



Primo Congresso  
Interregionale  
AME Sud - Italia



Indicazioni e prescrivibilità del  
Teriparatide

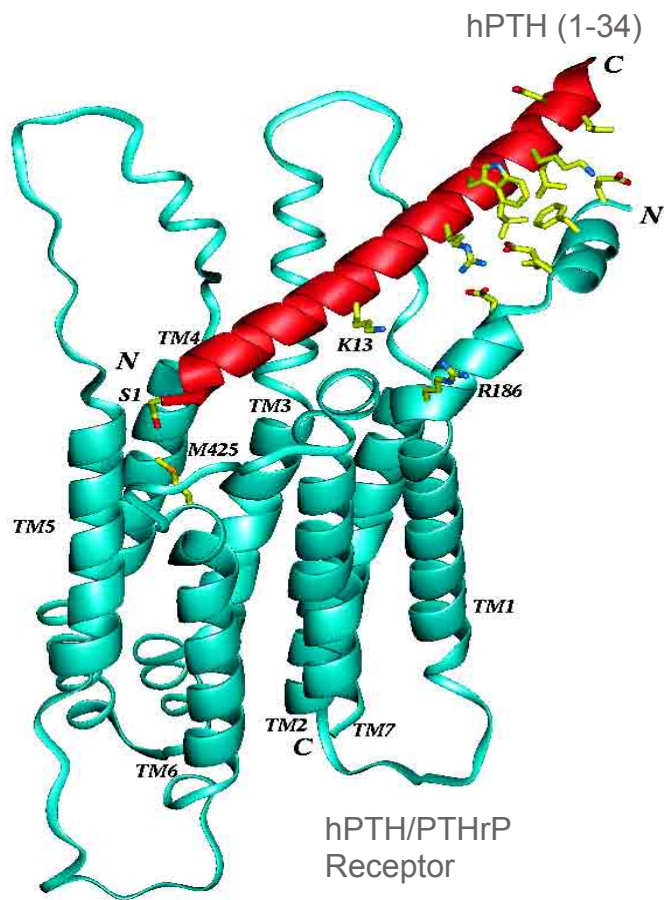
*Domenico Serino*

*U.O.D. Endocrinologia*

*AORN Cardarelli - Napoli*

Matera, 9-10 Maggio 2014





- ❖ Teriparatide, rhPTH (1-34) è identico alla sequenza con aminoacido 34 n-terminale dell'ormone paratiroideo umano endogeno
- ❖ Frammento che contiene tutte le classiche azioni biologiche dell'ormone completo

# TERIPARATIDE

## indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura
- Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura

# Controindicazioni

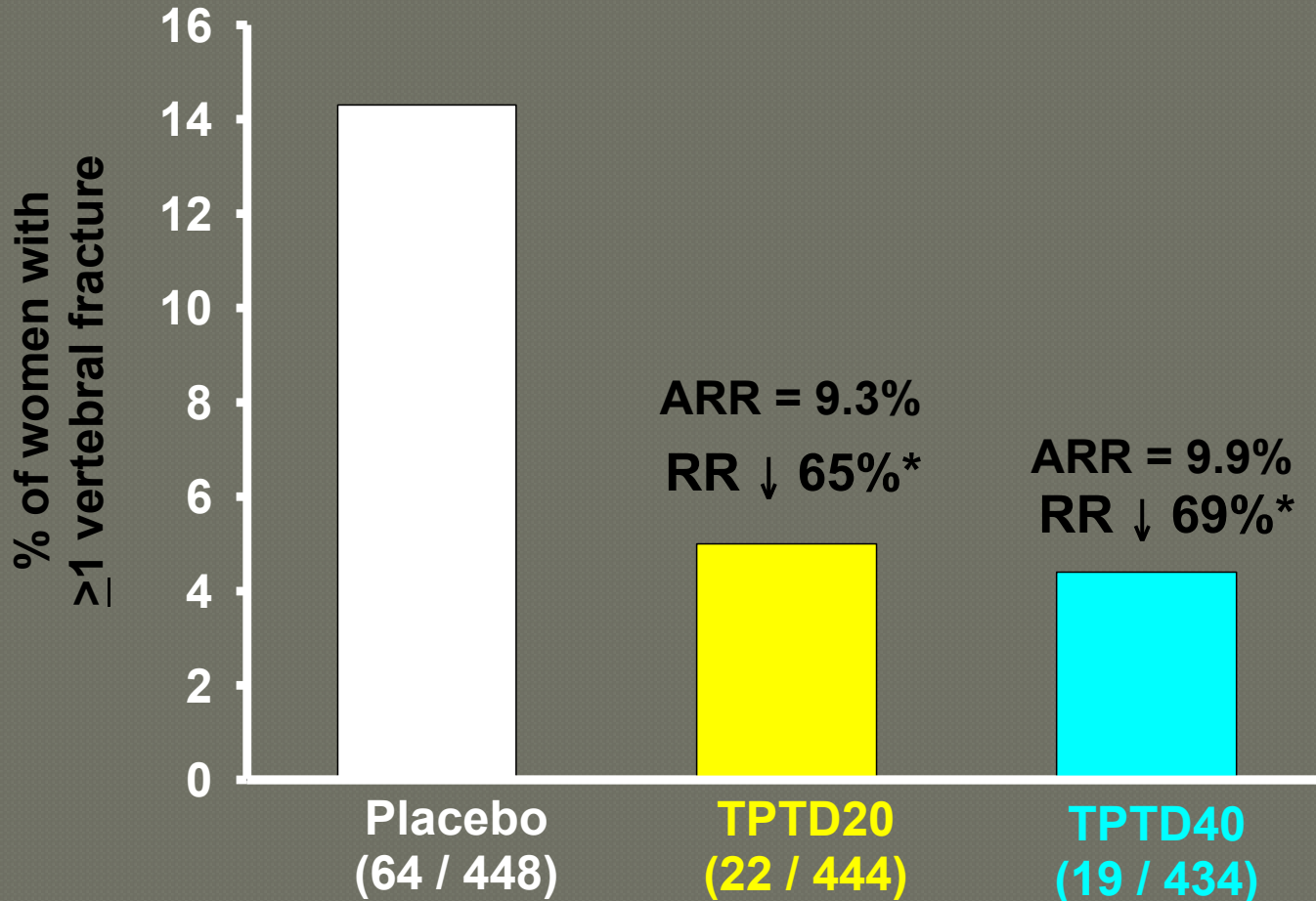
- • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- • Gravidanza e allattamento .
- • Ipercalcemia preesistente.
- • Grave insufficienza renale.
- • Malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.
- • Aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
- • Precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto).
- • I pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

**EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS**

ROBERT M. NEER, CLAUDE D. ARNAUD, JOSE R. ZANCHETTA, RICHARD PRINCE, GREGORY A. GAICH, JEAN-YVES REGINSTER, ANTHONY B. HODSMAN, ERIK F. ERIKSEN, SOPHIA ISH-SHALOM, HARRY K. GENANT, OUHONG WANG, AND BRUCE H. MITLAK

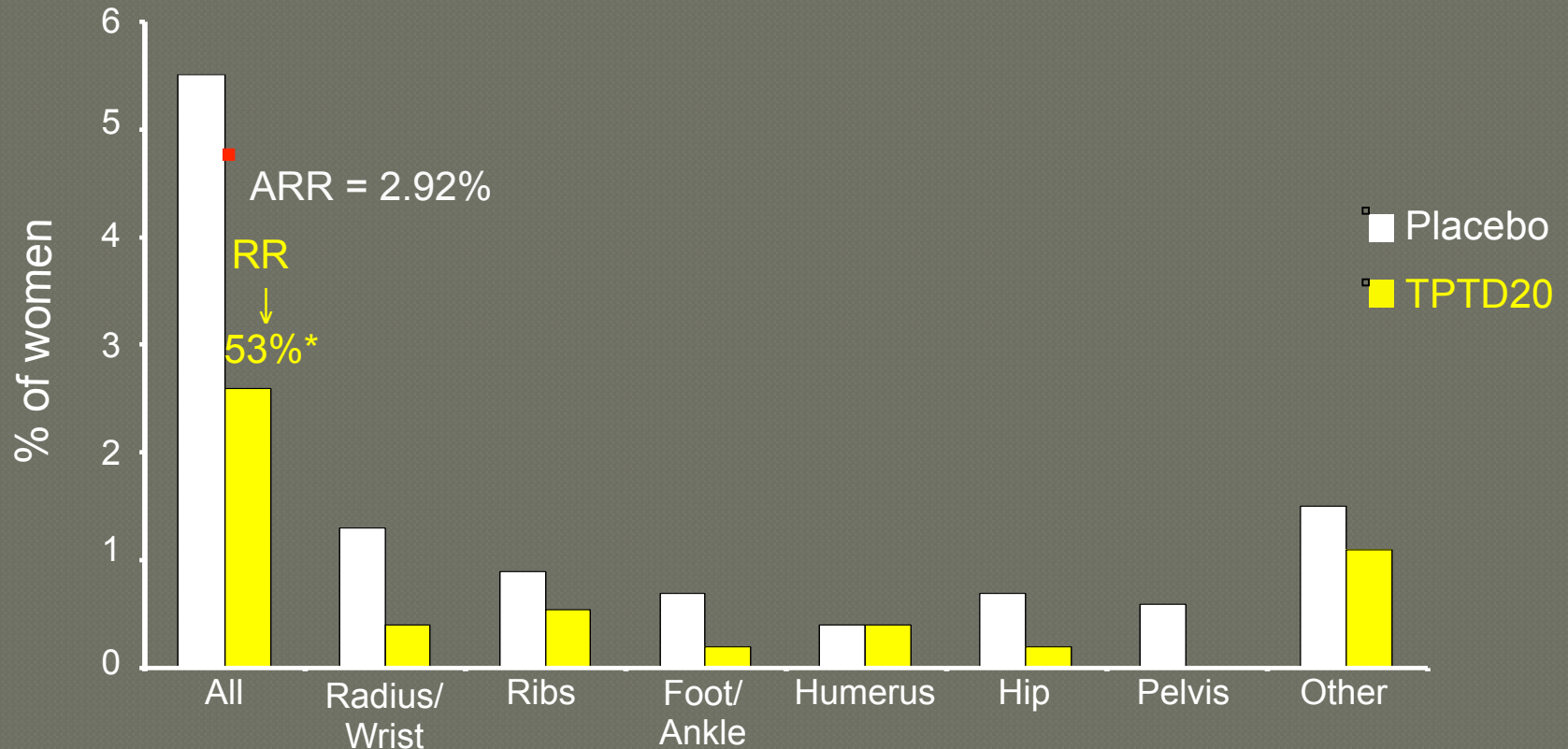
- 1,637 donne in menopausa con fratture vertebrali prevalenti
- Pazienti randomizzati in doppio cieco con placebo, teriparatide 20 mcg, o 40 mcg una somministrazione quotidiana per 2 anni (mediana 19 mesi)
- Tutti i pazienti ricevevano calcio 1.000 mg/die, vitamin D 400-1.200 IU/die

## Teriparatide Reduces the Risk of New Vertebral Fractures



# Teriparatide Reduces Incidence of Nonvertebral Fragility Fractures

## Fracture Prevention Trial



RR = relative risk vs. placebo  
ARR = absolute risk reduction

\*P < 0.05 vs. placebo

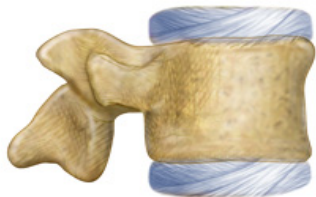
# Teriparatide nell'osteoporosi severa primaria e secondaria - Rimborso secondo nota 79 <sup>1</sup>

PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI	PAZIENTI NON RESPONDER	PAZIENTI NAIVE
1 frattura vertebrale severa o 2 fratture vertebrali moderate +	Pregressa frattura femorale o vertebrale moderata o severa +	3 fratture cumulative vertebrali severe o di femore, anche in assenza di precedenti trattamenti con altri farmaci della nota 79
Età superiore ai 50 anni +	In trattamento con altri farmaci della nota 79 da almeno 1 anno +	
Trattamento da più di 12 mesi con >5mg/die di prednisone o equivalenti	Una nuova frattura di femore o una frattura vertebrale moderata o severa	

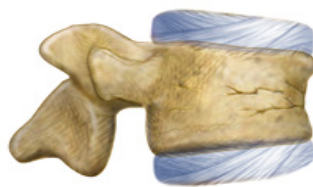


# valutazione morfometrica delle deformità nelle VCF

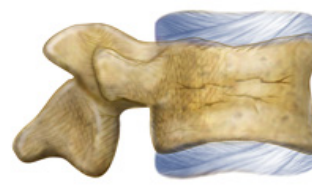
normale



cuneo



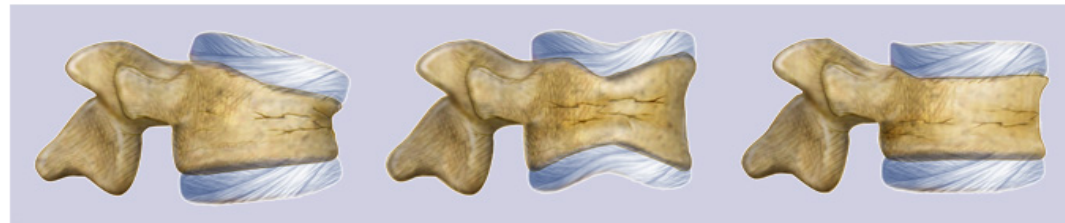
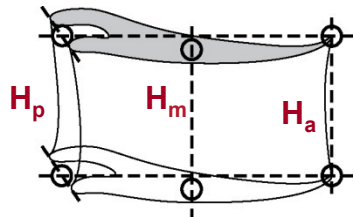
biconcava



schacciamento



deformità lieve  
(riduzione  
altezza  
20-25%)



deformità  
moderata  
(riduzione  
altezza  
25-40%)

misurazioni utilizzate  
per la valutazione

$H_p$  = altezza posteriore  
 $H_m$  = altezza media  
 $H_a$  = altezza anteriore



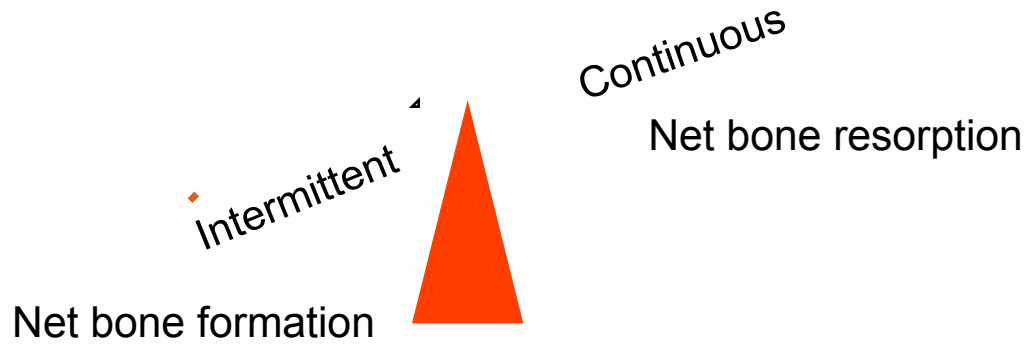
deformità grave  
(riduzione altezza  
≥40%)

La nota si applica su diagnosi a piano terapeutico, della durata di **6 mesi** prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre 3 volte (per un totale complessivo di **24 mesi**), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano.

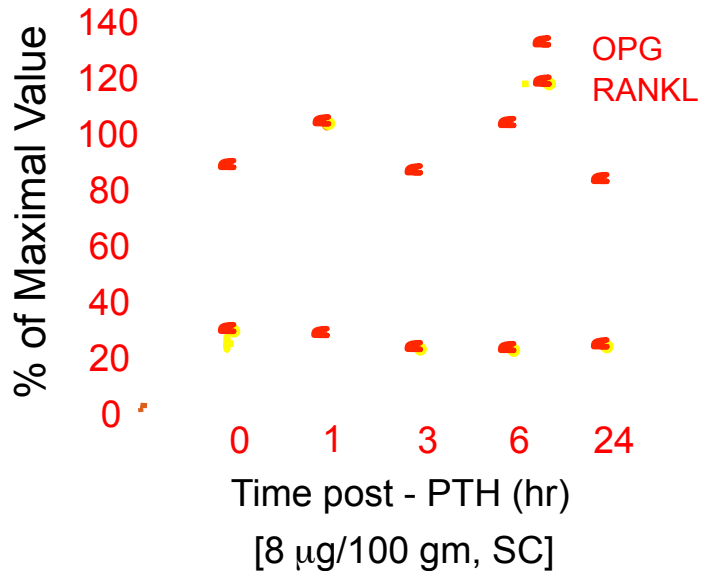
# Differenze tra terapia antiriassorbitiva e anabolica

TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA	TERAPIA ANABOLICA
Agisce sugli osteoclasti	Agisce sugli osteoblasti
Riduce il turnover osseo	Incrementa la formazione ossea
Aumenta la BMD	Aumenta la BMD
Riduce il rischio di frattura	Riduce il rischio di frattura
Riduce la porosità corticale	Aumenta la spessore della corticale e migliora la geometria ossea
	Incrementa il volume osseo trabecolare
	Migliora la struttura dell'osso spongioso

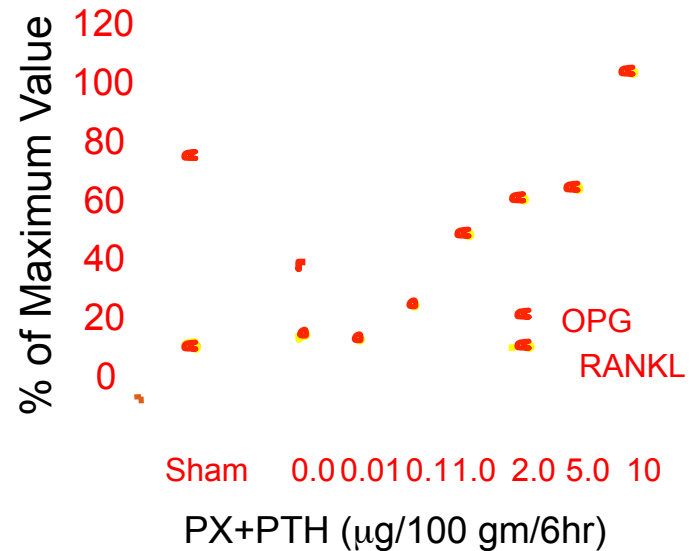
# The PTH Paradox



□ Intermittent – single injection:  
Time course for PTH effect  
on OPG and RANKL



□ Continuous infusion:  
PTH dose response on  
OPG and RANKL





**once-daily**

**PTH**



**continuous**

↓ osteoblast apoptosis

bone lining cells

↑ cbfa1  
↑ BMP  
↑ PPAR<sub>γ</sub>  
↑ Wnt  
↑ IGF 1,2  
↑ amphiregulin

↓ RANKL  
↑ OPG

↑ RANKL  
↓ OPG



↑ osteoblast number/function



↑ bone formation



↑ bone mass/strength



↑ osteoclast



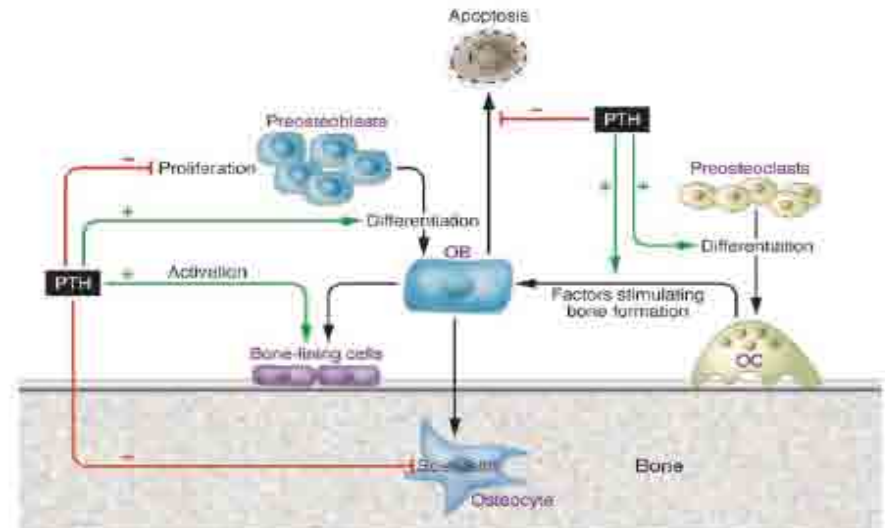
↑ bone resorption



↑ serum Ca<sup>++</sup>

# Meccanismo di azione

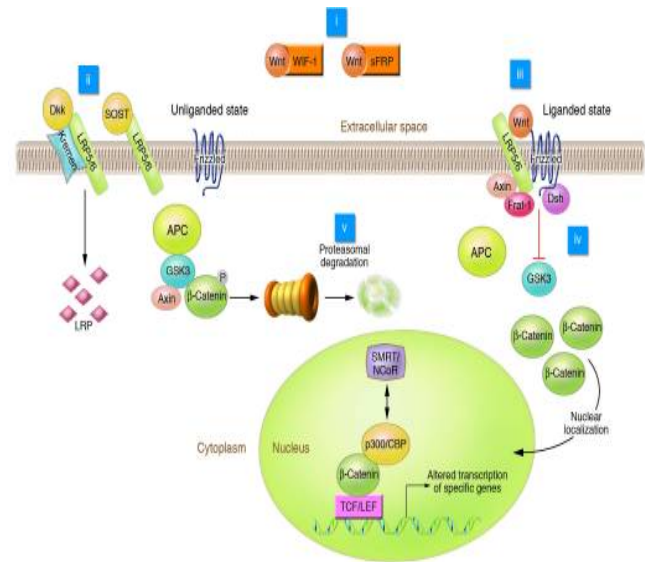
Teriparatide agisce sulla formazione di osso a diversi livelli :



- Stimola il complesso Wnt/ $\beta$ -catenina
- Inibisce la sclerostina, prodotta del gene SOST
- Stimola direttamente le cellule della linea osteoblastica,
- Inibisce l'apoptosi degli osteoblasti ,
- Modula del sistema OPG/RANK/sRANKL,
- Aumenta i livelli di IGF-1
- Regola la secrezione di IL-6
- Incrementa la proliferazione dei precursori degli osteoblasti

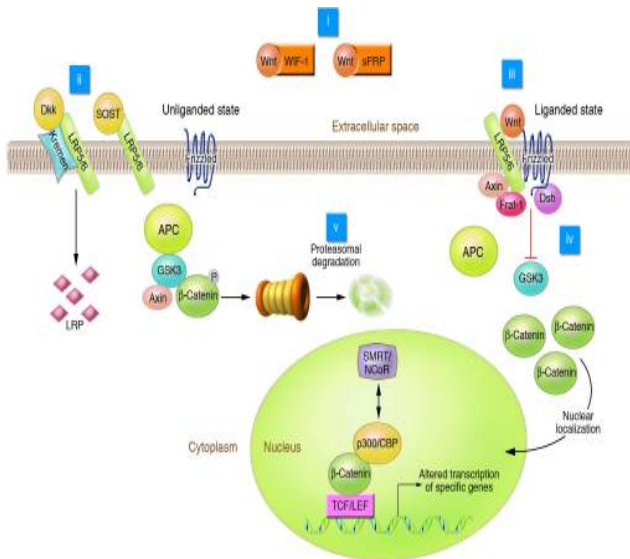
# VIA ANABOLICA (I)

## SISTEMA Wnt- $\beta$ catenina



- E' il più importante sistema nell'attivazione nel pathway dell'osteoblastogenesi
- Wnt è una glicoproteina cruciale per lo sviluppo e l'omeostasi di molti organi e tessuti, compreso il tessuto osseo
- Il segnale Wnt/  $\beta$ catenina regola la differenziazione, proliferazione e sopravvivenza degli osteoblasti

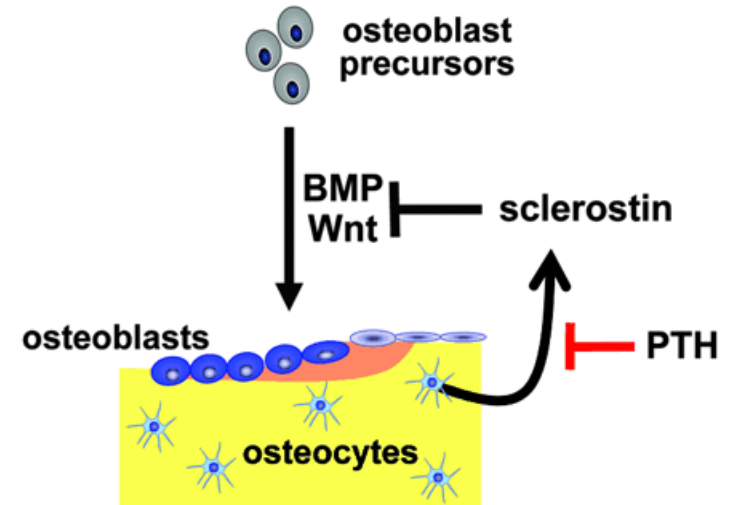
# Via anabolica: Sistema Wnt/b catenina



Importante sistema nell'attivazione del pathway dell'osteoblastogenesi, per la differenziazione, proliferazione e sopravvivenza degli osteoblasti

Il legame di Wnt sul recettore dell'osteoblasta innesca una cascata di eventi che induce la stabilizzazione della beta catenina che trasloca nel nucleo e promuove l'espressione di geni che stimolano l'attività osteoblastica

*La sclerostina* si colloca tra gli inibitori naturali del sistema Wnt, la sua attività è controllata dal gene *SOST*, ed agisce inducendo la degradazione della beta catenina





*Teriparatide (PTH 1-34) approvato nel novembre del 2002 dalla FDA e da allora è stato usato per trattare più di 1 milione di pazienti in tutto il mondo*

Position paper a cura della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) approvato dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR)

**Il profilo di sicurezza dei farmaci per il trattamento dell'Osteoporosi.**

**Revisione critica della letteratura**

- Dati di letteratura medica che spesso fanno riferimento a studi osservazionali post-marketing
- Da questa revisione il dato globale che emerge è che il profilo di sicurezza dei farmaci impiegati per la prevenzione delle fratture da fragilità è globalmente buono
- Gli eventi avversi sono rari e il rapporto rischio/beneficio è a favore dell'utilizzo di tali farmaci

# Teriparatide I

- ❑ Transitorio aumento della calcemia (circa 0,8 mg/dl)
- ❑ Picco dopo 4-6 ore
- ❑ Successiva riduzione fino ai livelli basali prima della somministrazione del giorno dopo
- ❑ Le variazioni della calcemia rimangono solitamente nel range di normalità
- ❑ Nell'11% lieve ipercalcemia
- ❑ Ripetute e persistenti condizioni di ipercalcemia indicano una rivalutazione della diagnosi ed eventualmente riduzione o sospensione della supplementazione calcica

# Teriparatide II

- ❑ Aumento escrezione renale di calcio (30 mg nelle 24 ore)
- ❑ Senza manifestazioni cliniche
- ❑ Nel 3% aumento dell'uricemia
- ❑ Aumenti lievi ma opportuno evitare trattamento se storia di nefrolitiasi o gotta altrimenti controllare livelli sierici e urinari di calcio e ac. urico
- ❑ Durante i trial clinici entro le prime ore dalla somministrazione riportati più frequentemente rispetto al placebo vertigini (9 %), crampi arti inferiori (3 %) e lieve irritazione locale con eritema nella sede dell'iniezione sottocutanea

# Sintesi delle evidenze

- Tollerabilità buona
- Controllo calcemia in corso di trattamento
- Controindicazioni assolute: Iperparatiroidismo primitivo, Malattia di Paget, pregressa terapia radiante scheletrica, malattia neoplastica ossea primitiva o metastatica.
- Cautela in pazienti con urolitiasi in fase attiva
- Cautela se riferita ipotensione ortostatica o sindrome vertiginosa con l'assunzione del farmaco.

# Rischio Osteosarcoma

- Allarme scaturito dall'evidenza di un' aumentata incidenza nei ratti maschi e femmine di Osteosarcoma e altre neoplasie ossee ( studio Fisher 344 ratti)
- Effetto però dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento
- Osservato per esposizioni di 3 a 60 volte maggiori
- Comunque non prescrivere quando c'è un aumentato rischio (Paget, aumento non spiegato della fosfatasi alcalina, precedente esposizione a radioterapia coinvolgente lo scheletro)
- Limitazioni nella durata della terapia (24 mesi)

□ THE US POSTMARKETING SURVEILLANCE STUDY OF ADULT OSTEOSARCOMA AND TERIPARATIDE: STUDY DESIGN AND FINDINGS FROM THE FIRST 7 YEARS

□ Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, Masica D.  
RTI Health solutions, Research Triangle Park – USA

Data collected in the study provide descriptive information on a large number of adults with Osteosarcoma. After 7 years of the study, there were **no osteosarcoma patients** who had a prior history of Teriparatide treatment

Jbone Miner Res. 2012 dec; 27(12):2429-37



- Studio avviato nel 2003 negli U.S. della durata di 15 anni
- Dopo 7 anni nessun paziente con osteosarcoma aveva una storia di trattamento con teriparatide
- A metà strada non rilevata associazione tra teriparatide ed Osteosarcoma in esseri umani

# Compliance e persistenza al Teriparatide

- Circa il 50% dei pazienti abbandona le terapie per l'osteoporosi nel primo anno dall'inizio del trattamento senza ottenere alcun beneficio in termini di incidenza di nuove fratture correlate
- Osteoporosi: malattia cronico-degenerativa quasi asintomatica “Epidemia silenziosa” senza percezione di malattia e gravità delle complicanze

# Compliance e persistenza al Teriparatide

- Vari studi hanno dimostrato elevato livello di Compliance e Persistenza alla terapia
- Già nello studio di Neer solo il 6% dei pz si ritirò prima della fine dello studio
- 87% di persistenza a 12 mesi in uno studio britannico
- 81,5% a 15 mesi in uno studio francese

□

## Evaluation of persistence and adherence to teriparatide treatment in patients affected by severe osteoporosis (PATT): a multicenter observational real life study

Silvia Migliaccio et al.

Clinical cases in mineral and bone metabolism 2013;10(1)56-60

- Scopo dello studio: valutare la persistenza e l'aderenza alla terapia con teriparatide in pazienti affetti da osteoporosi grave – studio multicentrico osservazionale
- 5 diversi centri specializzati per il trattamento dell'osteoporosi nel nord, centro e sud Italia su 475 donne
- Controlli a 6-12 e 18 mesi
- Risultati: Persistenza trattamento a 6 mesi 89,79% , a 12 mesi 87,5%, a 18 mesi 86,5%.

Aderenza 100% a 6-12 e 18 mesi

- Eventi avversi: 14% ma non tali da determinare l'interruzione del trattamento – artralgie 2,7%, vertigini 1,85, emicrania 1,8%, depressione 1,6%, ipertensione 1,1% drop-out 13,5%
- Conclusioni: In questo studio osservata persistenza e aderenza elevate -  
Fattori chiave: - Qualità di informazioni  
- Frequenza delle visite  
- Motivazioni date  
- Possibilità di contattare facilmente il medico

Il ben noto meccanismo d'azione ed il profilo di sicurezza hanno suggerito di utilizzare questo farmaco in altre condizioni patologiche diverse dall'osteoporosi

# Accelerata guarigione delle fratture

- Negli animali ha dimostrato di essere efficace nello stimolare e accelerare la formazione di callo osseo
- Su 102 soggetti di sesso F in post-menopausa ha dimostrato una riduzione del tempo medio di guarigione radiografica di fratture delle fratture distali del radio
- Nella frattura atipica del femore indotta da bifosfonati con chiusura della frattura dopo 1 mese di terapia
- Nel trattamento dell'Osteonecrosi mandibolare (ONJ) con rigenerazione ossea dopo 10 mesi di terapia

# Fratture periprotetichesiche del femore

Complicanza dell'intervento di artroprotesi dell'anca

Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato che mentre bifosfonati e ranelato di stronzio riducono il rischio di frattura il teriparatide accelera il processo di formazione e maturazione del callo osseo con rapido recupero dell'autonomia motoria del paziente





## Stimulation of Fracture-Healing with Systemic Intermittent Parathyroid Hormone Treatment

George L. Barnes, Sanjeev Kakar, Siddarth Vora, Elise F. Morgan, Louis C. Gerstenfeld and Thomas A. Einhorn

*J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:120-127. doi:10.2106/JBJS.G.01443

## Teriparatide (1-34 Human PTH) Regulation of Osterix During Fracture Repair

Lee A. Kaback,<sup>1</sup> Do Y. Soung,<sup>2</sup> Amish Naik,<sup>1</sup> Graziello Geneau,<sup>2</sup> Edward M. Schwarz,<sup>1</sup> Randy N. Rosier,<sup>1</sup> Regis J. O'Keefe,<sup>1</sup> and Hicham Drissi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Center for Musculoskeletal Research, University of Rochester, Rochester, New York

<sup>2</sup>New England Musculoskeletal Institute, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut

*ARTICLE Journal of Cellular Biochemistry* 105:219–226 (2008)

ORIGINAL ARTICLE

## Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity

Jill D. Bashutski, D.D.S., Robert M. Eber, D.D.S., Janet S. Kinney, M.S.,  
Erika Benavides, D.D.S., Ph.D., Samopriyo Maitra, M.S., Thomas M. Braun, Ph.D.,  
William V. Giannobile, D.D.S., D.Med.Sc., and Laurie K. McCauley, D.D.S., Ph.D.

- 40 pz per 6 settimane dopo un intervento di chirurgia parodontale, ha migliorato in modo significativo il guadagno osseo lineare complessivo rispetto al placebo in pazienti affetti da parodontite severa.
- La somministrazione di teriparatide per 12 mesi ha determinato riduzioni clinicamente significative della profondità delle tasche parodontali rispetto al placebo (2,42 contro 1,32 mm;  $P = 0,02$ )

# Teriparatide treatment of osteoporosis in patient with anorexia nervosa

Shibli-rahhal A, McCormick L.

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, E 426 GH, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA, 52242, USA

21% increase in bone density with teriparatide for 2 years.

No recurrence of fractures

Eat Weight Disord. 2013 Jun; 18(2):229-31.

## AIFA: Teriparatide (Paratormone-PTH) nell'ipoparatiroidismo cronico grave

Il farmaco è stato inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 (farmaci off-label<sup>\*\*\*</sup>) per questa nuova indicazione, oltre a quella prevista nella Nota 79

**... Atteso che il medicinale teriparatide, già registrato ed in commercio per altre indicazioni terapeutiche, può costituire una terapia efficace e ben tollerata in pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico grave ... determina ... pertanto di includere il medicinale teriparatide **nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale**, istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648, per le indicazioni terapeutiche citate e nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determinazione.**

**Come per tutti i farmaci all'interno della Legge 648/96, la fornitura avviene attraverso la distribuzione diretta da parte delle strutture pubbliche.**

**Vedi qui in calce la determina AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale**

Grazie per  
l'attenzione





# Teriparatide nella terapia sostitutiva dell'ipoparatiroidismo:

**cronistoria di una proposta, diventata una  
conquista!**

**Raffaele Volpe**

U.O.Endocrinologia

A.O.R.N. "A.Cardarelli" – Napoli

# Cosa abbiamo chiesto ad AIFA?

- **Proposta di applicazione della legge 648/96 in merito all'utilizzo del Paratormone 1-34 (Teriparatide) per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave, attraverso l'inserimento dello stesso nell'elenco dei medicinali la cui commercializzazione è autorizzata attualmente per una indicazione terapeutica diversa.**



# Criteri di Inclusione: >18 anni

- 1) **Pazienti che sviluppano durante l'utilizzo della terapia convenzionale con calcio e vit D la formazione di calcoli o nefrocalcinosi**
- 2) **Pazienti che già in partenza presentano difetti della funzionalità renale che potrebbe aggravarsi con il calcio;**
- 3) **Pazienti non responder alla vit D;**
- 4) **Pazienti affetti da mutazioni attivanti del calcium-sensing receptor(CaR) che non sono adeguatamente responsivi alla terapia con calcio e vitamina d;**
- 5) **Le forme congenite di insufficienza delle ghiandole paratiroidee o le forme di Ipoparatiroidismo autoimmune.**



# Criteri di Esclusione

- 1) eta' inferiore ai 18 anni;
- 2) buon compenso dalla terapia con calcio e vitamina D,
- 3) Insufficienza Renale grave;
- 4) Insufficienza Epatica grave.
- 5) Gravidanza e allattamento;



*Non tutti quelli che vagano si sono persi*

*[J.R.R. Tolkien]*

# Posologia



**0,5-0,7mcg/kg**, orientativamente tra i 20 e gli 80 mcg /die in doppia somministrazione sottocutanea per non più di 2 anni.



	BASALE	15 GG	30 GG	60 GG	90 GG	120 GG	6 MESI	1 ANNO	18 MESI	24 MESI
1)CALCEMIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2)FOSFOREMIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3)MAGNESIEMIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4)FOSFATASI ALCALINA (ISOENZIMA OSSEO)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5) <u>CALCIURIA</u> e <u>FOSFATURIA</u> (URINE 24 H)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
6)AST	X		X	X		X	X	X	X	X
7)ALT	X		X	X		X	X	X	X	X
8)CREATININEMIA	X		X	X		X	X	X	X	X
9)AZOTEMIA	X		X	X		X	X	X	X	X
10)SODIEMIA	X			X			X	X	X	X
11)POTASSIEMIA	X			X			X	X	X	X
12)EMOCROMO	X			X		X		X	X	X
13)ELETTROFORESI S.P.	X			X		X		X	X	X
14)URICEMIA	X			X				X	X	X
15)COLESTEROLEMIA	X				X			X	X	X
16)VIT D3(25OH)	X						X	X		X
17)BMD	X							X		X
18)TEST DI GRAVIDANZA	X									



# Previsione di spesa mensile per singolo paziente



- **Il costo mensile previsto del trattamento è all'incirca di 345.80 €. per il Teriparatide (1-34) per ogni paziente trattato.**
- **Considerando un numero approssimativo di circa 200 pazienti per anno ,il costo complessivo si aggirerebbe tra i 600.000 e i 700.000 euro.**