



Farmaci in endocrinologia: aspetti normativi



Bari,
7-10 novembre 2013

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



Iparatiroidismo!!

Figlio di un Dio Minore...?



Bari,
7-10 novembre 2013





Martedì, 18 Giugno 2013



Bari,
7-10 novembre 2013



- **Publicato sulla G.U. la Determina di inserimento del medicinale Teriparatide-PTH 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.**



Solo per le Paratiroidi non c'era la "naturale" terapia sostitutiva, perche?



Bari,
7-10 novembre 2013

- L'ipoparatiroidismo è' una malattia non comune, sindrome rara.
- La richiesta di mercato è troppo esigua per consentire sufficienti entrate e giustificare il PTH come sostitutivo.

E' disponibile solo per uso
S.C.



Rassegnati??



Bari,
7-10 novembre 2013



Quante volte abbiamo dovuto accettare come tollerabile una condizione di mediocre compenso calcemico perché non avevamo altri strumenti a disposizione?



Estate 2012: Al Consiglio direttivo AME



Bari,
7-10 novembre 2013



- **Assunta Santonati, Roma:**
- **OGGETTO** : Proposta di applicazione della legge 648/96 in merito all'uso del PTH intatto nella cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave.



L. 648, prescrizione di medicinali a carico del SSN per indicazioni e modalità di utilizzo non autorizzate(off label)



Bari,
7-10 novembre 2013



- 1) medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale;
- 2) medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano disponibili risultati di studi clinici di fase II;
- 3) medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.



Bari,
7-10 novembre 2013

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in uno specifico elenco che riporta le relative indicazioni terapeutiche.

La richiesta d' inserimento può essere presentata da associazioni di malati, da società scientifiche e da organismi sanitari pubblici o privati.



La documentazione a sostegno della domanda deve riportare:



Bari,
7-10 novembre 2013



- 1) il tipo e la gravità della patologia da trattare;
- 2) la mancanza di valide alternative terapeutiche;
- 3) il numero di soggetti interessati al trattamento;
- 4) il follow-up;
- 5) il completamento, con esiti positivi, di studi clinici di fase I e II;
- 6) l'impegno di spesa;



Presupposti



Bari,
7-10 novembre 2013



- L' utilizzo del PTH è spesso l' ultima possibilità per contrastare gli effetti dell' ipocalcemia cronica e/o delle crisi tetaniche, spesso **difficilmente controllabili solo con il calcio e la Vit D.**



Cause di Ipoparatiroidismo cronico grave



Bari,
7-10 novembre 2013



- **Exeresi accidentale di una o più paratiroidi dopo chirurgia per tiroidectomia totale o paratiroidectomia per iperparatiroidismo primitivo e più raramente cause genetiche e immunologiche**



Incidenza Ipoparatiroidismo:



Bari,
7-10 novembre 2013

- 0,07% dopo lobo-istmectomie;
- 0,6-1 % dopo resezioni tiroidee subtotali;
- 2-4 % dopo tiroidectomia totale.



Problematiche nella gestione dell' Ipoparatiroidismo Cronico Grave



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Neuromuscolari:** mialgie, crampi muscolari, spasmi muscolari, spasmo laringeo, convulsioni, epilessia (grande male, piccolo male, crisi parziali); sintomi extrapiramidali
- **Psichiatriche:** demenza (adulti) e ritardo mentale (bambini), depressione, ansia, letargia,
- **Cutanee:** cute secca, desquamata e ruvida, dermatiti, micosi eczema psoriasi
- **Cardiovascolari:** QT allungato, insensibilità alla digitale, insufficienza cardiaca congestizia





Ma la coperta è troppo corta!!



Bari,
7-10 novembre 2013



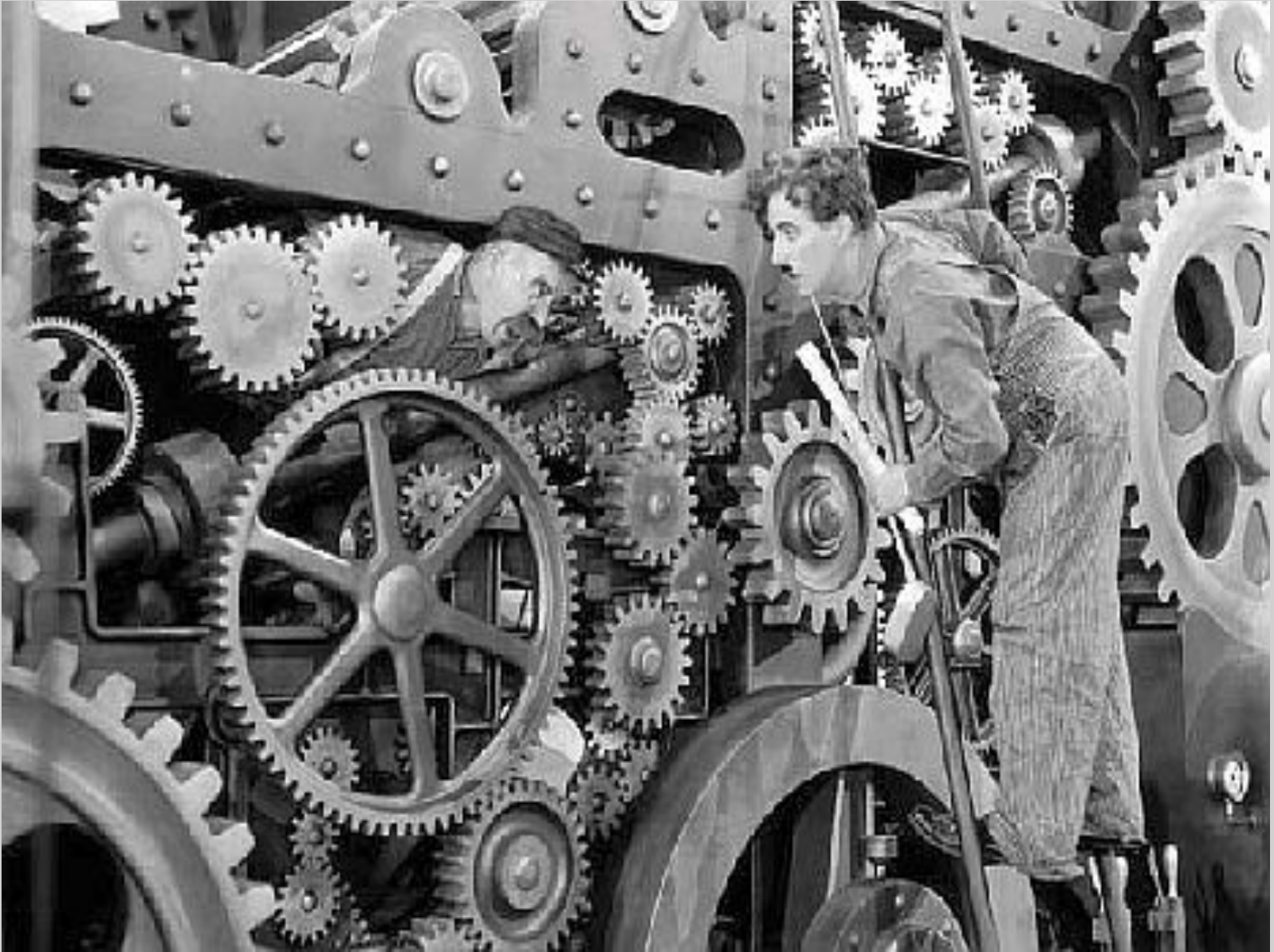
- Spesso la terapia normalizza il calcio sierico ma non quello urinario con tendenza verso la calciuria e rischio di nefrocalcinosi, nefrolitiasi o insufficienza renale ;
- l'80% può avere riduzione della velocità di filtrazione glomerulare ed il 40% una nefrocalcinosi (Winer et al.)
- La riduzione della posologia del calcio e della Vitamina D nel tentativo di superare queste problematiche, espone spesso il paziente ad incorrere in gravi e frequenti crisi tetaniche da ipocalcemia.



I Lavori a supporto della richiesta all' AIFA



Bari,
7-10 novembre 2013





JAMA 1996 Aug 28;276(8):631-6.

Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism.



Bari,
7-10 novembre 2013



- Nel 1996, Winer et al dimostrano che iniezioni sottocutanee di PTH potrebbero essere più efficaci del calcitriolo nel trattamento dell'ipoparatiroidismo.



- Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium.
- J Clin Endocrinol Metab. 2003 Sep; 88(9):4214-20



Sicurezza anche nei Bambini



Bari,
7-10 novembre 2013

• Winer KK, Sinaii N, Reynolds J et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2680-8



• Riscontro di maggior incidenza di Osteosarcoma in ratti trattati con il farmaco e che però avevano ghiandole paratiroidi intatte.

• nessuna alterazione dello Z-score né del percentile di altezza e peso rispetto ai controlli;

• La terapia con Teriparatide è sicura ed efficace sino ai 3 anni di follow-up.



- EUR J ENDOCRINOL 2008 Nov;159(5):653-7. doi: 10.1530/EJE-08-0269. Epub 2008 Aug 14.
- Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide.
- Puig-Domingo M et al...



Esperienza del gruppo Napoletano!



Bari,
7-10 novembre 2013

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'IMPEGO DI TERIPARATIDE NELL'OSTEOPOROSI SEVERA: UN'ANALISI RETROSPETTIVA (DATI PRELIMINARI)

Serino D, Scavuzzo F, Novizio V, Garinis G.A, Volpe R.

U.O di Endocrinologia – Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale “A. Cardarelli” –Napoli

Sono state valutate 167 donne in epoca post-menopausale. Il trattamento con teriparatide è durato 24 mesi. 110 pazienti hanno completato il trattamento; 47 sono ancora in trattamento, 10 non hanno completato il trattamento (solo tre pazienti per gli effetti collaterali: vertigini)

Nei primi 12 mesi si osservava un incremento significativo della massa ossea (con incremento della ALP del 120% rispetto ai valori basali).

Nei successivi 12 mesi di trattamento i valori della massa ossea erano stabili.

Dopo sei mesi di terapia si assisteva alla riduzione del dolore moderato-severo con netto miglioramento della qualità di vita.

Nessuna nuova frattura si registrava nel corso del trattamento.

Non si sono evidenziati effetti collaterali gravi.

Solo tre pazienti hanno riferito vertigini ed hanno per questo sospeso il trattamento.

Tutti hanno riferito un considerevole miglioramento del tono dell'umore, manifestando l'interesse a voler proseguire il trattamento anche dopo i 24 mesi.

In conclusione nessun evento avverso grave è stato evidenziato dall'analisi dei dati, e si conferma che teriparatide è un farmaco efficace e sicuro nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.



Bari,
7-10 novembre 2013

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.





Previsione di spesa mensile per singolo paziente



Bari,
7-10 novembre 2013



- 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.**



Criteri di Inclusione: >18 anni



Bari,
7-10 novembre 2013

- 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 paratiroidi o le forme di Ipoparatiroidismo autoimmune.





Criteri di Esclusione



Bari,
7-10 novembre 2013

- 1) Pazienti con età inferiore ai 18 anni;
- 2) Pazienti ben compensati dalla terapia con calcio e vitamina D,
- 3) Pazienti con insufficienza renale grave;
- 4) Pazienti con Insufficienza Epatica grave.
- 5) Donne incinte o che allattano;



Non tutti quelli che vagano si sono persi

[J.R.R. Tolkien]



Posologia



Bari,
7-10 novembre 2013



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

Modalita' burocratiche per la prescrizione



- La struttura prescrittrice deve:
- 1) Redigere il "Piano Terapeutico" compilando l'apposita scheda di richiesta del farmaco al proprio servizio farmaceutico ospedaliero o territoriale.



MODULO PER RICHIESTA FARMACO ai sensi della Legge 23 Dicembre 1996, n° 648



Bari,
7-10 novembre 2013

Data _____

Il Sottoscritto Dott. _____ Reparto: _____

RICHIEDE

PER IL PAZIENTE

Nome _____ Cognome _____
Codice Fiscale _____ Data _____
di nascita _____ Residente a _____ ASL n° _____

GENERALITA' FARMACO

Principio attivo _____
Nome commerciale _____
Schema posologico/Durata trattamento: _____
Indicazioni/Diagnosi (ai sensi della Legge 648/96): _____
Quantità richiesta: N° _____
 fiale cpr cps altro _____

e dichiara altresì che

- Il farmaco è prescritto nel rispetto delle condizioni indicate nel relativo provvedimento di inserimento nell'elenco;
- Il trattamento avverrà sotto la propria diretta responsabilità;
- È stato acquisito il consenso informato del paziente dal quale risulta che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla necessaria valutazione del medicinale da parte del Ministero della Salute ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, sicurezza, efficacia;
- Si impegna ad informare il paziente di eventuali nuovi dati relativi alla serietà della patologia di cui il paziente soffre;
- È stato elaborato il Piano terapeutico nel rispetto delle disposizioni vigenti;
- Ogni tre mesi saranno trasmesse all'AIFA i dati relativi al monitoraggio clinico, come previsto dal Provv. 31/01/01 pubblicato su G.U. 24/03/01 n° 70.

Il Medico Richiedente
(Timbro e Firma)



La struttura prescrittrice deve:



Bari,
7-10 novembre 2013

- 2) Far firmare al paziente l'apposito modulo di ***consenso informato***;
- 3) Per ogni paziente, va compilata ***un'apposita scheda*** in cui si riporteranno:
 - a) i dati anagrafici;
 - b) la data inizio trattamento;
 - c) il decorso clinico secondo i parametri clinici e di laboratorio concordati con AIFA e riportati sul Modello come "*Indicatori*";
 - d) gli eventi avversi;
 - e) data e causa dell'eventuale interruzione trattamento;
- **da inviare all'AIFA ogni 3 mesi**





Ministero della Sanità – Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
 Monitoraggio degli indicatori clinici dei medicinali erogati dal SSN ai sensi della Legge 548/98



Bari,
 7-10 novembre 2013

MEDICINALE			
Indicazione terapeutica			
Struttura prescrittrice		Città	
Scheda inizio trattamento	<input type="text"/>	Inizio paziente	<input type="text"/> M <input type="checkbox"/>
Scheda di controllo o iniezione	<input type="text"/>	Data di nascita	<input type="text"/> F <input type="checkbox"/>
Data inizio terapia	<input type="text"/>	Età	<input type="text"/>
Data controllo SSN	<input type="text"/>		
Indicatore 1	<input type="text"/>		
Indicatore 2	<input type="text"/>		
Indicatore 3	<input type="text"/>		
Indicatore 4	<input type="text"/>		
Indicatore 5	<input type="text"/>		
Indicatore 6	<input type="text"/>		
Indicatore 7	<input type="text"/>		
Indicatore 8	<input type="text"/>		
Indicatore 9	<input type="text"/>		
Indicatore 10	<input type="text"/>		
Eventi avversi	N.B. tale segnalazione non costituisce la segnalazione spontanea delle ACFI secondo il Dico ANO7		
<input type="text"/>			
Fine terapia	<input type="text"/>	OK	<input type="text"/>
Disposizione terapia	<input type="text"/>		
Data	<input type="text"/>		
Observazioni	<input type="text"/>		



	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									





Bari,
7-10 novembre 2013

L'AME non ha vinto il
campionato del Mondo,
ma.....

La nostra "proposta" è
diventata una "conquista"