

**IPOPARIROIDISMO CRONICO:  
PARERE FAVOREVOLE EMA SULL'USO DI rhPTH 1-84**

**Responsabile Editoriale**  
Renato Cozzi

L'ipoparatiroidismo è conseguenza del deficit parziale o completo di paratormone (PTH), riconducibile a **cause** post-chirurgiche, autoimmuni, congenite e genetiche (per esempio la mutazione del gene *AIRE*).

Il trattamento con alte dosi di calcio e vitamina D3 rappresenta la **terapia standard**, ma spesso non fornisce il controllo biochimico (calcio-fosforo) adeguato, causando gravi complicazioni anche a lungo termine. I pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico grave, infatti, devono assumere per tutta la vita calcio, spesso a dosaggi molto elevati, che nelle forme più gravi non solo non inducono la scomparsa dei sintomi, ma non sono certamente privi di possibili effetti collaterali (ipercalciuria, danno renale, calcificazioni endo-vascolari). L'ipoparatiroidismo è l'unico deficit endocrino nel quale non è ancora nell'uso comune la terapia sostitutiva con l'ormone mancante, il PTH.

Nel 2002 l'FDA ha approvato l'uso del PTH nella cura dell'osteoporosi, ma già dagli anni '90 alcuni studi avevano dimostrato efficacia e sicurezza di PTH (1-34 e 1-84) nel trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico. In particolare, Winer e coll (1) avevano dimostrato che la somministrazione sc biquotidiana di PTH 1-34 (**teriparatide**) ripristinava l'eucalcemia con fluttuazioni minori e manteneva la calciuria nella norma, riducendo in maniera sostanziale la supplementazione di calcio e di calcitriolo. Nel giugno del 2013 l'AIFA ha approvato in Italia l'utilizzo del PTH 1-34 quale terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave (2), inserendo il teriparatide nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996. Il limite di questa disposizione è la possibilità di utilizzo del farmaco per soli due anni. Una nuova possibilità per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave quando la terapia *standard* è controindicata sembra prospettarsi con la notizia giunta in questi giorni dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA). Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha dato, infatti, parere favorevole all'uso del PTH umano ricombinante costituito dall'intera sequenza di 84 aminoacidi (**rhPTH 1-84**) per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico. Il farmaco, se approvato in maniera definitiva, sarà disponibile in **formulazioni da 25, 50, 75 e 100 µg**, da somministrarsi **una volta al giorno** come trattamento aggiuntivo nei pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico che **non possono essere adeguatamente controllati con la sola terapia standard**.

La presentazione della domanda di registrazione del farmaco alle autorità regolatorie si è basata prevalentemente sui risultati emersi da uno **studio di fase III**, che ha valutato efficacia e sicurezza del rhPTH (1-84) (3). Nello studio 134 pazienti di età compresa tra 18-85 anni, affetti da ipoparatiroidismo cronico, sono stati randomizzati in **doppio cieco** in un rapporto di 2:1 a rhPTH (1-84) 50 µg una volta al giorno o *placebo* per 24 settimane. L'*endpoint* primario era la riduzione  $\geq 50\%$  (rispetto al basale) della dose giornaliera di calcio orale e vitamina D3, mantenendo la calcemia corretta per albumina stabile e  $\geq$  concentrazione basale, idealmente entro il *range* 2.0-2.25 mmol/L. Al termine del periodo di *follow-up*, l'*endpoint* primario è stato **raggiunto nel 53% dei pazienti trattati con rhPTH (1-84) vs 2% del gruppo placebo** ( $p < 0.0001$ ).

L'incidenza complessiva di **eventi avversi** è risultata simile in entrambi i gruppi. Alla 24° settimana, il 93% dei pazienti trattati con rhPTH (1-84) e il 100% di quelli del gruppo *placebo* aveva presentato almeno un evento avverso, come ipocalcemia, spasmo muscolare, parestesie, cefalea e nausea. Nell'11% dei trattati con rhPTH e nel 9% del gruppo *placebo* si sono riscontrati eventi avversi gravi: uno solo di questi nel gruppo rhPTH (ipercalcemia che ha richiesto una breve degenza ospedaliera) è stato considerato correlato al trattamento.

Sviluppato da Shire, una volta approvato in via definitiva sarà posto in commercio con il marchio di **Natpara**.



**Commissione Farmaci AME**

Agostino Paoletta (Coordinatore)([scandiffio@libero.it](mailto:scandiffio@libero.it))  
Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre,  
Vincenzo Novizio, Barbara Pirali, Agostino Specchio

### Bibliografia

1. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 4214-20](#).
2. Commissione Farmaci AME. Teriparatide nell'ipoparatiroidismo cronico. *AME Breaking News* [14/2013](#).
3. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, 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: 275-83](#).
4. Commissione Farmaci AME. Terapia con PTH (1-34) nell'ipoparatiroidismo post-chirurgico. *AME News Farmaci* [66/2015](#).
5. Santonati A. Ipoparatiroidismo e terapia sostitutiva con paratormone. *AME Flash* [19/2015](#).
6. Commissione Farmaci AME. La FDA approva PTH 1-84 per l'ipoparatiroidismo. *AME News Farmaci* [34/2015](#).