open-label, durata 3 anni; PTH 1-34 sc. in somministrazione bi-giornaliera alla dose media di 27 $\mu\text{g}/\text{dose}$ vs terapia standard con calcio e metaboliti attivi della vitamina D	Non differenze significative tra i due gruppi; la terapia sostitutiva con PTH 1-34 ha dimostrato di essere equivalente alla terapia con calcitriolo in termini di mantenimento di normali valori ematici di calcio	Nessuna differenza tra i due trattamenti
Santonati et al. [5]	42 adulti età 34–77 anni ipoparatiroidismo post-chirurgico	Trial prospettico multicentrico open-label, durata 6 mesi; PTH 1-34 in somministrazione bi-giornaliera alla dose di 40 $\mu\text{g}/\text{die}$	Incremento significativo della calcemia rispetto al baseline nei primi 15 giorni con successiva stabilizzazione fino al termine del follow-up	Incremento non significativo della calciuria dopo 3 mesi di terapia, ritorno successivo a valori pre-trattamento

PTH 1-34 studio prospettico a 2 anni



GU n.205 del 27-8-2021, è stata apportata la modifica all'allegato 1 della determina n. 1469 del 4 agosto 2017, relativa all'inserimento di teriparatide nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, quale terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave.

L'indicazione terapeutica di teriparatide è la terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave in pazienti di età >18 anni che rientrano in una o più delle seguenti categorie:

- 1) pazienti divenuti ipoparatiroidi permanenti dopo tiroidectomia totale e che sviluppano durante l'utilizzo della terapia convenzionale con calcio e vitamina D la formazione di calcoli o la deposizione di calcio a livello del parenchima renale (nefrocalcinosi);
- 2) pazienti che già in partenza presentano un difetto della funzionalità renale che potrebbe aggravarsi con l'uso del calcio e della vitamina D;
- 3) pazienti affetti da ipoparatiroidismo post-chirurgico non-responder alla terapia convenzionale con calcio e vitamina D, ossia che abbiano manifestato gravi episodi di ipocalcemia e ipomagnesemia nonostante vari regimi posologici di terapia convenzionale;
- 4) pazienti affetti da mutazioni attivanti del calcium-sensing receptor (CaR) che, in quanto affetti da questa mutazione, non sono adeguatamente responsivi alla terapia con calcio e vitamina
- 5) pazienti affetti da forme congenite di insufficienza delle ghiandole paratiroidi come ad esempio dalla Sindrome di DiGeorge o le forme di ipoparatiroidismo autoimmune nell'ambito delle sindromi polighiandolari autoimmuni, le condizioni di ipoparatiroidismo da distruzione ghiandolare per invasione da parte di cellule tumorali o per accumuli intraghiandolari di ferro o rame (emocromatosi e Malattia di Wilson).

Secondo tale determina il Teriparatide deve essere usato con cautela in giovani adulti con epifisi aperte poichè questi pazienti possono essere ad aumentato rischio di osteosarcoma.

I criteri di esclusione della determina sono:

1. pazienti con età inferiore ai 18 anni;
2. pazienti ben compensati dalla terapia con calcio e vitamina D, che non manifestano alterazioni della funzionalità renale e che non hanno mai presentato sviluppo di calcolosi renale o nefrocalcinosi;
3. pazienti con insufficienza renale grave; cautela in pazienti con insufficienza renale di grado moderato;
4. donne incinte o che allattano;
5. pazienti attualmente in trattamento o precedentemente trattati con radioterapia allo scheletro;
6. pazienti con neoplasie maligne a carico dello scheletro o metastasi ossee;
7. pazienti con aumentato rischio basale di osteosarcoma come i pazienti con Malattia ossea di Paget o disturbi ereditari;
8. pazienti con innalzamenti inspiegati della fosfatasi alcalina ossea;
9. pazienti con pseudoipoparatiroidismo.

L'uso di Teriparatide nei pazienti con **insufficienza epatica grave** non è raccomandato in quanto non vi sono dati disponibili relativi a tale categoria di pazienti.

Il farmaco non è stato studiato in pazienti con **urolitiasi** in fase attiva, pertanto il farmaco deve essere usato con cautela in tali pazienti

POSOLOGIA: quella che ha dato migliori risultati 0,5-0,7 mcg/kg/die meglio in doppia somministrazione quindi un totale tra i 20-40 fino a 80 mcg/die.

La delibera sottolinea la necessità di:


- di monitorare i pazienti e di trasmettere i dati del monitoraggio
- di comunicare eventuale sospensione ed il motivo mediante apposita scheda
- l'acquisizione di un consenso informato
- istruzione sulla modalità di somministrazione, prescrizione e dispensazione del farmaco
- aderire ai programmi di screening per **osteosarcoma** raccomandati in base al sesso e all'età e di informare i pazienti sulla necessità di contattare il medico prescrittore in caso di dolore intenso di nuova insorgenza in assenza di altra causa nota, non responsivo ai comuni trattamenti analgici, eventualmente associato a gonfiore locale

ORIGINAL ARTICLE

JBMR









Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study

Alicia Gilsean,¹  Kirk Midkiff,¹ David Harris,¹ Nicole Kellier-Steele,² David McSorley,¹ and Elizabeth B Andrews¹

¹RTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC, USA

²Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Effetti collaterali delle terapie con PTH nell'ipoparatiroidismo

-  Nausea
-  Stipsi
-  Cefalea
-  Reazione nel sito di iniezione
-  Ipercalcemia e dolori ossei
-  Ipercalciuria

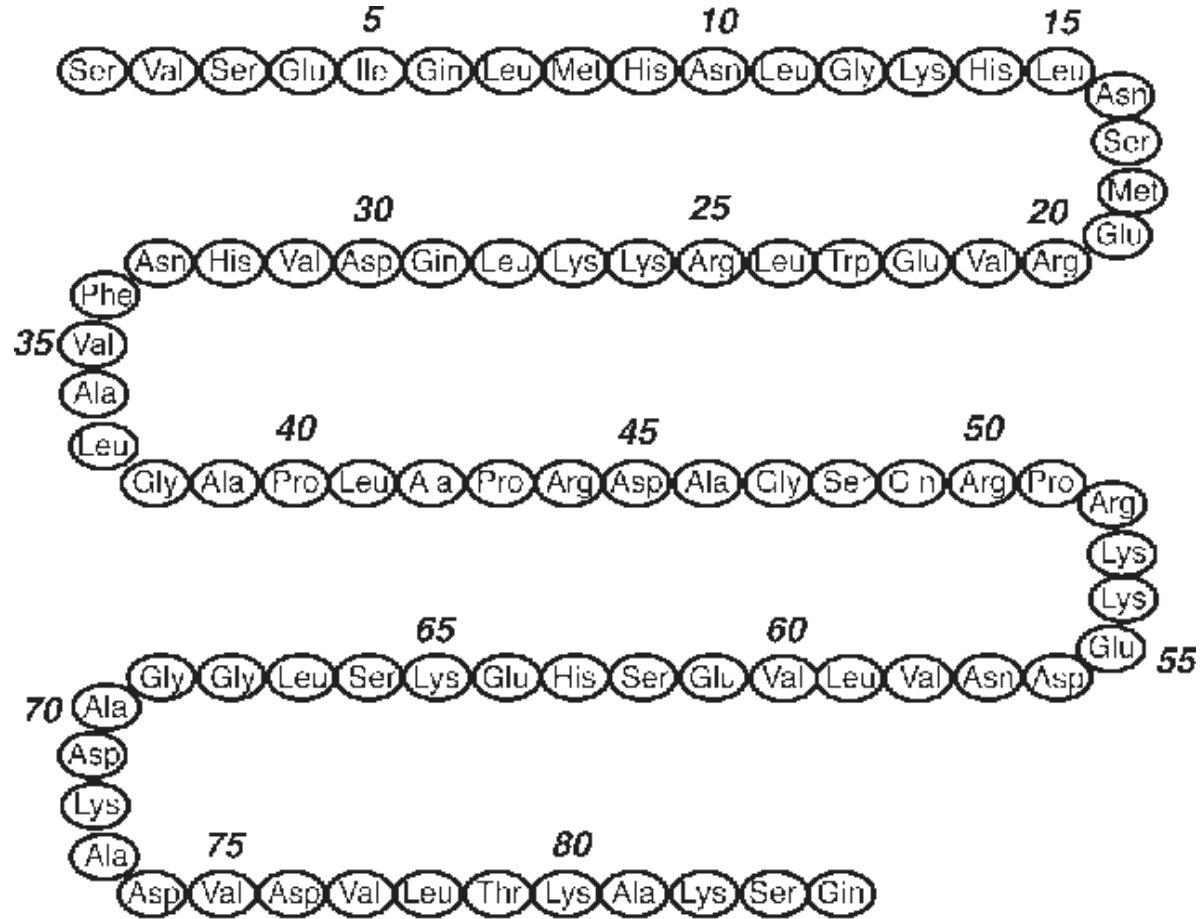
Puliani G et al. JBMR 2022

Problematiche dell'uso del PTH 1-34

- **Emivita** 1 ora (necessita almeno 2 somministrazioni/die, preferibilmente iniezioni multiple giornaliere o infusione sottocutanea continua con una pompa)
- E' una **terapia off-label**
- Il farmaco deve essere usato ad un **dosaggio** molto superiore a quello registrato (20 mcg vs 40-80 mcg/die) e per un **periodo di tempo** maggiore (ipotetico rischio di osteosarcoma non noto)
- Non esistono studi randomizzati, in doppio cieco e per lungo periodo di tempo
- **Non studi di dose-finding, efficacia e sicurezza a lungo termine**, la sicurezza è valutata fino a 3 anni con 20ug/die (studio osteoporosi). Warning già' a 20 ug/die

PTH 1-84

PTH (1-84)



PTH 1-84

- Prima terapia non convenzionale approvata negli USA dalla FDA (2015) ed in Europa (EMA 2017) per ipoparatiroidismo non controllato dalla terapia convenzionale
- Emivita 3 ore (possibile anche somministrazione 1 volta/die)

Studio registrativo (STUDIO REPLACE)

Caratteristiche principali dello studio REPLACE:

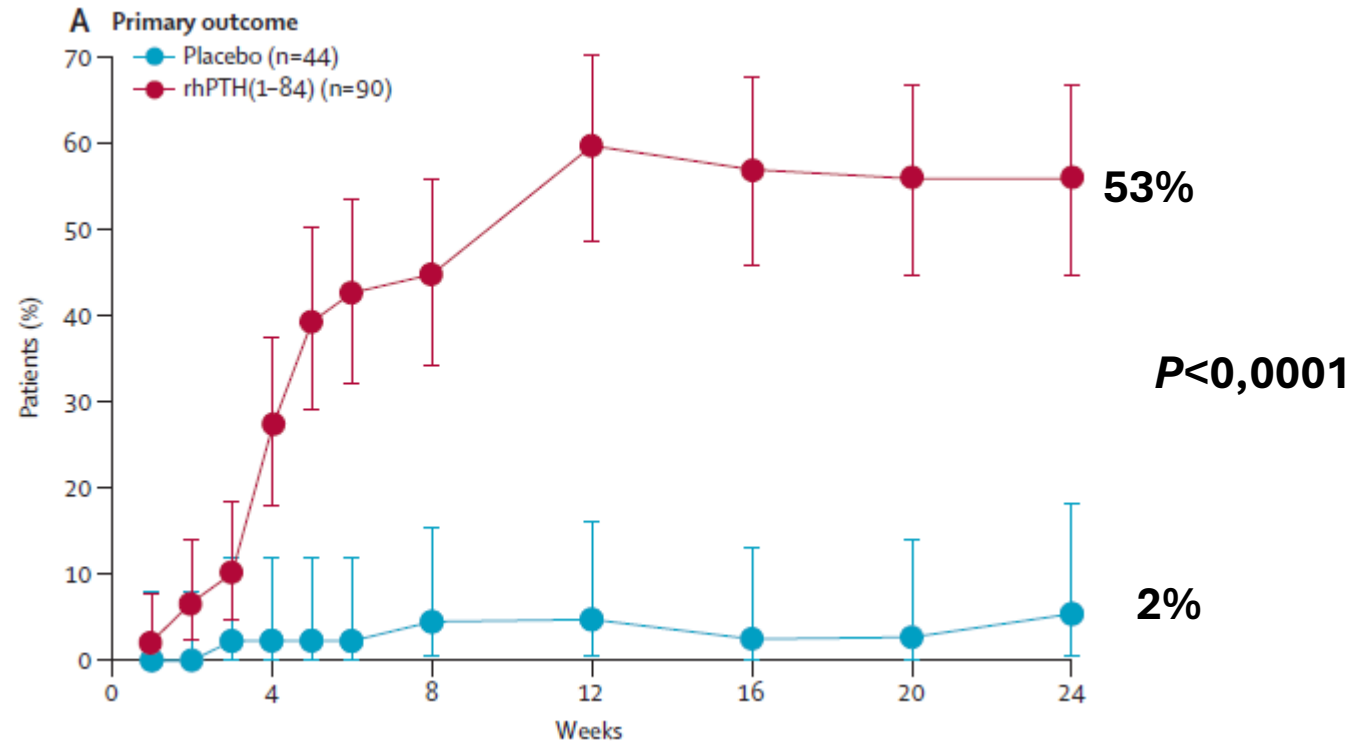
1. Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e internazionale;
2. Fase iniziale di ottimizzazione della terapia con calcio e vitamina D;
3. I pazienti in entrambi i bracci dello studio in terapia con calcio e vitamina D;
4. Obiettivo primario dello studio: riduzione del 50% o piu' del dosaggio di calcio e vitamina D e mantenimento della calcemia corretta per albumina uguale o superiore rispetto ai valori basali

Studio REPLACE

OBIETTIVO PRIMARIO

53% pz trattati con PTH (1-84) hanno raggiunto endpoint primario;

98% pz trattati con PTH (1-84) con compliance >80%

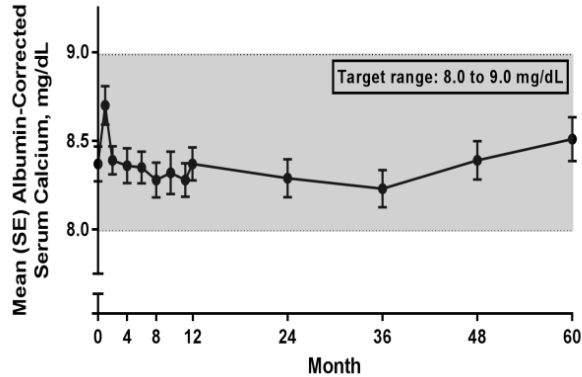


Possibili limiti dello studio REPLACE

- I pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario dello studio sono poco più della metà nel braccio di trattamento con PTH (1-84);
- Lo studio riguarda una popolazione di pazienti ipoparatiroidi non selezionata per essere obbligatoriamente non controllata dalla terapia standard;
- Lo studio ha avuto una durata di 6 mesi (dato gruppo controllo con placebo). Quindi non vengono forniti dallo studio elementi di valutazione su efficacia e safety a lungo termine

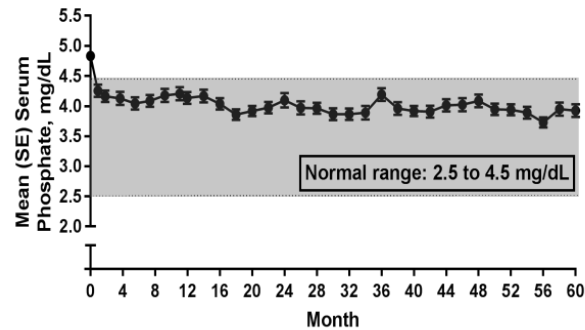
Studio RACE estensione open-label dello Studio REPLACE : 5 anni con PTH(1-84)

Calcio sierico corretto albumina



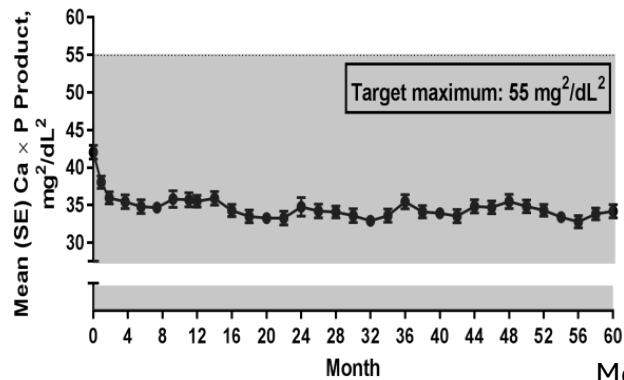
- Ca sierico medio rimane entro il range target durante i 5 anni dello studio
- Media \pm SD cambia dal basale alla fine dei 5 anni di -0.1 ± 0.89 mg/dL

Fosfato sierico



- I livelli di fosfato sierico diminuiscono dal basale e rimangono stabili e nel range di normalità durante i 5 anni di trattamento con rhPTH(1-84)
- Modifica dal basale ai 5 anni : Media \pm SD -1.0 ± 0.78 mg/dL

Prodotto Calcio -Fosforo



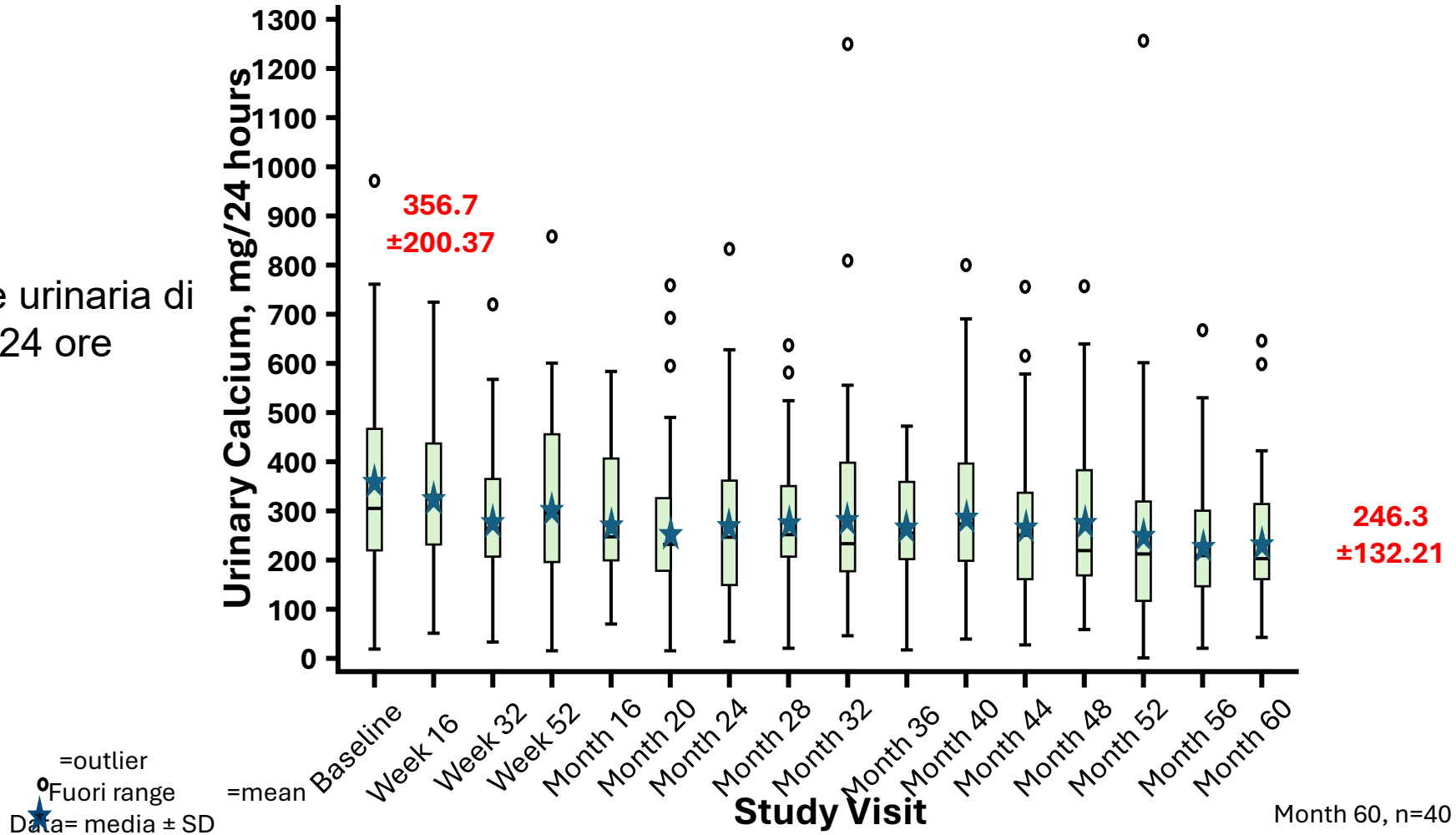
- Il trattamento con rhPTH(1-84) era associato con un miglioramento del prodotto Ca/F dal basale ai 5 anni di trattamento
- Modifica dal Basale a 5 anni: Media \pm SD era di -8.5 ± 8.29 mg²/dL²

Month 60, n=40 .

Mannstadt M et al J Clin Endocrinol Metab 2019)

STUDIO RACE: EFFETTI SULLA CALCIURIA

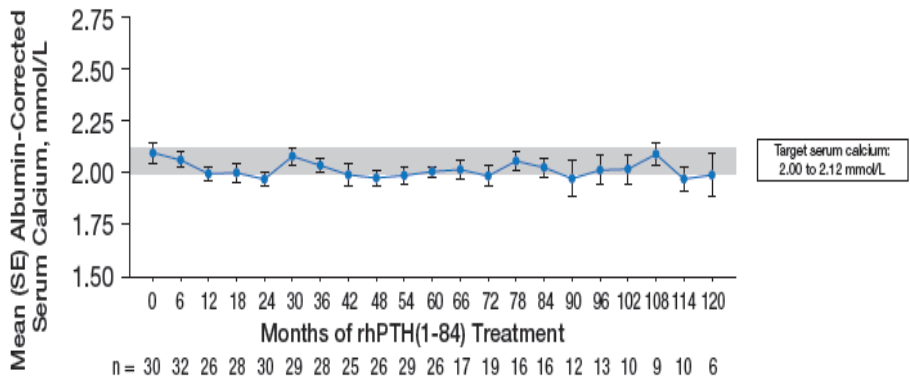
Escrezione urinaria di Calcio mg/24 ore



Riduzione del Ca urinario medio durante tutto il periodo di studio

Risultati di un'analisi retrospettiva della Columbia University sulla loro casistica di pazienti trattati con PTH(1-84) per 10 anni

Figure 1. Albumin-Corrected Serum Calcium Over Time



- Mean (SD) urinary calcium was 290.94 (134.51) mg/24 hours at baseline.
- Mean urinary calcium showed trends toward reductions over the first 18 months of rhPTH(1-84) treatment, and remained under 260 mg/24 hours at all postbaseline time points (Figure 2).

Figure 2. Urinary Calcium Over Time

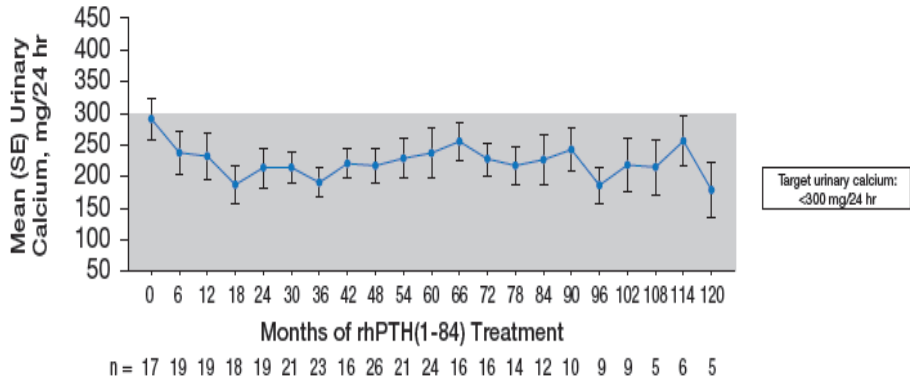
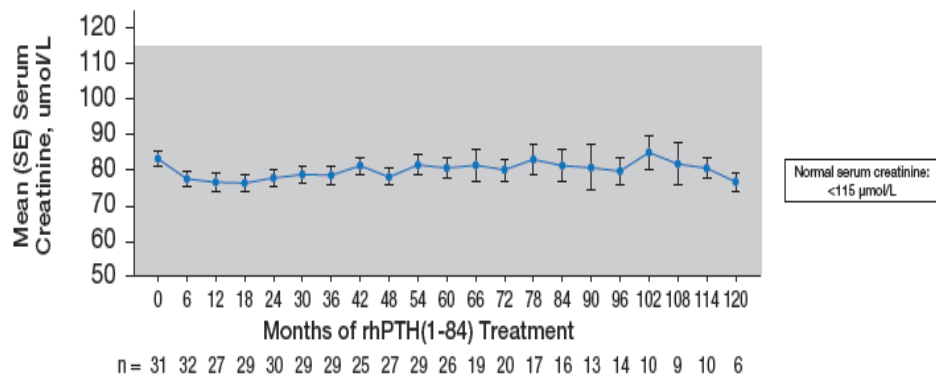
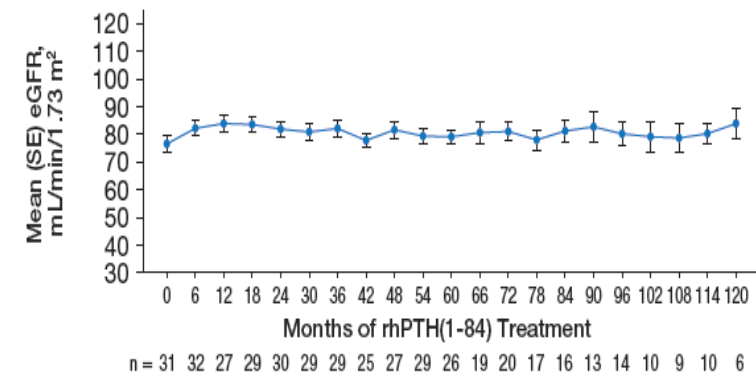


Figure 5. Serum Creatinine Over Time



- Mean (SD) eGFR was 76.59 (16.60) mL/min/1.73 m² at baseline.
- Mean eGFR was between 60 and 89 mL/min/1.73 m² at all time points over the course of rhPTH(1-84) treatment (Figure 6).

Figure 6. eGFR Over Time



STUDIO RACE. Tollerabilità, eventi avversi più comuni (20% dei pazienti)

E	n (%)	Eventi
Any AE	48 (98.0)	961
Ipocalcemia	18 (36.7)	46
Spasmi Muscolari	16 (32.7)	40
Parestesie	15 (30.6)	38
Sinusite	15 (30.6)	28
Nausea	15 (30.6)	20
Mal di testa	12 (24.5)	20
Artralgia	12 (24.5)	18
Bronchite	11 (22.4)	14
Nasofaringite	10 (20.4)	18
Dolore di schiena	10 (20.4)	15
Stipsi	10 (20.4)	11

Eventi Avversi seri sono stati riportati in 13 pazienti (26.5%); nessuno è stato correlato al trattamento

Nessuna segnalazione di OSTEOSARCOMA (confermato da dati PMS USA in circa 1000 Pazienti)

Problematiche dell'uso del PTH (1-84) nell'ipoparatiroidismo

- Il PTH (1–84) ricombinante umano, ha rappresentato una svolta parziale. Studi clinici come REPLACE ne hanno dimostrato la **capacità di ridurre l'uso di supplementi e stabilizzare la calcemia**, ma senza normalizzare sempre la calciuria nelle 24 ore.
- *A queste incertezze si sono aggiunti problemi pratici: un richiamo del prodotto nel 2019 per contaminazione da particolato e **la cessazione della produzione** nel 2024.*
- *La farmacocinetica di PTH (1–84), con una doppia fase di assorbimento e un'emivita di circa tre ore, non permette un'esposizione continua al recettore PTH1R, lasciando scoperti i pazienti nelle ore che precedono la successiva somministrazione.*
- *Inoltre, **non tutti gli studi documentano effetti positivi sull'osso (su BMD e porosità corticale)** e l'impatto a lungo termine sul rischio di frattura resta incerto.*

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI/1

- L'ipoparatiroidismo è l'unica malattia con un deficit ormonale la cui terapia convenzionale non è rappresentata dalla somministrazione dell'ormone carente, ma da supplementi di calcio e vitamina D spesso ad alte dosi.
- La terapia convenzionale dell'ipoparatiroidismo è spesso gravata da effetti collaterali, è poco tollerata e non permette sempre di raggiungere l'eucalcemia.

CONCLUSIONI/2 (Problemi aperti)

La terapia con PTH 1-34 e PTH 1-84 permette un più efficace raggiungimento dell'eucalcemia ma anch' essa è gravata da alcune problematiche:

- Sono spesso necessarie più somministrazioni (PTH 1-34),
- La terapia con PTH 1-34 è off-label, pur essendo riconosciuta in Italia
- Attualmente il PTH 1-84 non è disponibile in commercio
- Non sempre vi è una normalizzazione della calciuria e i valori di calcemia possono fluttuare,
- Vi è un tema di safety nel lungo termine (almeno in teoria) che riguarda il rischio di osteosarcoma (osservato nei ratti ma non nell'uomo).

Ringraziamenti



Institute of Endocrine and Metabolic Sciences
Università Vita-Salute San Raffaele
UO Endocrinologia IRCCS Ospedale San Raffaele
Milano

Professor Andrea Giustina

Dott. Di Filippo, Dott.ssa Laura Castellino, Dott.ssa Francesca Perticone,
Dott.ssa Sara Menotti, Dott.ssa Giovanna Mignogna, Dott.ssa Marcella Sirtori,
Dott. Mauro Doga, Dott.ssa Paola Loli
Medici Specializzandi