



Tractament de l'hipoparatiroidisme amb PTH

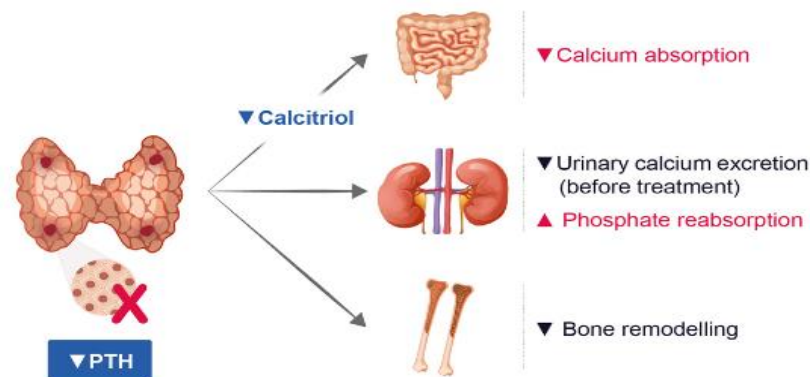
Mireia Mora Porta
Servei d'Endocrinologia i Nutrició
Hospital Clínic de Barcelona
mporta@clinic.cat

XXV^è
Congrès de la
Societat Catalana
d'Endocrinologia
i Nutrició

Barcelona, 24 i 25 de novembre 2022

Introducció

- Hipoparatiroidisme és condició poc freqüent caracteritzada per hipocalcèmia i hiperfosfatèmia en contexte de PTH baixa o inapropiadament normal.
 - Prevalença estimada entre 6,7-37/100.000 persones i incidència de 0,8-2,3/100000 persones-any.

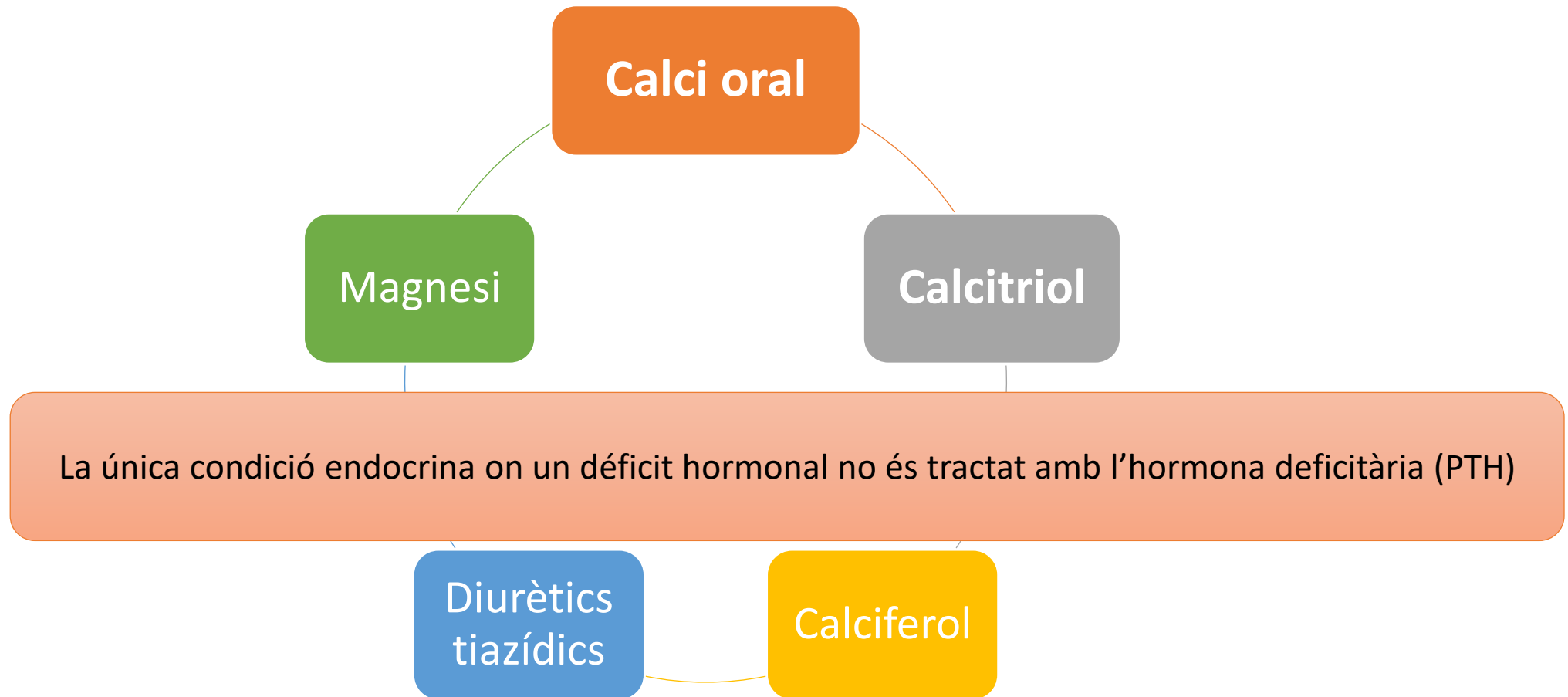


- Causa més freqüent és postquirúrgica (75%). Resta no quirúrgiques (25%): causa autoimmune, mutacions genètiques, anomalies Mg, causa infiltrativa, radiació i metàstasi.

Objectius del tractament

	European Society of Endocrinology 2015	Fisrt International Conference 2016	Canadian and International Consensus 2018	PARAT 2021	2nd International Workshop 2022
Calci sèric	Ajustat per alb o Ca ²⁺ en límit baix o lleugerament valor normal sense símptomes	Evitar clínica hipoCa Ca lleugerament per sota el límit baix (no >0,5 mg/dl) o límit baix. Evitar hiperCa	Evitar hiperCa No especificat	Ca ²⁺ o Ca corregit per albúmina	Límit baix normalitat o lleugerament per sota. Evitar clínica HipoCa Evitar hiperCau
Fosfat sèric	Rang N	No especificat	Rang N	Evitar HiperP	Rang N
Ca orina 24h	<250 mg/24h dona, <330 g/24h home	Evitar hiperCau	Evitar hiperCau		<250 mg/24h dona, <330 g/24h home
CaxP	<55 mg ² /dl ²	<55 mg ² /dl ²	55 mg ² /dl ²	No especifica	No especificat
Mg	Rang N			N	Rang N
25OHD3	>20 ng/ml	No especificat	N entre 30-50 ng/ml		>30 ng/ml
Dieta	Ingesta adequada Ca Si HiperCau: baixar ingesta Na i Ca Si hiperP: P baix dieta	Optimitzar Ca dieta Ingesta baixa de P si hiperP i baixa ingesta Na si HiperCau	Dieta baixa en P (carn, ou, cola) segons requeriments. Dieta baixa en Na per evitar hiperCau		Dieta baixa en P si hiperP. Dieta baixa en Na si hiperCau

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme



Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; 2022 Aug 19; Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; Sep 26
Khan AA et al. EJE 2019; 180:P1-P23 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2016; 173, G1-G20;
Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2022; 186: R33-R63

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme

Calci oral (dieta o suplement):

800-3000 mg Ca elemental/d

No prendre amb LT4

Saturació del budell a 500 mg per ingesta aprox → es recomanar separar dosis al llarg del dia
Carbonat de calci (40% Ca element) és el més freqüent (+econòmic): durant ingestes (medi àcid)
Citrat de calci (21% Ca element): es pot fora d'àpats (aclorhídria i IBPs)

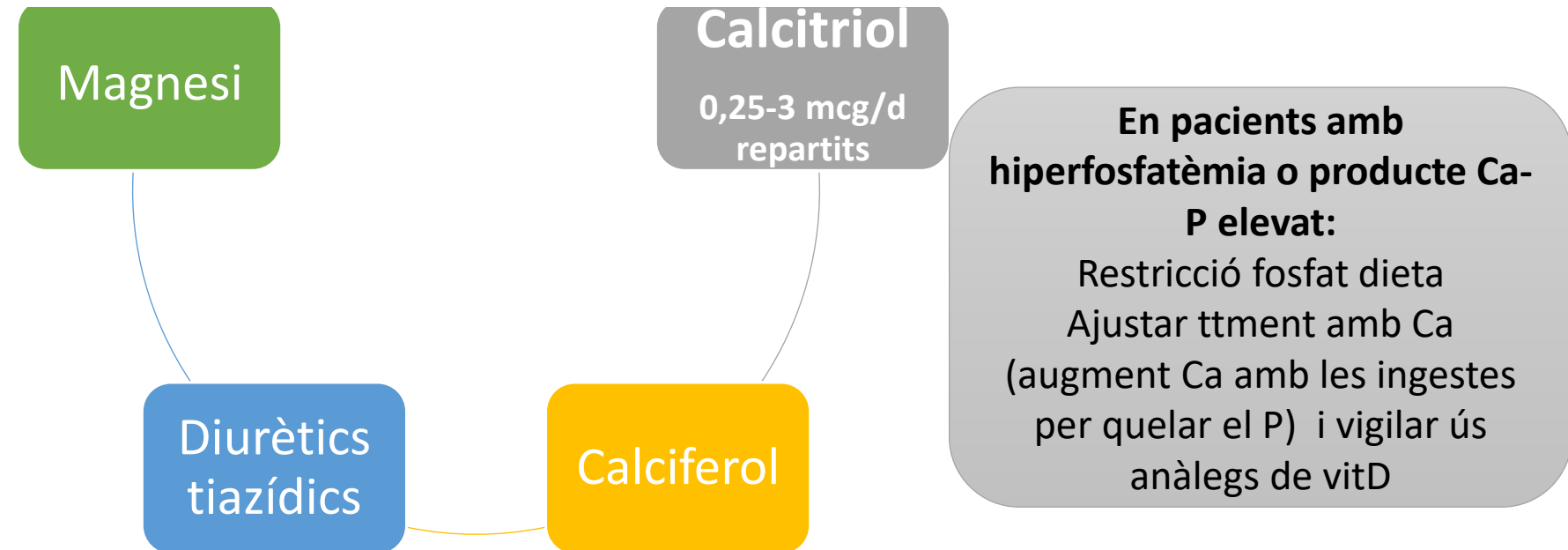
Diurètics
tiazídics

Calciferol

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme

Table 2 Vitamin D metabolites in the management of chronic hypoparathyroidism^a.

Medication	Typical dose	Time to onset of action (days)	Time to offset of action (days)
Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)	0.25–2.0 µg once or twice daily	1–2	2–3
Alfacalcidol ^b (1α(OH)D ₃)	0.5–4 µg once daily	1–2	5–7
Dihydrataylor ^b	0.3–1.0 mg once daily	4–7	7–21
Vitamin D ₂ (ergocalciferol) or vitamin D ₃ (cholecalciferol) ^c	25 000–200 000 IU daily	10–14	14–75

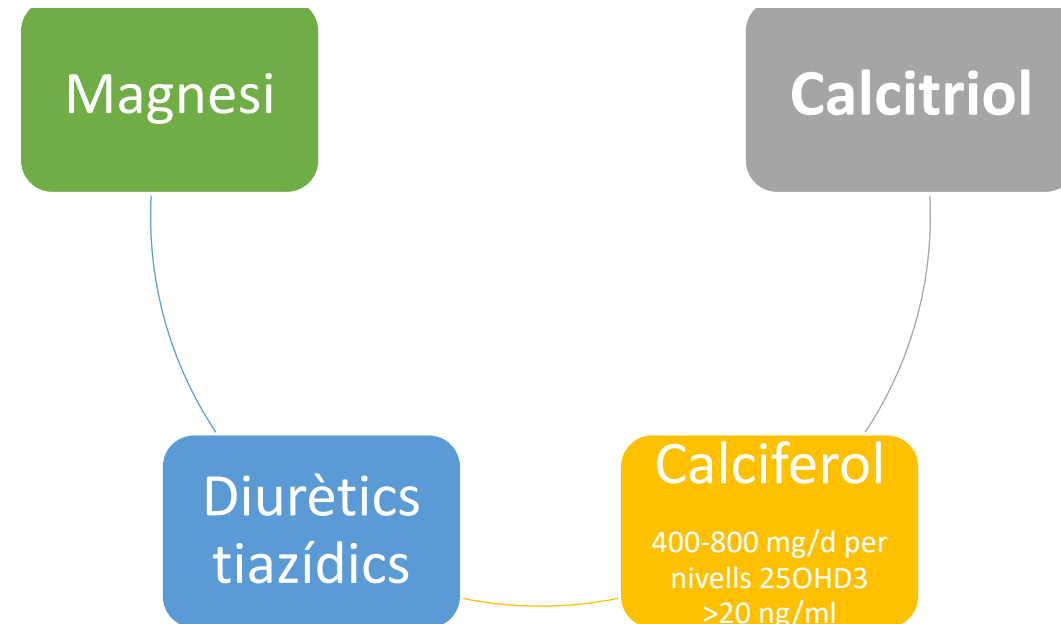


Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; 2022 Aug 19; Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022 Sep 26
Khan AA et al. EJE 2019; 180:P1-P23 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2016; 173, G1-G20;
Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2022; 186: R33-R63

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme

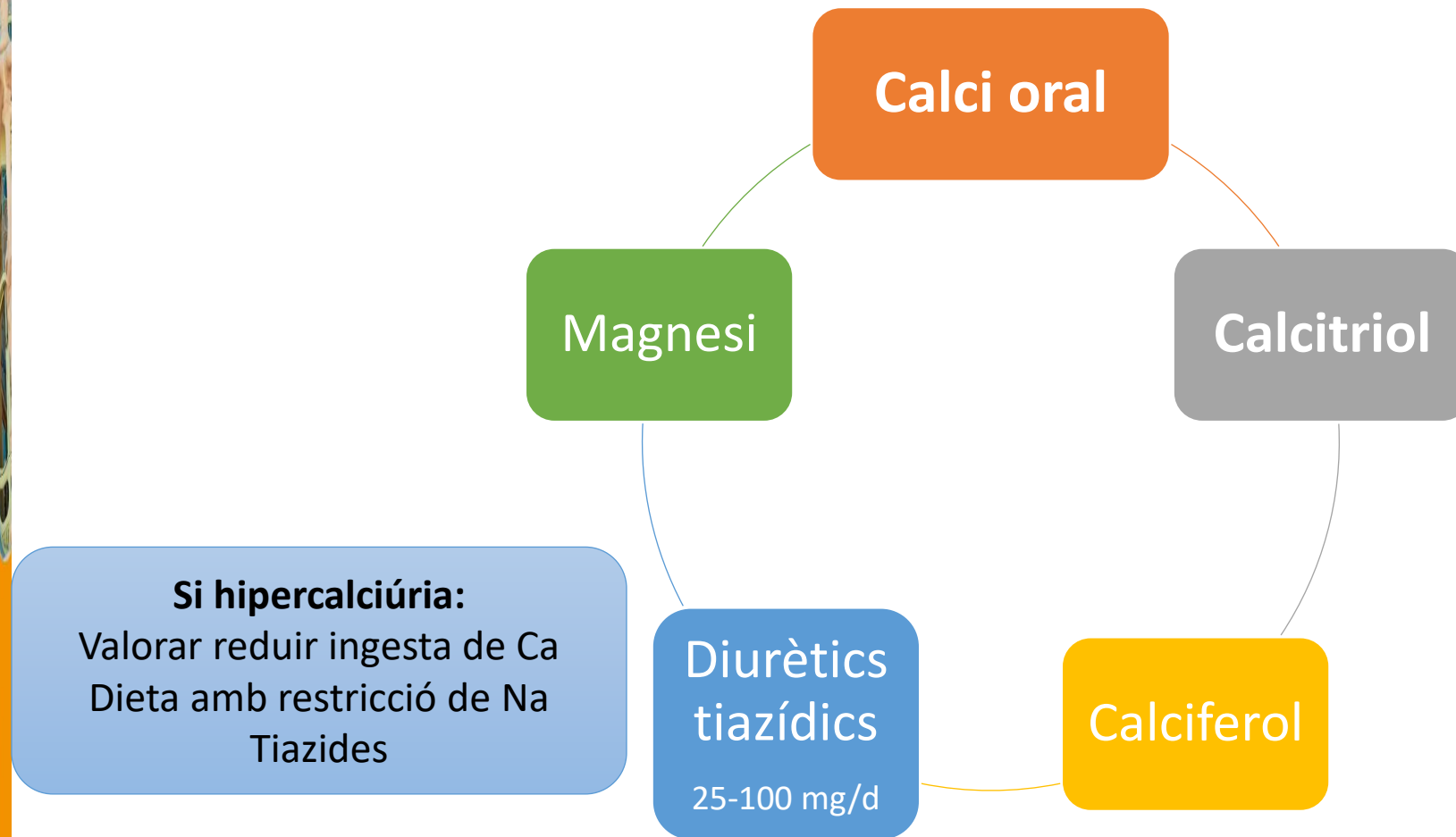
Table 2 Vitamin D metabolites in the management of chronic hypoparathyroidism^a.

Medication	Typical dose	Time to onset of action (days)	Time to offset of action (days)
Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)	0.25–2.0 µg once or twice daily	1–2	2–3
Alfacalcidol ^b (1α(OH)D ₃)	0.5–4 µg once daily	1–2	5–7
Dihydrataylor ^b	0.3–1.0 mg once daily	4–7	7–21
Vitamin D ₂ (ergocalciferol) or vitamin D ₃ (cholecalciferol) ^c	25 000–200 000 IU daily	10–14	14–75



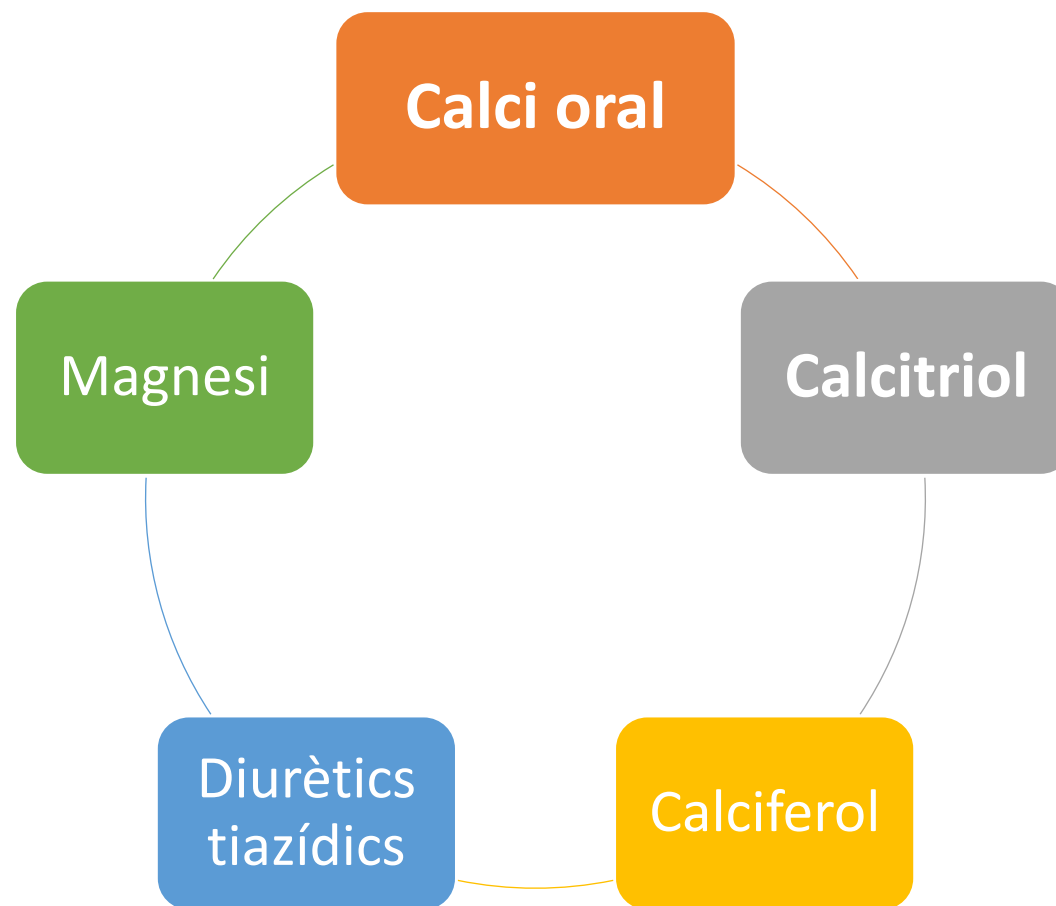
Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; 2022 Aug 19; Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022 Sep 26
 Khan AA et al. EJE 2019; 180:P1-P23 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2016; 173, G1-G20;
 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2022; 186: R33-R63

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme



Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; 2022 Aug 19; Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022 Sep 26
Khan AA et al. EJE 2019; 180:P1-P23 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2016; 173, G1-G20;
Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2022; 186: R33-R63

Bases del tractament de l'hipoparatiroidisme

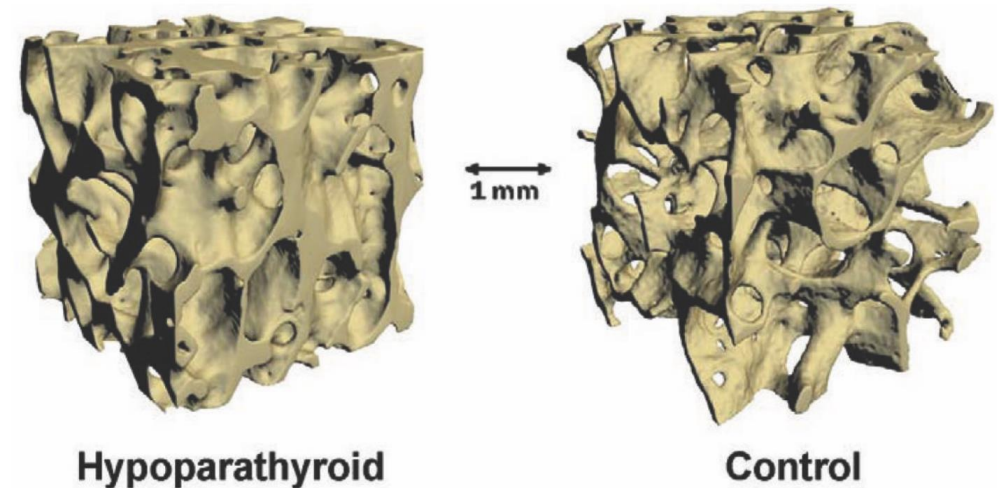


Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022; 2022 Aug 19; Khan AA et al. J of Bone Mineral Res 2022 Sep 26
Khan AA et al. EJE 2019; 180:P1-P23 Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2016; 173, G1-G20;
Bollerslev J et al. Eur J of Endocrinology 2022; 186: R33-R63

Complicacions de l'hipoparatiroidisme

Complicació	Prevalença (mediana %)
Cataractes	17*
Nefrocalcinosi/nefrolitiasi	15
Insuficiència renal	12 (2,5-41,5)
Infeccions	11
Convulsions	11
Depressió	9
Cardiopatia isquèmica	7*
Arrítmies	7

- Complicacions òssies



- Afectació QoL
- Calcificació ganglis basals

*Hipoparatiroidisme no quirúrgic

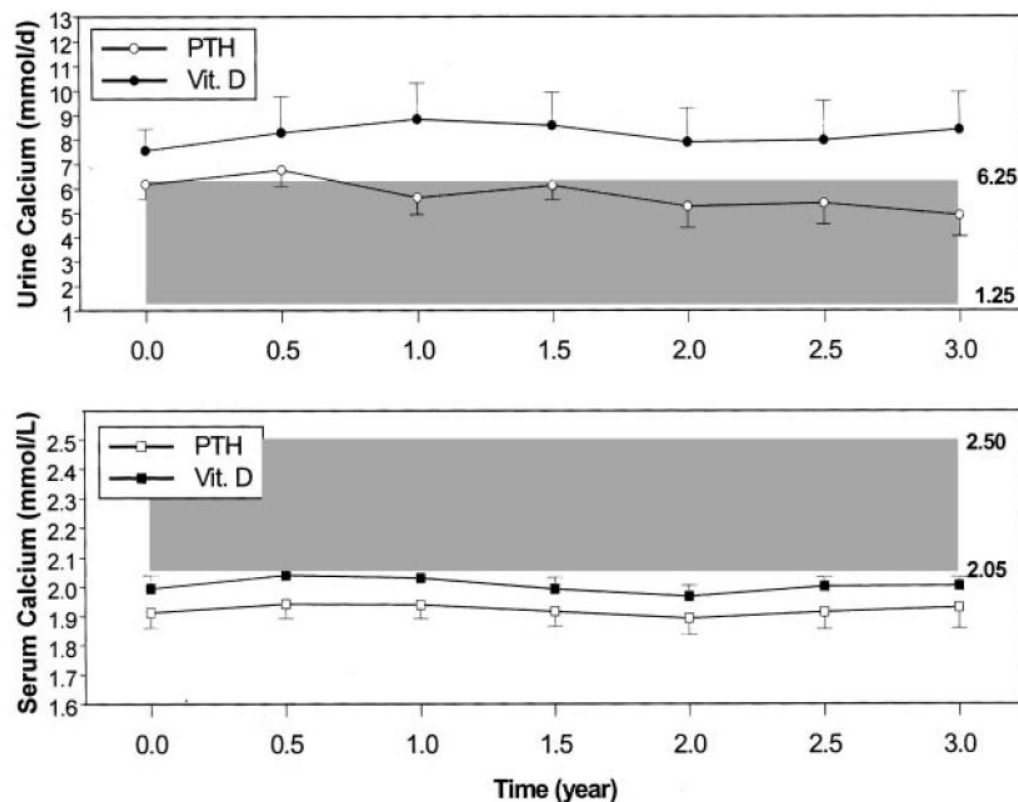
Quan considerar rhPTH?

No considerar de manera rutinària rhPTH

- Control inadequat amb teràpia convencional (almenys 1 de les següents):
 - Hipocalcèmia simptomàtica
 - Hiperfosfatèmia
 - Insuficiència renal
 - Hiper calciúria
 - Mala QoL
- Mal compliment, malabsorció o intolerant a dosis altes de Ca i calcitriol, se'n podrien beneficiar.
 - Ca >2 g/d i/o Calcitriol >2 mcg/d

Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1-34) *Versus* Calcitriol and Calcium

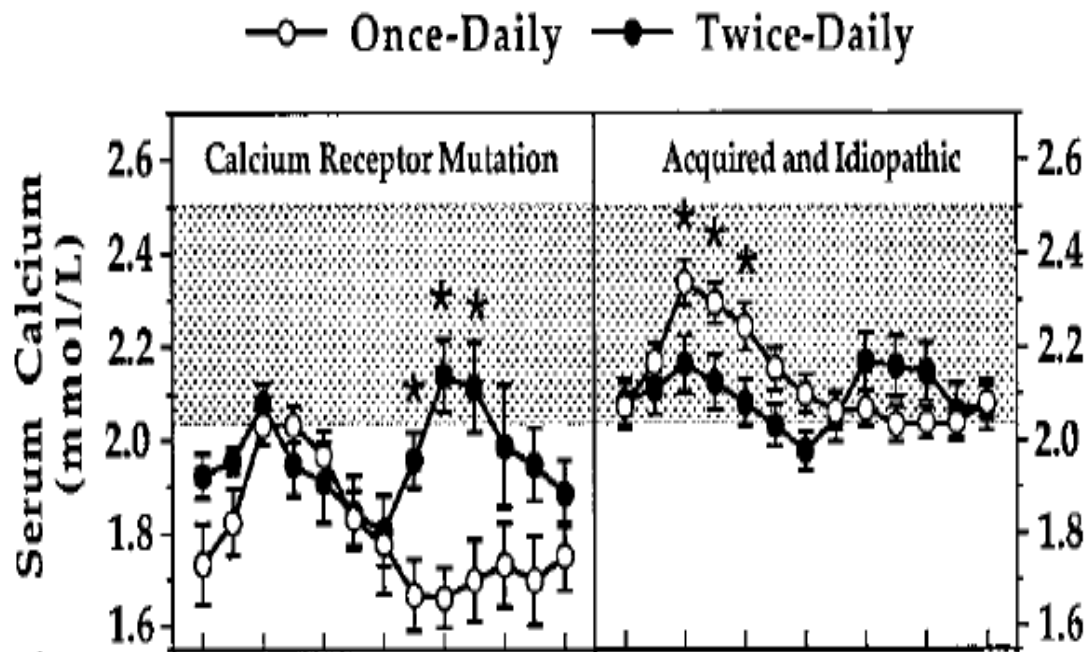
KAREN K. WINER, CHIA WEN KO, JAMES C. REYNOLDS, KAREN DOWDY, MEG KEIL, DONNA PETERSON, LYNN H. GERBER, CHARLES MCGARVEY, AND GORDON B. CUTLER, JR.



Eficaç en augmentar calcèmia
Disminució excreció urinària de calci
Augment excreció de fósfor
Efecte aproximat de 12h

A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 in Treatment of Hypoparathyroidism

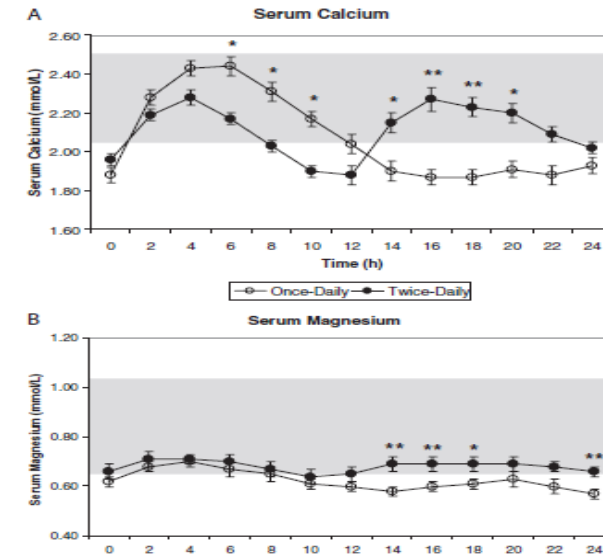
KAREN K. WINER, JACK A. YANOVSKI*, BABAK SARANI, AND GORDON B. CUTLER, JR.



Millor en mantenir eucalcèmia amb menors requeriments diaris de PTH

Effects of Once Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism

Karen K. Winer, Ninet Sinaii, Donna Peterson, Bruno Sainz, Jr., and Gordon B. Cutler, Jr.



Millor en mantenir eucalcèmia especialment a segona mitat del dia. Normalització de la Cau amb les dues pautes amb mitat de dosis (25 +/- 15 mcg/d en cada 12h vs. 58 +/- 28 mcg/d en cada 24h).

Winer KK et al. JCEM 1998; 83(10): 3480-3486; Winer KK et al. JCEM 2008; 93(9): 3389-3395

Cas Clínic 1 (dona 61 anys)

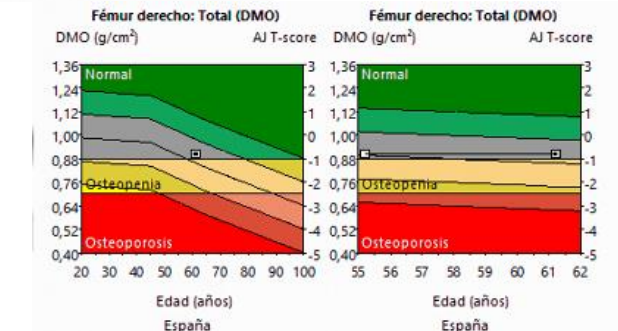
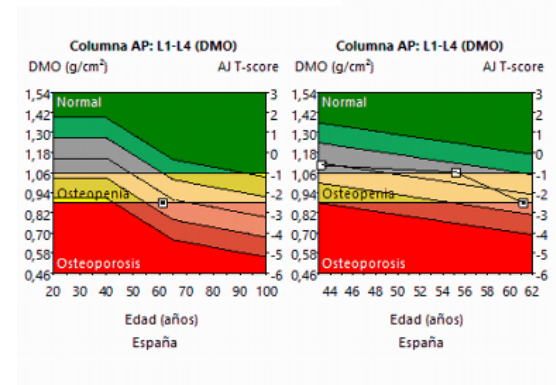
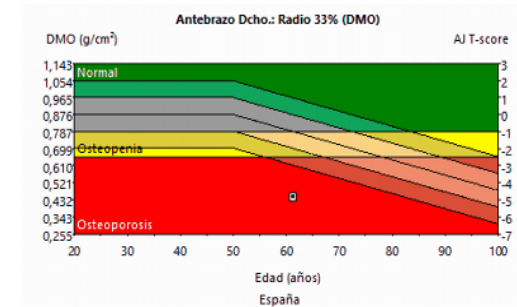
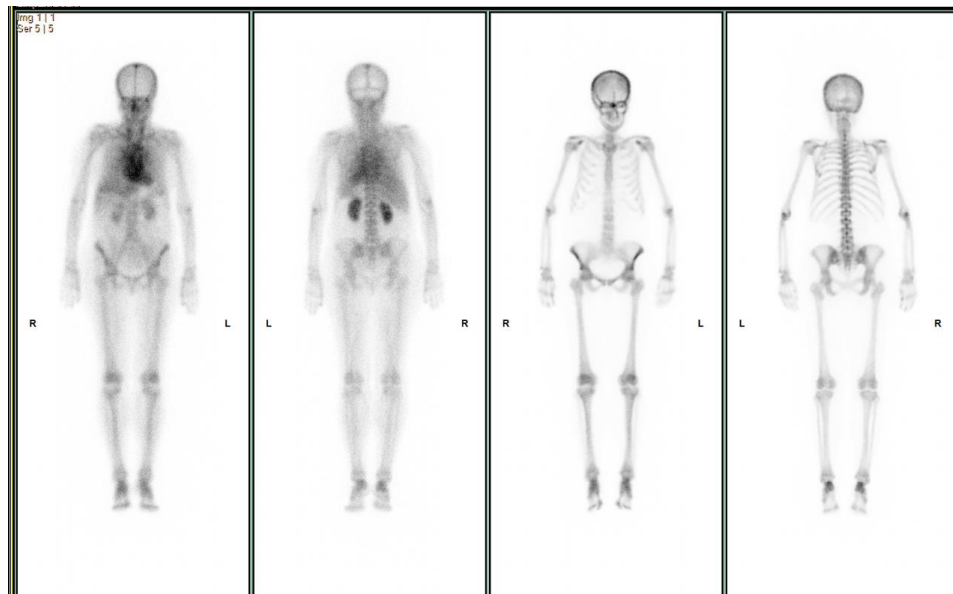
1. SPGA tipus 1 per mutació gen AIRE (intró 5, c.653-1 G> A), presenta:
 - Hipoparatiroidisme primari
 - Candidiasi mucocutània i unguial.
 - Gastritis crònica atròfica i anèmia perniciosa amb vitamina B12.
 - Disfunció gastrointestinal. FCS i FGS amb inflamació colònica amb infiltració macrofàgica
 - Hipogonadisme hipergonadotrop (menopausa als 43 anys).
 - AcTPO i GAD positius.
 - Insuficiència pancreàtica exocrina 1a. Seguiment per GAS.
2. IRC estadi 3a. 2 episodis d'hipercalcèmia associat a disfunció renal amb pic màxim de creatinina de 2,1 mg/dl el 2009 i posteriorment 5,3 mg/dl el 2017. Cistitis de repetició en el passat (> 8 anys asimptomàtica). S'orienta com a associat a episodis repetits de dany renal associat a hipercalcèmia + cistitis de repetició + AINE puntuals en el passat.

Cas Clínic 1 (dona 61 anys)

- Als 42 anys consulta a UCIES per parestèsies a mans i tetània: Calci plasmàtic 4,5 mg/dl (8,5-10,5 mg/ml) i Calci iònic 0,55 mM/l (1-1,2). PTH:10,10 pg/ml
25OHD3: 31,5 ng/ml (10-42).
- Requeriments molt variables de Ca, calcitriol i Mg (màx Ca 1800 mg/8h, Calcitriol 0,5 mg 1-1-1 i Mg 4c/d) en funció de clínica GI i diarrees... → cicles de Ca ev a períodes intermitents en funció del curs GI.
- Episodis d'hiperCa al 2009 i 2017, que van requerir ingress.
- Febrer 2019 davant episodi d'hipoCa de 7,7 mg/dl (Ca 4500 mg/d, Calcitriol 1,5 mcg/d, Mg 9 comp/d) → decideix iniciar Teriparatida 20 mg/24h.
- Control a 48h: cr 0.88 FG 73 Ca 9.1 Mg 2 Ca corregit 9.5 mg/dl. → Ca 3000 mg/d, Calcitriol 1 mcg/d, Mg 5 comp/d → als 2 mesos Ca 1000 mg, Calcitriol 0,5 mcg/d i Mg 6 comp/d. Controls posteriors correctes amb calcèmies corregides 8,46-10,1 mg/dl amb petites modificacions de la pauta.

Cas Clínic 1 (dona 61 anys)

- Febrer 2020: episodi d'hipoCa (7,7 mg/dl) → Ca ev.
- Març 2020: Teriparatida 20 mcg/12h. Ca 1000 mg, Calcitriol 0,5 mcg/d i Mg 6 comp/d.
- Millora simptomatologia, però pics de Ca 10-11,5 mg/dl al migdia, i Ca justes predosis en torn a 8 mg/dl, lleugerament simptomàtiques.



Cas clínic 2

- Home de 52 anys, diagnosticat al 2011 de CA laringe estadi IV (M1 pulmonars) → QT + RT
- 2014: dispnea progressiva → laringuectomia paliativa amb TT.
- Postoperatori: fístula faringo-cutània → SNG. Inici LT4, Ca i calcitriol per SNG.

Ca nadir 5,8 mg/dl (8,5-10,5 mg/dl)
Albúmina N
Mg 1,3 mg/dl (1,8-2,6 mg/dl)
Fostat N
PTH < 2pg/ml
1,25OHD3 20 pg/ml (18.70 pg/ml)



Requeriments per SNG:

Ca 6000 mg/d
Mg 1152 mg/d
Calcitriol 4 mcg/d



Requeriments Ca ev i calciúria alta (Ca/cr en orina
24h 906 mg/g (80-210 mg/g) → HCZ amb escassa
milloria (Cau 624 mg/g)

Cas clínic 2

- Home de 52 anys, diagnosticat al 2011 de CA laringe estadi IV (M1 pulmonars) → QT + RT
- 2014: dispnea progressiva → laringuectomia paliativa amb TT.
- Postoperatori: fístula faringo-cutània → SNG. Inici LT4, Ca i calcitriol per SNG.

Teriparatida 20 mcg/12h sc
Reducció per SNG a Ca 4000 mg/d i
Calcitriol 1,5 mcg/d
Artràlgies per Teriparatida
Tancament fístula → es retira SNG
Bon control amb Ca 1500 mg/d i Calcitriol
0,5 mcg/d



Requeriments per SNG:
Ca 6000 mg/d
Mg 1152 mg/d
Calcitriol 4 mcg/d

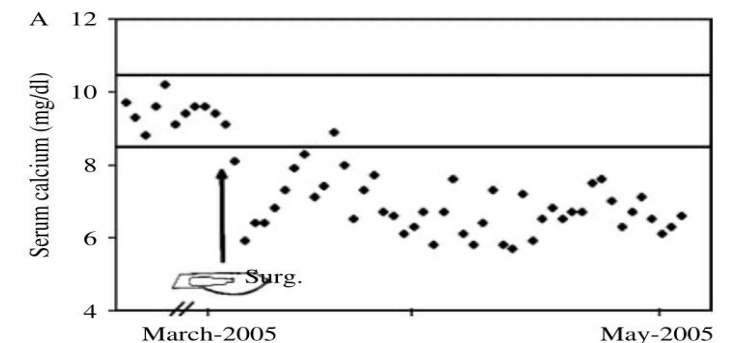
↓

Requeriments Ca ev i calciúria alta (Ca/cr en orina
24h 906 mg/g (80-210 mg/g) → HCZ amb escassa
milloria (Cau 624 mg/g)

Cas clínic 3

- Dona de 53 anys intervinguda de TT abril 2005 per GMN amb extensió endotoràcica i hipertiroidisme subclínic
- AP: infecció crònica per larva migrans arran de viatge a Tailàndia 9 anys enrera i diagnosticada 3 anys abans de la TT
 - Tractament amb albendazol, praziquantel, ivermectina x 2 anys de manera ineficaç
 - Asma amb deficiència IgG subclasses 1 i 3
 - Tractament amb GC inhalats i orals perllongat
- Hipocalcèmia severa des del postoperatori immediat (PTH indectable) requerint dosis de >10 gr Ca/d i 5 mcg/d de calcitriol --> Ca ev >1 cop/setm per tetània i empitjorament de l'asma

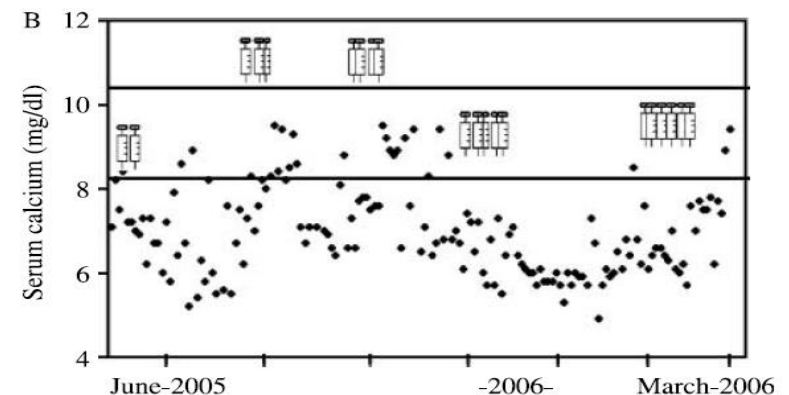
Puig-Domingo M et al. EJE 2008; 159: 653-657



Cas clínic 3

- Requeriments de Mg ev
- Calciúria >900 mg/24h
- Augment de la dosi de Calcitriol per mantenir nivells de 1,25-OHD3 entre 65-75 ng/l; N<70 ng/l) → calcèmies baixes < 7 mg/dl
- Intent de tiazides sense milloria de nivells de Ca
- Estudi de malabsorció negatiu: test xilosa, endoscòpia negativa, Actransglutaminasa negatiu.
- Estudi genètic negatiu (CaSR, receptor vitamina D)

Puig-Domingo M et al. EJE 2008; 159: 653-657



Cas clínic 3

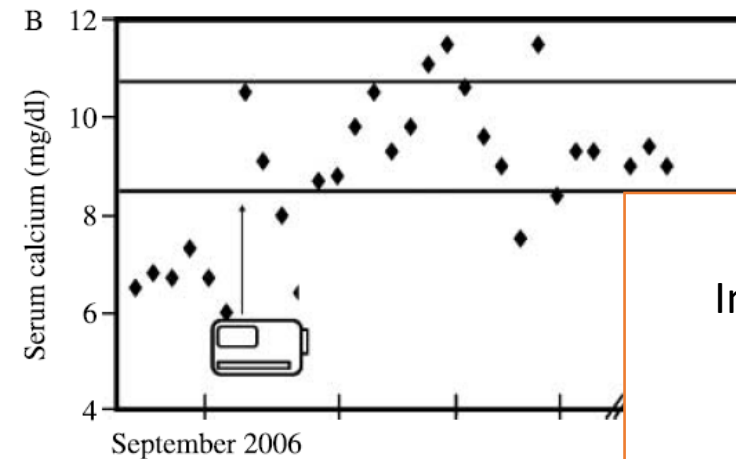
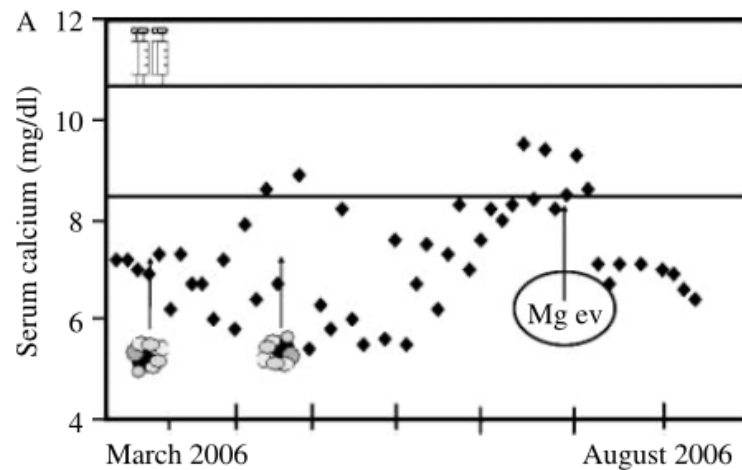
European Journal of Endocrinology (2008) **159** 653–657

ISSN 0804-4643

CASE REPORT

Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide

Manel Puig-Domingo, Gonzalo Díaz, Joanna Nicolau, Cristián Fernández, Sergio Rueda and Irene Halperin



MiniMed 508 - Teriparatida
Inici 60 mcg/d (20 mcg/80mcl)
→ 25-35 mcg/d
→ Micropulsos
→ Descens requeriments Ca,
calcitriol i Mg
Recanvi reservori i catéter/3 d
Mitja de 30 mcg/d teriparatida

Cas clínic 3

Efficacy and Safety of Long Term Treatment of Unresponsive Hypoparathyroidism Using Multipulse Subcutaneous Infusion of Teriparatide

G. Díaz-Soto^{1,2}, M. Mora-Porta³, J. Nicolau⁴, V. Perea³, I. Halperin³, M. Puig-Domingo⁵

- Seguiment a 5 anys
- Ca 2 g/d, calcitriol 1,5 mcg/d, Mg 300 mg/d
- Requeriments estables de Teriparatida 24 mcg/24h
- Seguiment cada 6 mesos, estables, sense complicacions ni ingressos
- No episodis de nefrolitiasis

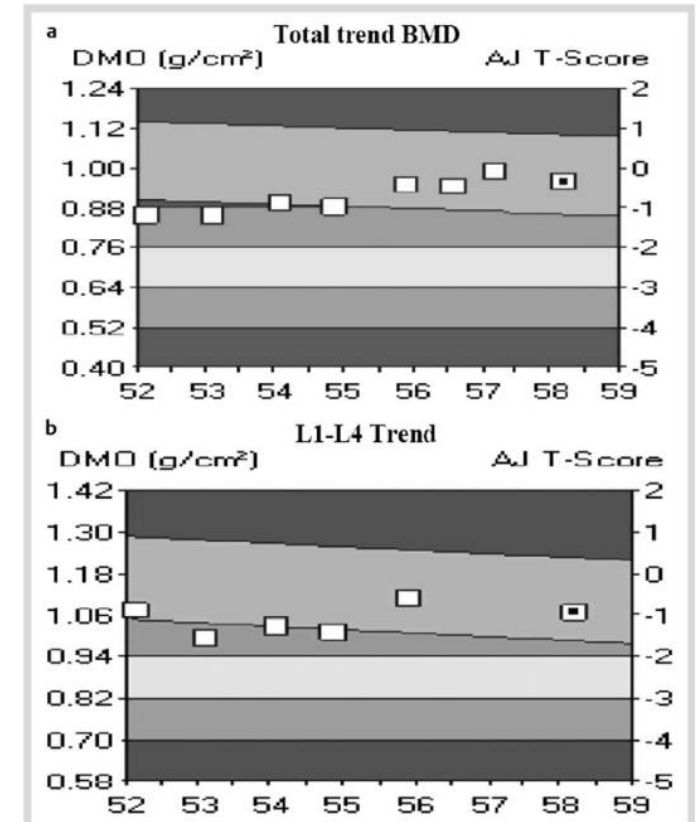
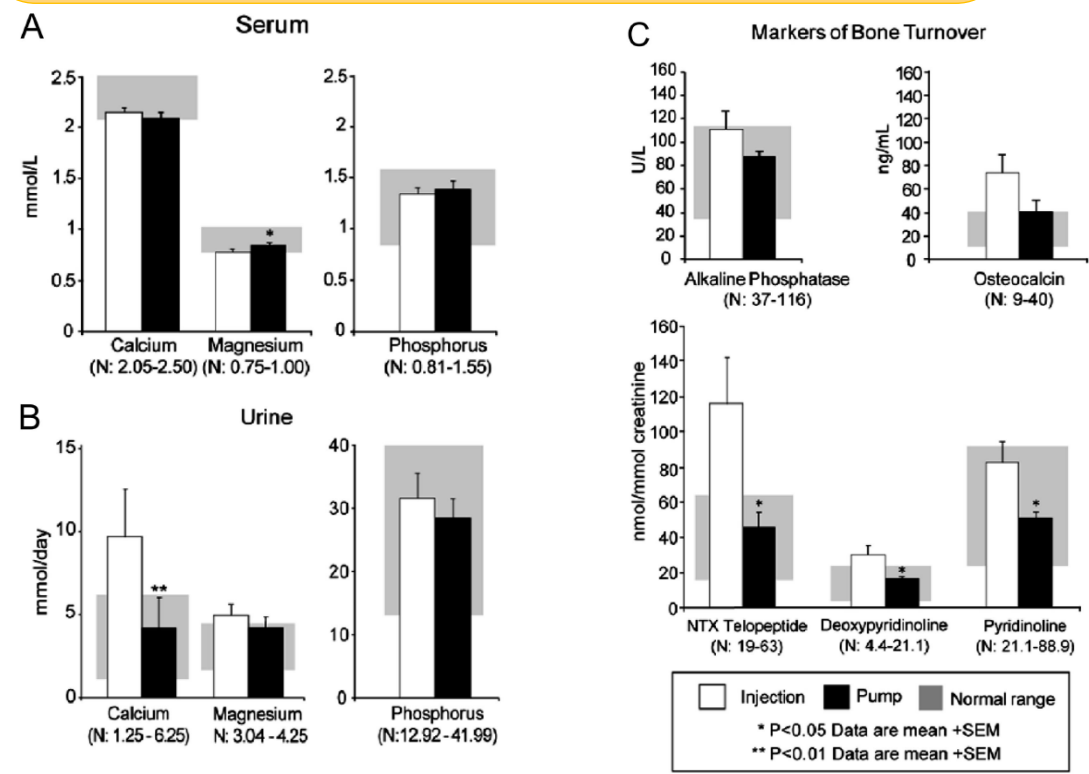
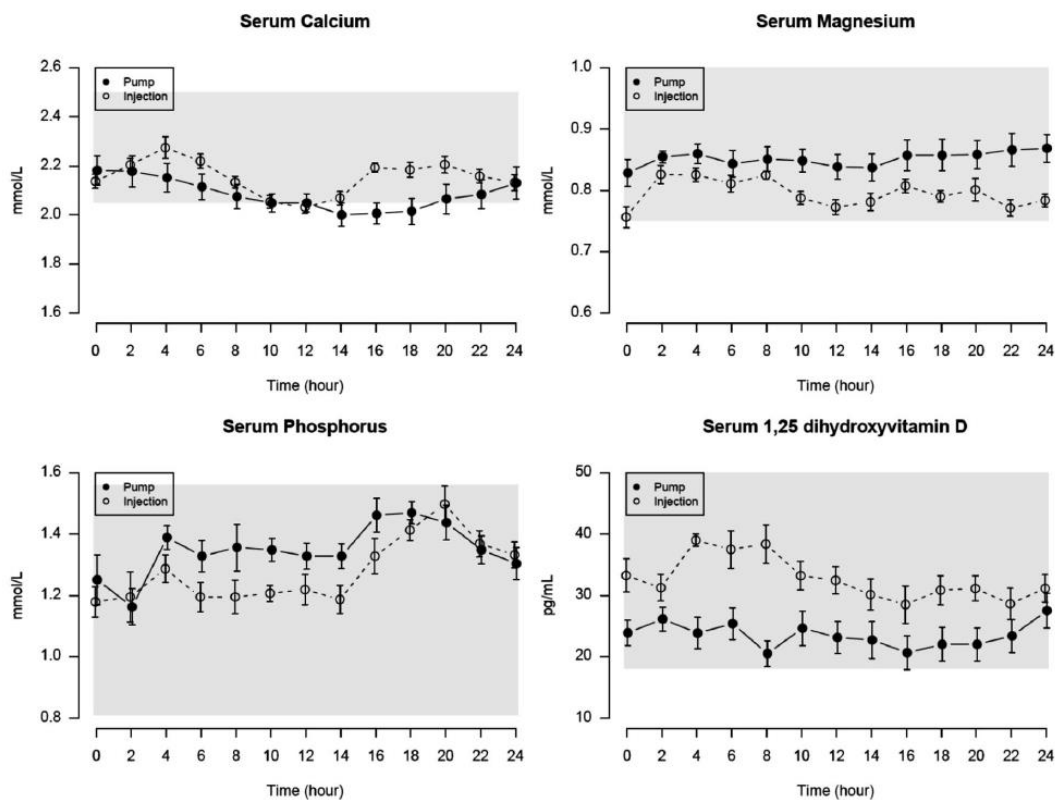


Fig. 1 BMD progression with teriparatide infusion pump. a Total trend; b 1-4th bone lumbar trend.

Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections in the Treatment of Chronic Hypoparathyroidism

Karen K. Winer, Bo Zhang, Joseph A. Shrader, Donna Peterson, Michaele Smith, Paul S. Albert, and Gordon B. Cutler, Jr.

Perfusió contínua vs 2 injeccions (8 pacients):
 Normalització calcèmia amb menors fluctuacions de Ca, P i Mg
 Menor Cau (reducció 50%)
 Menors requeriments PTH (reducció 65%)
 Normalització marcadors recanvi ossi



rhPTH 1-34: osteosarcoma

Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety

JOHN L. VAHLE,¹ MASAHIKO SATO,¹ GERALD G. LONG,¹ JAMIE K. YOUNG,¹ PAUL C. FRANCIS,¹ JEFFERY A. ENGELHARDT,¹ MICHAEL S. WESTMORE,¹ YANFEI LINDA MA,¹ AND JAMES B. NOLD²

TOXICOLOGIC PATHOLOGY, vol 30, no 3, pp 312–321, 2002

The US Postmarketing Surveillance Study of Adult Osteosarcoma and Teriparatide: Study Design and Findings From the First 7 Years

Elizabeth B Andrews,¹ Alicia W Gilsenan,¹ Kirk Midkiff,¹ Beth Sherrill,¹ Yun Wu,¹ Beth H Mann,² and Daniel Masica²

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 27, No. 12, December 2012, pp 2429–2437

REVIEW



Teriparatide and Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates

John H Krege,¹ Alicia W Gilsenan,² John L Komacko,¹ and Nicole Kellier-Steele¹

¹Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

²Department of Epidemiology, RTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC, USA

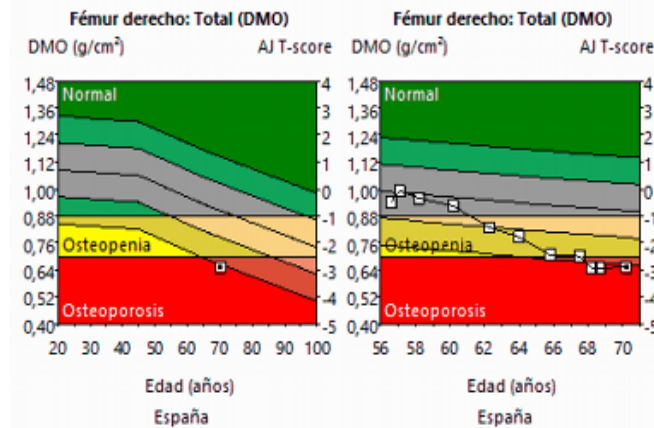
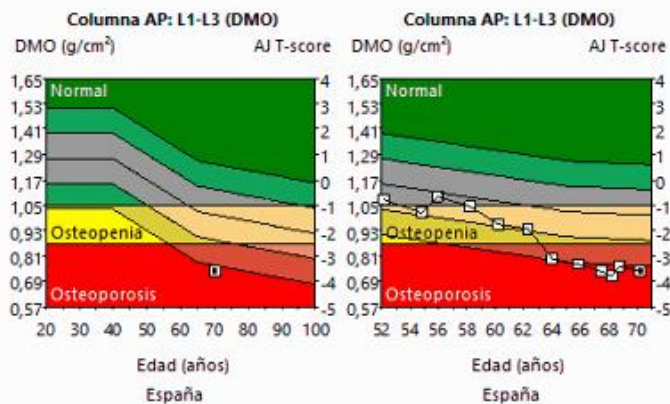
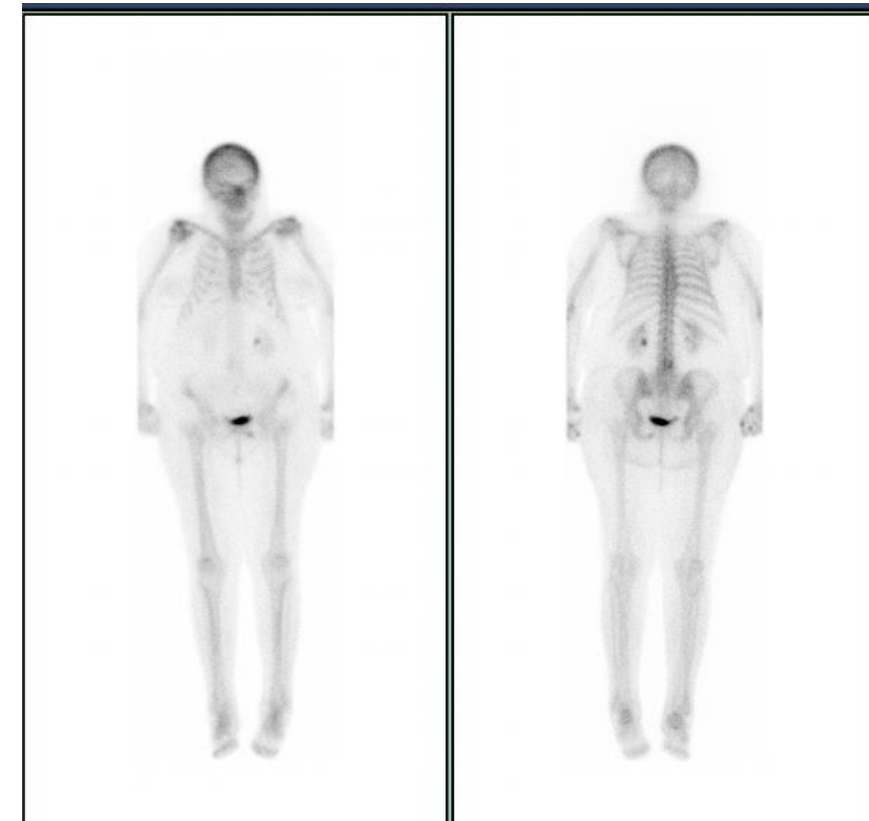
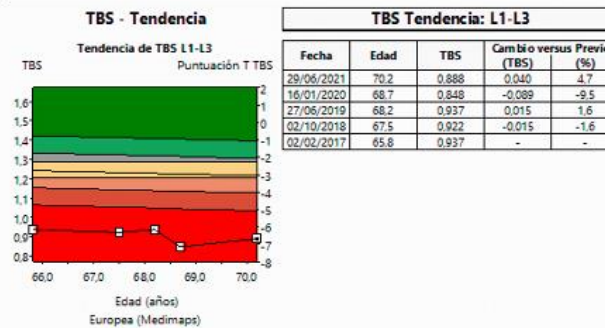
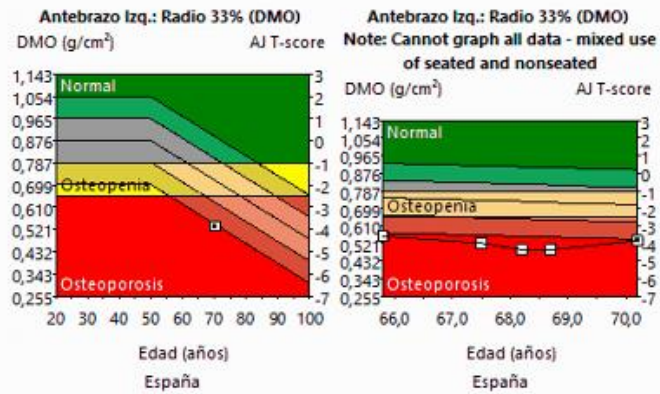
Cas clínic 3: últims 10 anys

- **Canvi a MiniMed 640G (4 pulsos/h).** 1 ploma 2,4 ml (600 mcg) → 1 setmana. **86 mcg/d Teriparatida**
- Bon control de calcèmies amb requeriments puntuals de Ca ev. Bolus amb bomba quan clínica d'hipoCa.
- Múltiples descompensacions asmàtiques amb requeriments de GC ev o oral. Actualment augment de requeriments: PTH 1,1 U/h, Ca 6000 mg/d, Calcitriol 1,5 mcg/d, Mg 2 comp/d.
- Calciúria 400 mg/24h → HCZ.
- En tractament amb Calcifediol

- **OSTEOPOROSIS** (disminució progressiva des de 2009 x PTH + GCx Asma bronquial
-Ttment amb Alendronat setmanal des de 12/2015 (STOP 7/2019).
-Inicia Denosumab (7/2019) por ineficàcia Alendronat.

- **Marcadors recanvi ossi:**
 - FA òssia: 9-44 ng/ml (2-20)
 - PINP: 226 → 14 → 61 ng/ml (<55)
 - Osteocalcina 77 → 2 → 22 ng/ml (5,4-59,1)
 - NTx: 61 → 186 → 13

Cas clínic 3



Quines opcions podríem oferir-li?



U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Anin

News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

FDA News Release

FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism

For Immediate Release January 23, 2015

rhPTH 1-84 REPLACE

Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

134 patients, rhPTH 1-84 vs placebo
24 setm
50 mcg/d → a 25, 75 o 100 mcg/d

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Published online October 7, 2013

Michael Mannstadt, Bart L Clarke, Tamara Vokes, Maria Luisa Brandi, Lakshminarayan Ranganath, William D Fraser, Peter Lakatos,

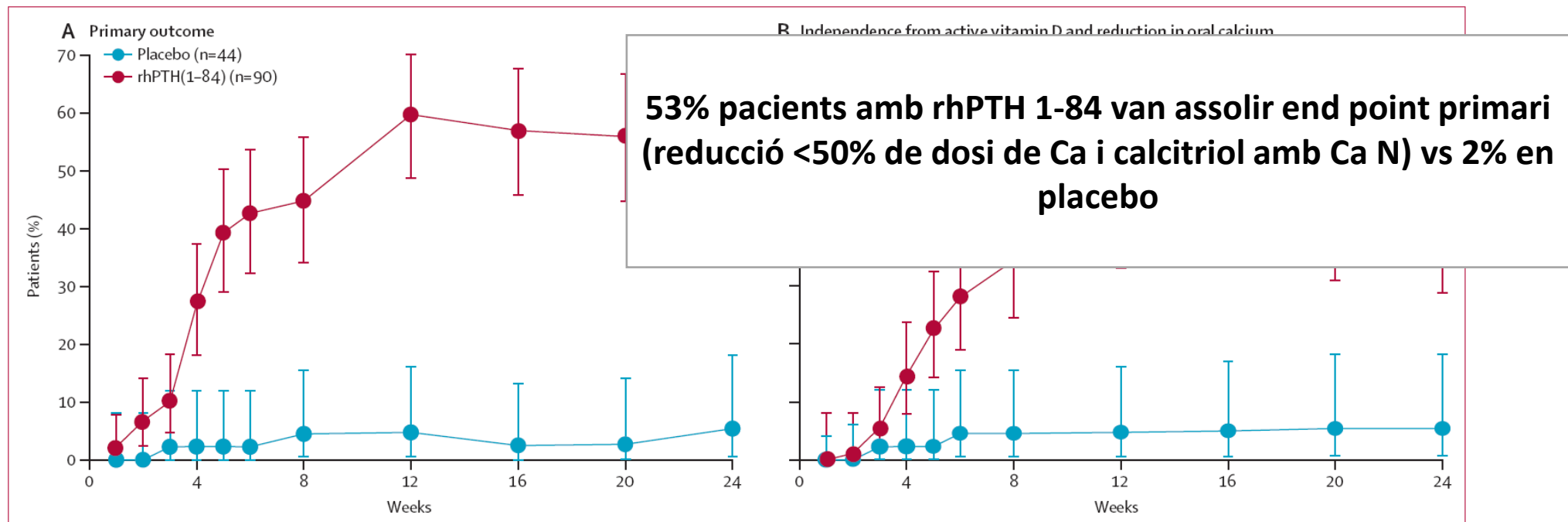


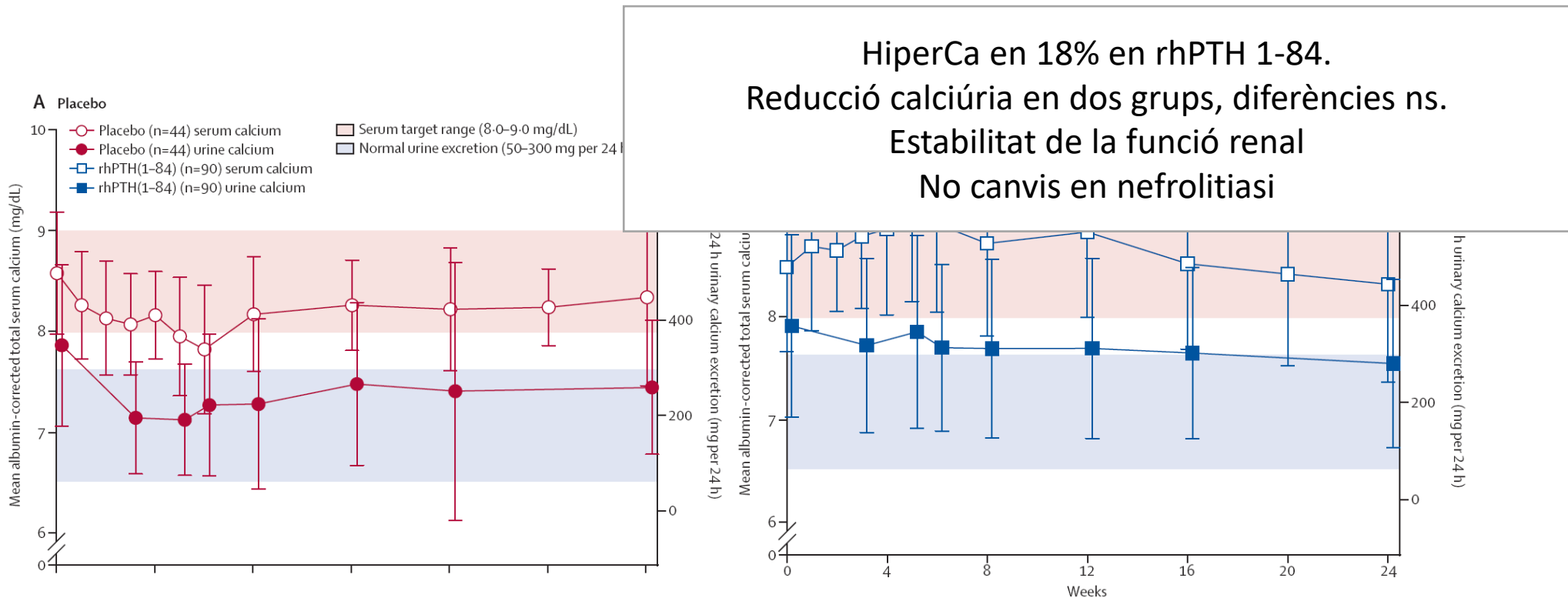
Figure 2: Achievement of primary outcome and independence from active vitamin D and reduction in oral calcium during treatment period, according to patient diary data (A) Proportion of patients achieving the criteria for the primary endpoint throughout the 24 week treatment period. (B) Proportion of patients who were able to stop taking active vitamin D and to reduce their dose of oral calcium dose to ≤ 500 mg per day throughout the 24 week treatment period. rhPTH(1-84)=recombinant human parathyroid hormone 1-84.

rhPTH 1-84 REPLACE

Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Published online October 7, 2013

Michael Mannstadt, Bart L Clarke, Tamara Vokes, Maria Luisa Brandi, Lakshminarayan Ranganath, William D Fraser, Peter Lakatos, Laszlo Bajnok, Roger Garceau, Leif Mosekilde, Hjalmar Lagast, Dolores Shoback, John P Bilezikian



rhPTH 1-84 REPLACE

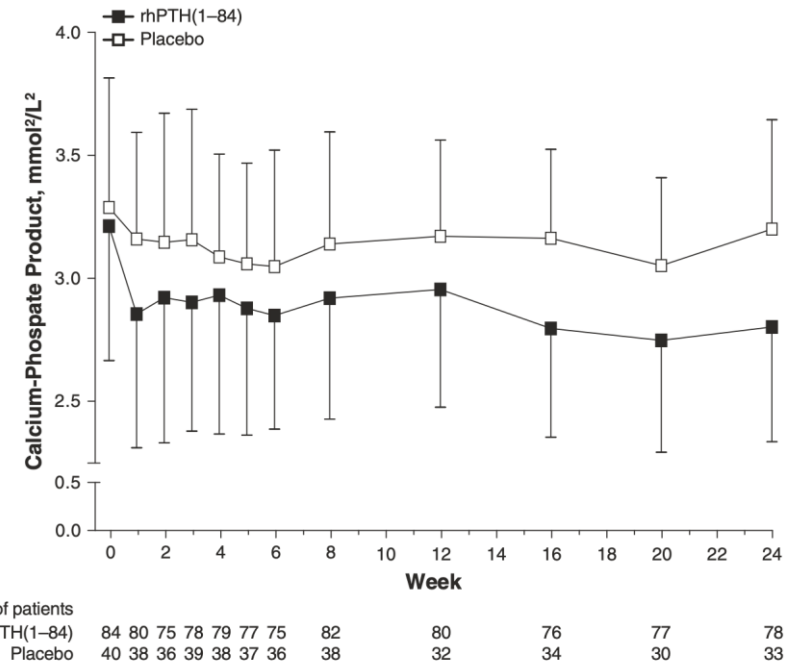
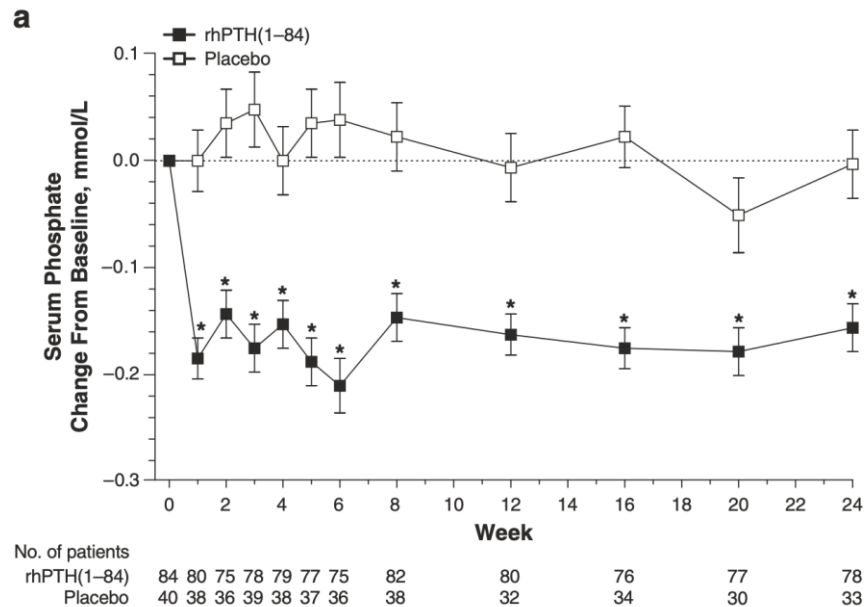
Endocrine (2017) 55:273–282
DOI 10.1007/s12020-016-1141-0



ORIGINAL ARTICLE

Effects of parathyroid hormone rhPTH(1–84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study

Bart L. Clarke¹ · Tamara J. Vokes² · John P. Bilezikian³ · Dolores M. Shoback⁴ · Hjalmar Lagast⁵ · Michael Mannstadt⁶



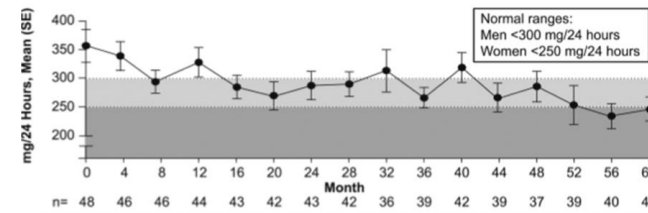
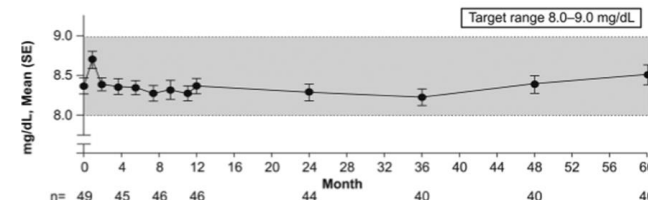
rhPTH 1-84 RACE



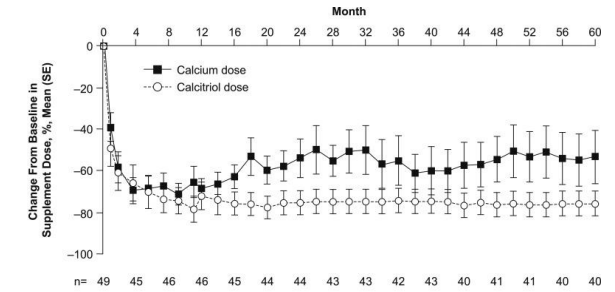
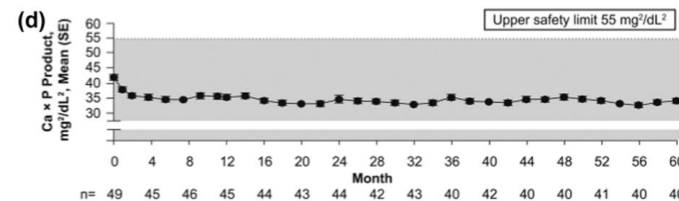
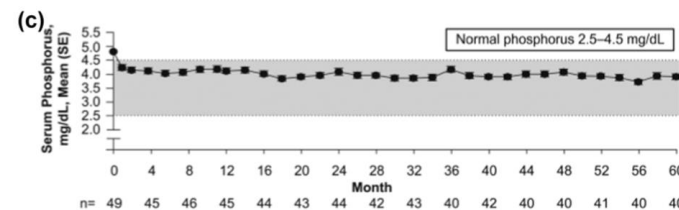
Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism

Michael Mannstadt, Bart L Clarke, [...], and Tamara J Vokes

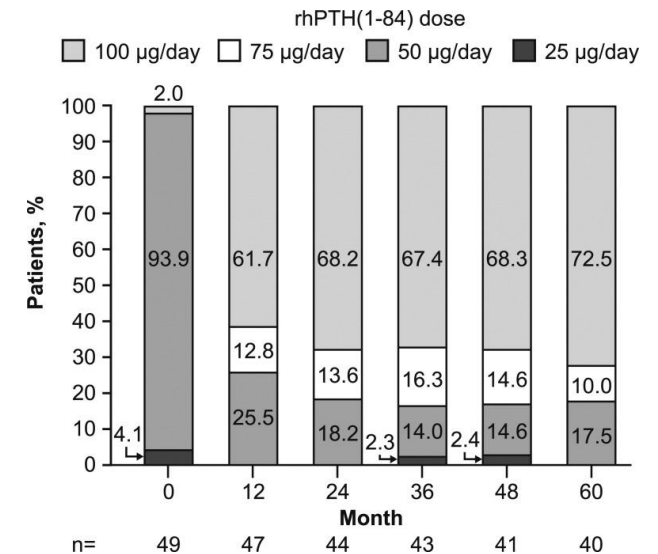
49 patients, 48 anys
 Ca corregit entre 8,2-8,7 mg/dl
 Disminució progressiva del Cau
 Funció renal estable
 No desapareixen les calcificacions renals
 Episodis d'hipercalcemia en 12,2%



	Urinary Calcium Excretion, Mean (SD)	
	mg/24 hours	mmol/24 hours
Women		
Baseline (n=39)	344.2 (183.86)	8.6 (4.60)
Month 60 (n=31)	245.6 (100.23)	6.1 (2.51)
Change from baseline (n=31)	-83.6 (200.54)	-2.1 (5.01)
Men		
Baseline (n=9)	410.8 (266.88)	10.3 (6.67)
Month 60 (n=9)	248.8 (218.00)	6.2 (5.45)
Change from baseline (n=9)	-162.0 (340.41)	-4.1 (8.51)



Variable	Oral Calcium	Oral Calcitriol
Baseline dose, mean (SD)	2194 (1732.3) mg/day	0.67 (0.446) µg/day
Month 60 dose, mean (SD)	806 (1250.6) mg/day	0.14 (0.339) µg/day
Patients off supplement, n (%)	13 (26.5)	27 (55.1)
Patients off both supplements, n (%)	9 (18.4)	



rhPTH 1-84 RACE

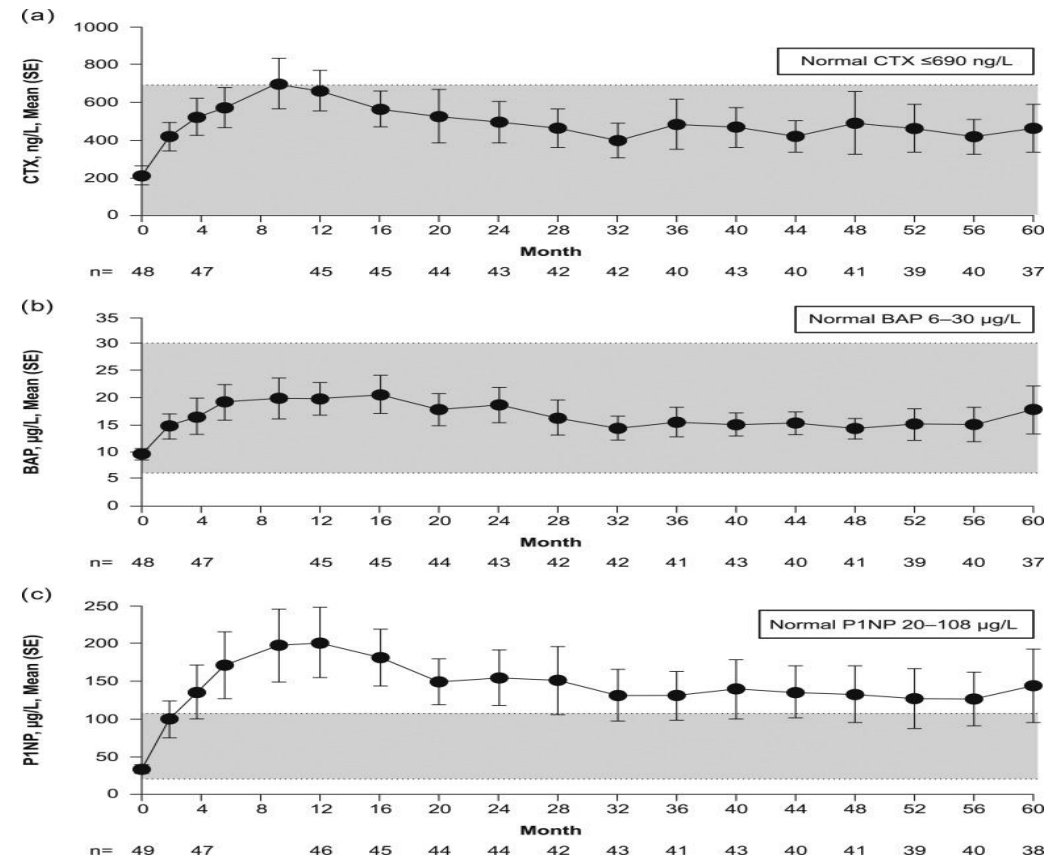


Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism

Michael Mannstadt, Bart L Clarke, [...], and Tamara J Vokes

BMD Z-Score at Baseline and Month 60

Location	Baseline		Month 60	
	Mean (SD)	No.	Mean (SD)	No.
Lumbar spine	2.1 (1.47)	40	2.1 (1.52)	35
Hip, total	1.6 (1.12)	40	1.5 (1.09)	34
Hip, femoral neck	1.4 (1.24)	40	1.4 (1.27)	34
Distal one-third radius	0.9 (0.83)	40	0.5 (1.19)	35



Beneficis teràpia amb PTH

Table 5 Trials included in the Systematic Review of PTH therapy in chronic HypoPT

Reference Study	Treatment	Control	Study duration	Conclusion
REPLACE 101,113,114	50 -100 µg/day rhPTH (1-84); active vitamin D; calcium	Placebo; active vitamin D; calcium	7 months	Eucalcemia maintained Calcium-phosphate product and Serum phosphorus declined with PTH therapy Urine calcium declined in both PTH and control groups
Sikjaer, 2011-2014 74,103,115,116	Reducció requeriments Ca i calcitriol >50% Disminució P Però... Més risc hiperCa Escàs/poc efecte sobre QoL			phosphorus change in and no vith PTH
Winer, 2003 ⁵				e calcium
Winer, 1996 ⁶				e calcium
Winer, 2010 ¹⁴⁴	PTH (1-34) 0.4 ug/kg per dose twice daily; dietary elemental calcium 1-2 g/day; magnesium supplement	calcium carbonate twice-daily calcitriol (initially 0.25 ug/dose); calcium (1200 mg/day) and cholecalciferol (800 IU/d); magnesium supplement	36 months	Eucalcemia maintained, No change in urine calcium noted with PTH therapy
Khan, 2021 ¹⁰⁶	TransCon PTH 15-21 µg per day; oral elemental calcium 1550 mg/d; active vitamin D	Placebo; oral elemental calcium 1200 mg/d; active vitamin D	1 month	Eucalcemia maintained, Fractional excretion of calcium declined with PTH therapy



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de parathormona (Natpar®) en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico

IPT, 8/2019. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019[†]

CONCLUSIÓN

El tratamiento diario subcutáneo con PTH ha demostrado reducir la dosis de suplementos de calcio oral y vitamina D activada (calcitriol y alfacalcidol) necesarios para alcanzar los objetivos de normocalcemia, en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico. No obstante, en los ensayos clínicos disponibles no se dispone de datos sobre el beneficio clínico a largo plazo en relación a objetivos de hipercalcemia, complicaciones renales o calidad de vida.

Entre los riesgos relacionados con el uso del fármaco encontramos la hipercalcemia, no habiendo sido ésta caracterizada de forma adecuada tras la administración del fármaco. La hipocalcemia descrita está relacionada con la interrupción del tratamiento y con la falta de cumplimiento terapéutico. Además, aunque en el desarrollo clínico con PTH no se ha observado ningún caso de osteosarcoma, existe preocupación sobre la exposición del fármaco a largo plazo y el desarrollo de éste, como en otros productos que contienen hormona paratiroidea. Los resultados inmunogénicos son limitados existiendo dudas sobre la respuesta inmunológica en pacientes con hipoparatiroidismo por causas distintas a la cirugía de cuello.

Por lo tanto y en base a los datos disponibles, PTH se podría considerar una opción de tratamiento únicamente en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico para los que el tratamiento con calcio y vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) sea insuficiente para mantener los valores de calcio y fósforo adecuados. Además se deberá valorar previamente los posibles riesgos asociados al empleo de PTH, principalmente el riesgo de hipo e hipercalcemia, así como el desarrollo de osteosarcoma.

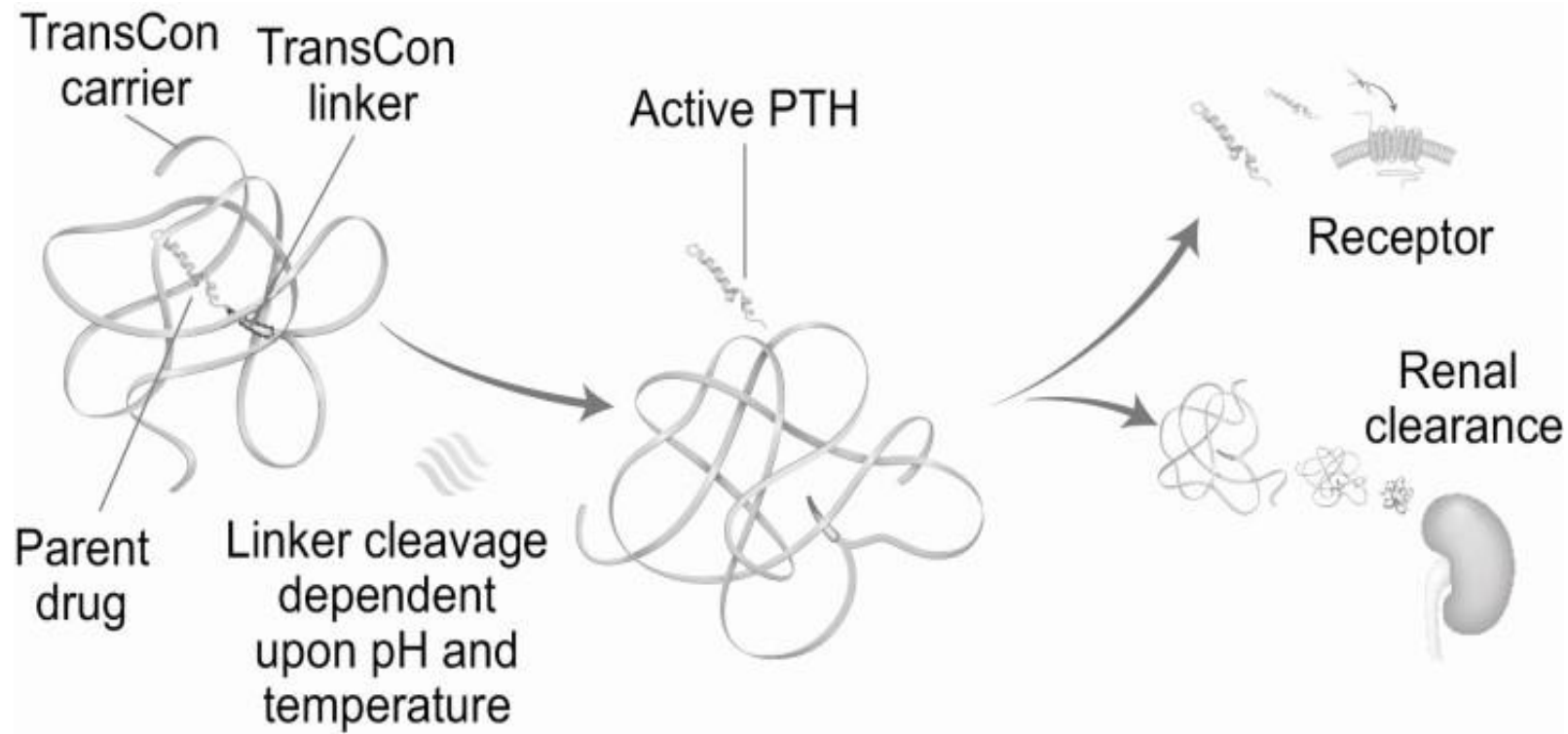
CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Natpar® (hormona paratiroidea).

Teràpies emergents

- TransCon PTH (1-34) (Palopegteriparatide)
- AZP-3601 (anàleg PTH d'acció llarga -LA-PTH-)
- PCO371 (agonista PTHR1)
- PTH oral amb hPTH (1-34)
- Calciolític NPSP795

TransCon PTH (1-34)



TransCon PTH (1-34)

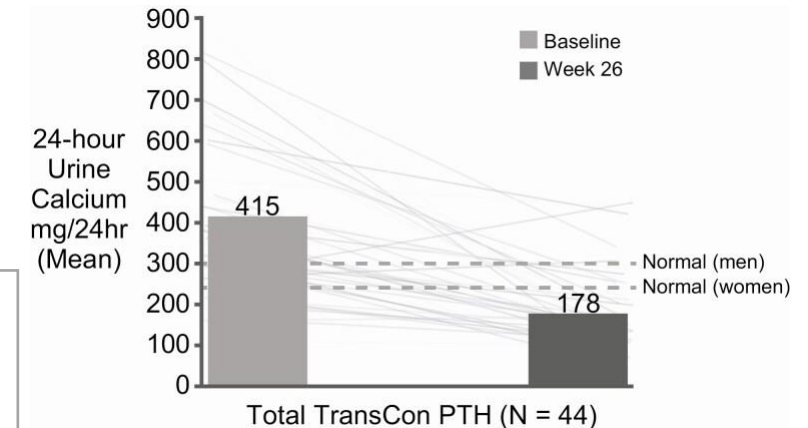


PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism

Aliya A Khan, Lars Rejnmark, [...], and Aimee D Shu

[J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan; 107\(1\): e372-e385.](#)

Fase 2, doble cec, randomitzat
59 pacients, 4 (cec)+26 (obert) setm



Dels 57 participants, a la S4, el 50% (22/44) tractats amb TransCon PTH vs 15% (2/13) de placebo van assolir endpoint primari ($P < ,03$).

A S4, el 82% (36/44) tractats amb TransCon PTH vs 15% (2/13) amb placebo van parar la vitamina D activa oral i reduir la suplementació de calci a 500 mg/dia o menys

A S26, el el 91% (53/58) van poder aturar la vitamina D activa oral i reduir la suplementació de calci a 500 mg/dia o menys, mentre que el 76% (44/58) dels individus van eliminar completament la vitamina D activa i el calci.

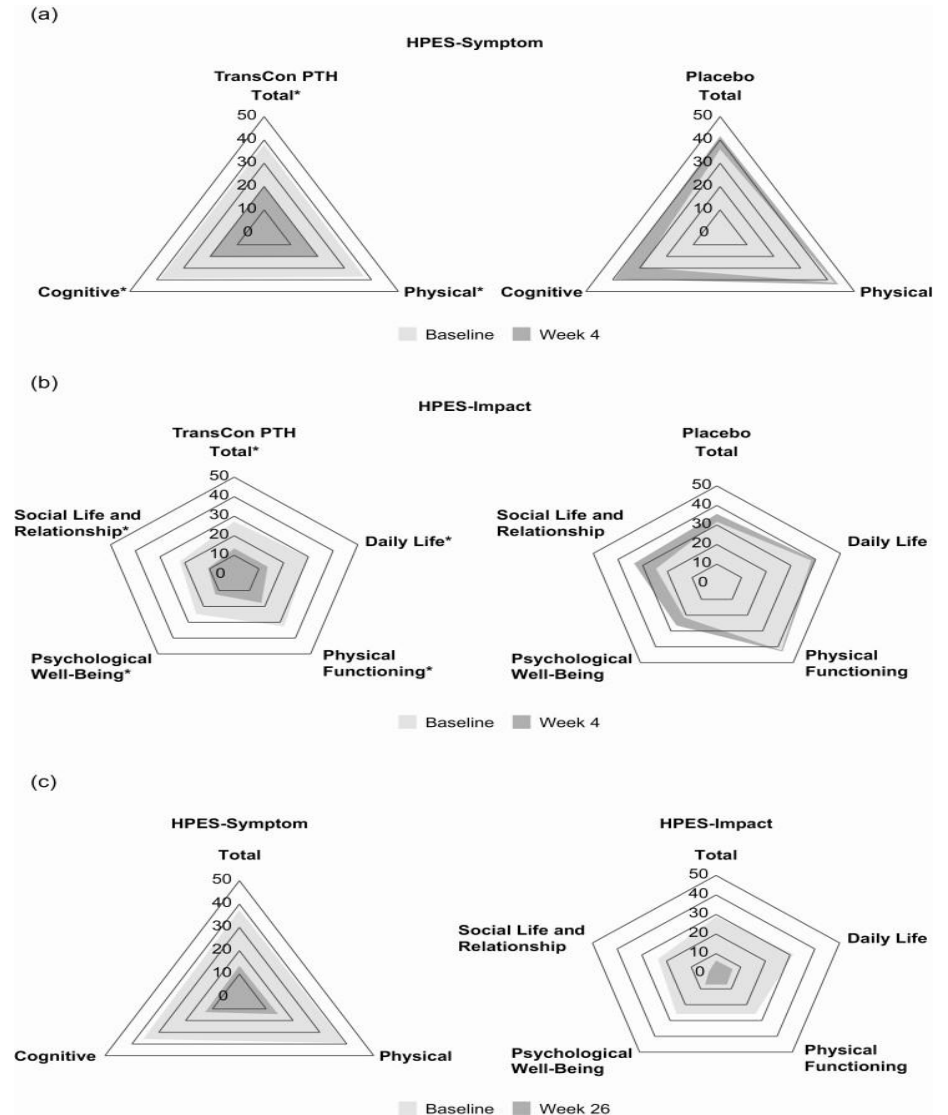
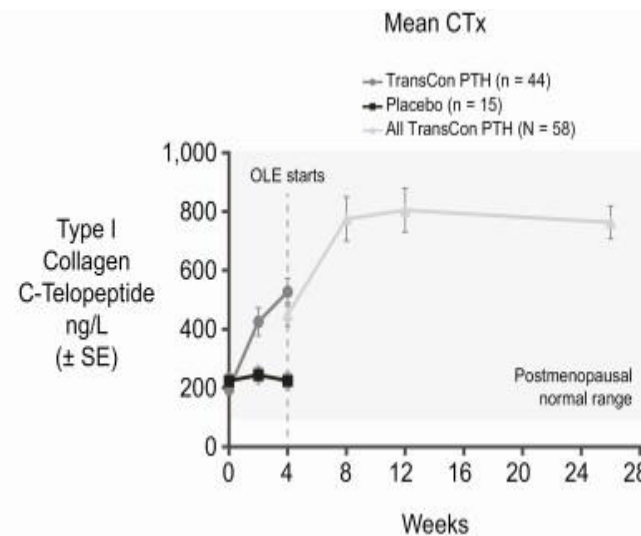
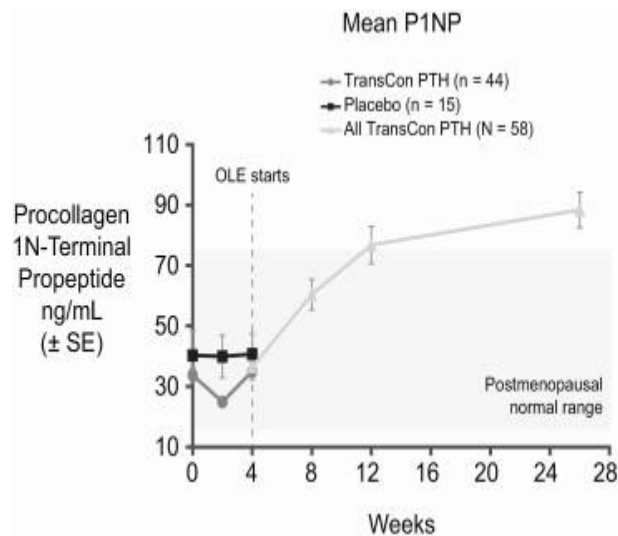
TransCon PTH (1-34)



PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism

Aliya A Khan, Lars Rejnmark, [...], and Aimee D Shu

[J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan; 107\(1\): e372-e385.](https://doi.org/10.1210/clinem.2021-01000)



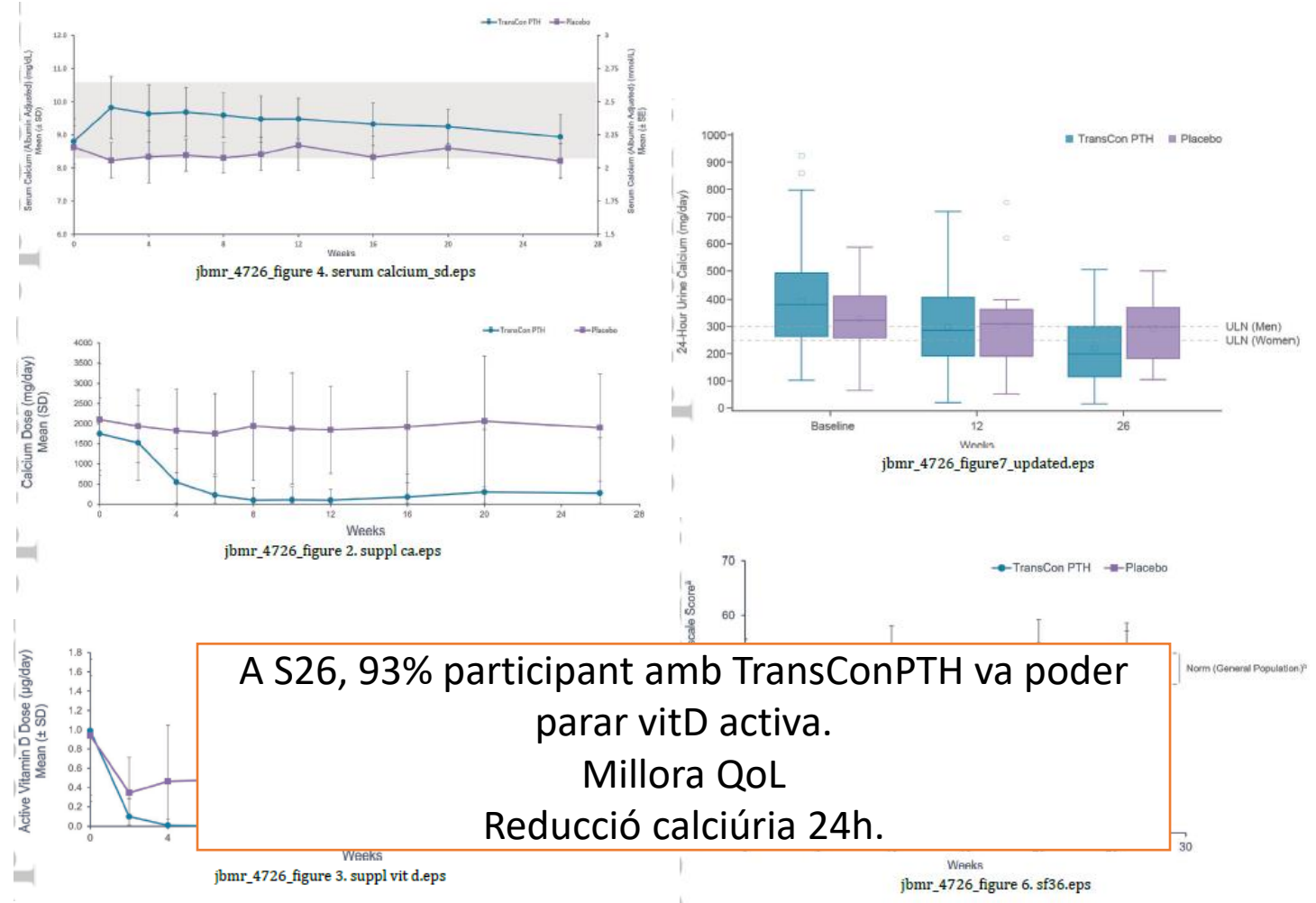


TransCon PTH (1-34)

Fase 3, doble cec,
84 pacients, 18 mcg/d
vs placebo (3:1)

Table 1: Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Supplementation

Characteristics	TransCon PTH (n = 61)	Placebo (n = 21)
Age (years), mean (SD)	49.0 (13.1)	47.3 (11.4)
Age group (years), n (%)		
<50	28 (46)	14 (67)
≥50	33 (54)	7 (33)
Sex at birth, Female n (%)	46 (75)	18 (86)
Postmenopausal	19 (41)	3 (17)
Body Mass Index (kg/m ²), mean (SD)	27.3 (5.8)	29.5 (5.7)
Race, n (%)		
Asian	3 (5)	2 (10)
White	57 (93)	19 (91)
Other	1 (2)	0
Geographic region, n (%)		
North America	39 (64)	12 (57)
Europe	22 (36)	9 (43)
Hypoparathyroidism etiology, n (%)		
Acquired from neck surgery	52 (85)	18 (86)
Autoimmune disease	1 (2)	0
Intrinsic genetic defects of the parathyroid glands	3 (5)	0
Idiopathic disease	4 (7)	3 (14)
Other	1 (2)	0
Duration of hypoparathyroidism (years), mean (SD)	12.0 (11.4)	11.1 (8.5)
Baseline conventional therapy total daily doses, mean (SD)		
Elemental calcium (mg)	1748 (904)	2105 (1383)
Calcitriol (µg)	0.76 (0.34)	0.69 (0.33)
Alfacalcidol (µg)	2.5 (0.9)	2.0 (0.4)



A S26, 93% participant amb TransConPTH va poder parar vitD activa.
Millora QoL
Reducció calciúria 24h.



AZP-3601 (anàleg PTH d'acció llarga -LA-PTH-)



HHS Public Access

Author manuscript

J Bone Miner Res. Author manuscript; available in PMC 2016 July 07.

Published in final edited form as:

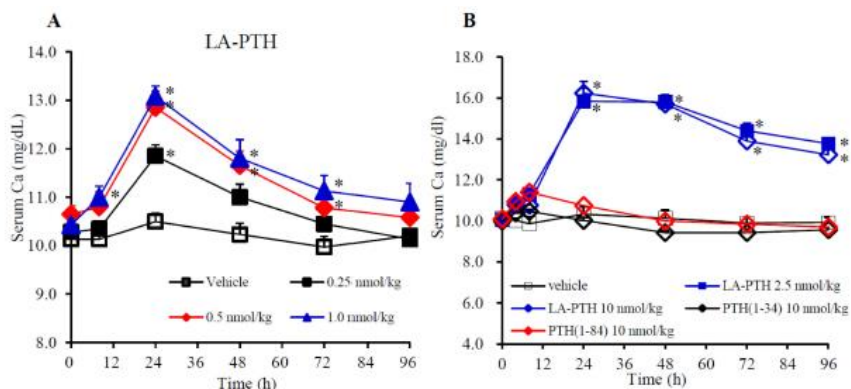
J Bone Miner Res. 2016 July ; 31(7): 1405–1412. doi:10.1002/jbmr.2811.

Pharmacodynamic actions of a long-acting PTH analog (LA-PTH) in thyroparathyroidectomized (TPTX) rats and normal monkeys

Masaru Shimizu^{1,*}, Eri Joyashiki¹, Hiroshi Noda¹, Tomoyuki Watanabe^{1,2}, Makoto Okazaki¹, Miho Nagayasu¹, Kenji Adachi¹, Tatsuya Tamura¹, John T. Potts Jr², Thomas J. Gardella², and Yoshiki Kawabe¹

¹Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., 1-135 Komakado, Gotemba, Shizuoka, 412-8513, Japan

²Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA02114



ORIGINAL ARTICLE



Optimization of PTH/PTHrP Hybrid Peptides to Derive a Long-Acting PTH Analog (LA-PTH)

Hiroshi Noda,¹ Makoto Okazaki,^{1,2} Eri Joyashiki,¹ Tatsuya Tamura,¹ Yoshiki Kawabe,¹ Ashok Khatri,² Harald Jueppner,² John T Potts Jr,² Thomas J Gardella,² and Masaru Shimizu¹

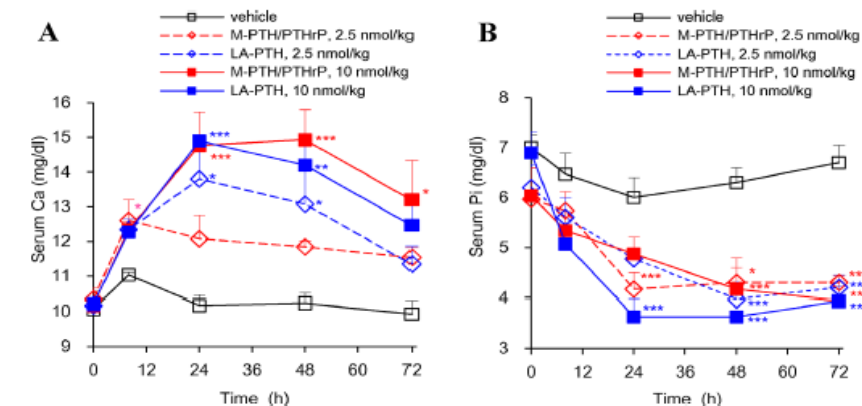
¹Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Shizuoka, Japan

²Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

ABSTRACT

Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor 1 (PTH1R) correlates with the capacity of a ligand to bind to a G protein-independent receptor conformation (R^G). As long-acting PTH (LA-PTH) ligands hold interest as potential treatments for hypoparathyroidism (HP), we explored the structural basis in the ligand for stable R^G binding and prolonged cAMP signaling. A series of PTH/PTHrP hybrid analogs were synthesized and tested for actions in vitro and in vivo. Of the series, [Ala^{1,3,12},Gln¹⁰,Arg¹¹,Trp¹⁴]-PTH(1-14)/PTHrP(15-36) (M-PTH/PTHrP) bound with high affinity to R^G, induced prolonged cAMP responses in UMR106 rat osteoblast-derived cells, and induced the most prolonged increases in serum calcium (sCa) in normal rats. Daily s.c. injection of M-PTH/PTHrP into thyroparathyroidectomized (TPTX) rats, a model of HP, normalized sCa without raising urine Ca. In contrast, oral alfacalcidol, a widely used treatment for HP, normalized sCa, but induced frank hypercalciuria. M-PTH/PTHrP exhibited low solubility in aqueous solutions of neutral pH; however, replacement of Leu18, Phe22, and His26 with the less hydrophobic residues, Ala, Ala, and Lys, at those respective positions markedly improved solubility while maintaining bioactivity. Indeed, we recently showed that the resultant analog [Ala^{18,22},Lys²⁶]-M-PTH/PTHrP or LA-PTH, effectively normalizes sCa in TPTX rats and mediates prolonged actions in monkeys. These studies provide useful information for optimizing PTH and PTHrP ligand analogs for therapeutic development. © 2020 The Authors. *JBM Plus* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Society for Bone and Mineral Research.

KEY WORDS: PARATHYROID-RELATED DISORDERS; DISORDERS OF CALCIUM/PHOSPHATE METABOLISM; HORMONE REPLACEMENT/RECEPTOR MODULATORS; THERAPEUTICS, PRECLINICAL STUDIES; ANIMAL MODELS, PTH/VIT D/FGF23; CELL/TISSUE SIGNALING; ENDOCRINE PATHWAYS



Estudi pilot obert fase I a 16 setm
Augment de Ca i disminució de P en rang N

PCO371 (agonista PTHR1)



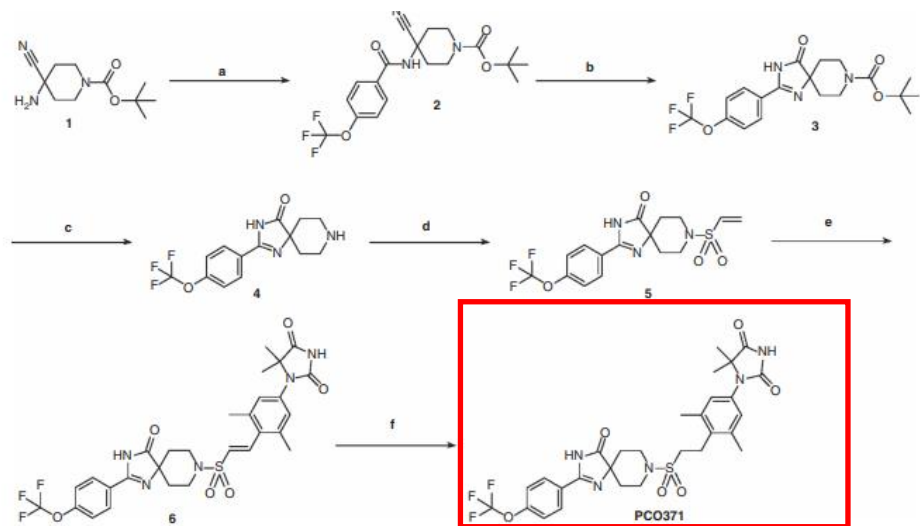
ARTICLE

Received 14 Jan 2016 | Accepted 28 Sep 2016 | Published 18 Nov 2016

DOI: 10.1038/ncomms13384 OPEN

Identification of an orally active small-molecule PTHR1 agonist for the treatment of hypoparathyroidism

Tatsuya Tamura¹, Hiroshi Noda¹, Eri Joyashiki¹, Maiko Hoshino¹, Tomoyuki Watanabe¹, Masahiko Kinoshita¹, Yoshikazu Nishimura¹, Toru Esaki¹, Kotaro Ogawa¹, Taiji Miyake¹, Shinichi Arai¹, Masaru Shimizu¹, Hidetomo Kitamura¹, Haruhiko Sato¹ & Yoshiki Kawabe¹



Journal of Medicinal Chemistry

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

Lead Optimization and Avoidance of Reactive Metabolite Leading to PCO371, a Potent, Selective, and Orally Available Human Parathyroid Hormone Receptor 1 (hPTHr1) Agonist

Yoshikazu Nishimura,* Toru Esaki, Yoshiaki Isshiki, Yoshiyuki Furuta, Akemi Mizutani, Tomoya Kotake, Takashi Emura, Yoshiaki Watanabe, Masateru Ohta, Toshito Nakagawa, Kotaro Ogawa, Shinichi Arai, Hiroshi Noda, Hidetomo Kitamura, Masaru Shimizu, Tatsuya Tamura, and Haruhiko Sato

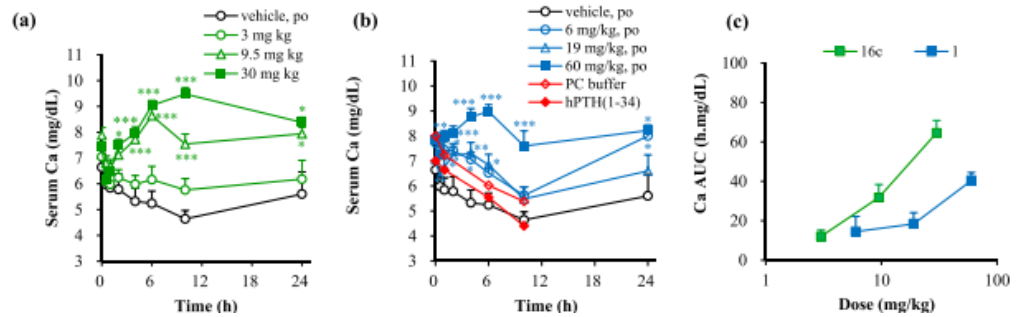
Cite This: *J. Med. Chem.* 2020, 63, 5089–5099

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: We have previously shown that the oral administration of the small molecule hPTHr1 agonist PCO371 and its lead compound, **1** (CH5447240) results in PTH-like calcemic and hypophostemic activity in thyroparathyroidectomized rats. However, **1** was converted to a reactive metabolite in a human liver microsome assay. In this article, we report on the modification path that led to an enhancement of PTHR1 agonistic activity and reduction in the formation of a reactive metabolite to result in a potent, selective, and orally active PTHR1 agonist 1-(3,5-dimethyl-4-(2-((4-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-1-en-8-yl)sulfonyl)ethyl)phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (PCO371, **16c**). This compound is currently being evaluated in a phase 1 clinical study for the treatment of hypoparathyroidism.

Compound	hPTHr1 cAMP EC ₅₀	hPTHr1 cAMP EC ₂₀	hPTHr1 cAMP EC ₁₀	Rat BA (3 mg/kg, po)	Rat BA (2 mg/kg, po)
1	3.0 μM	1.1 μM	12 μM	55%	34%
PCO371 (16c)	1.1 μM	0.4 μM	4.1 μM	34%	34%



PTH oral amb hPTH (1-34)

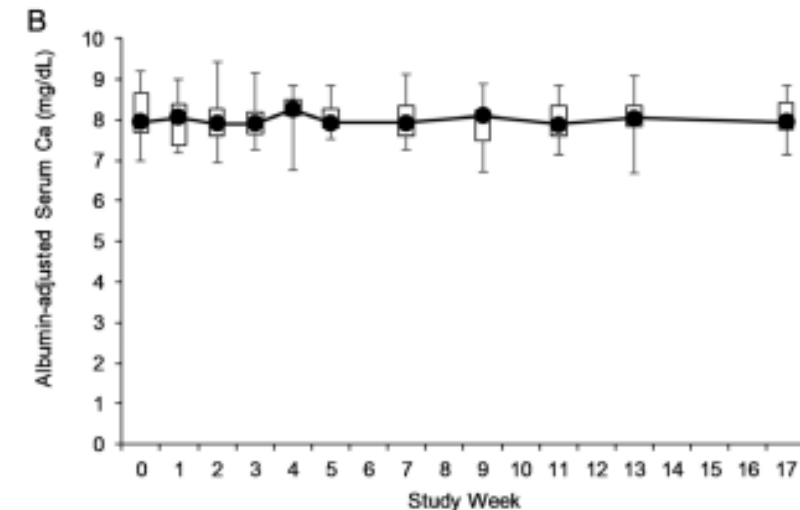
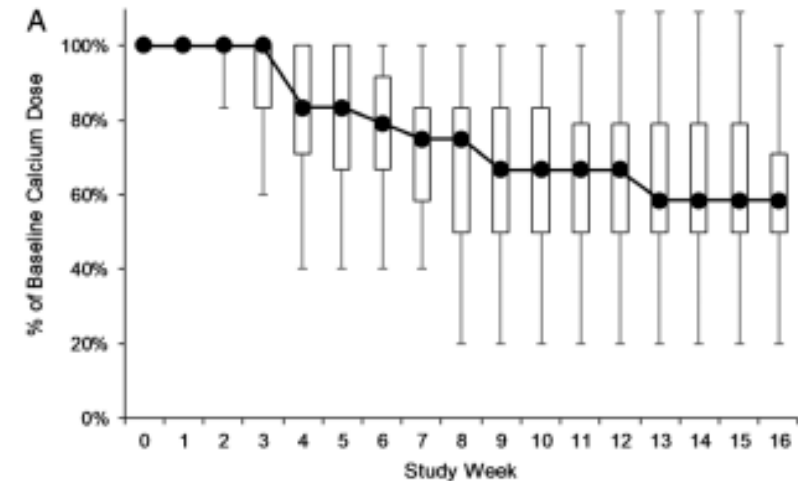
ORIGINAL ARTICLE

JBMR®

Safety and Efficacy of Oral Human Parathyroid Hormone (1-34) in Hypoparathyroidism: An Open-Label Study

Sofia Ish-Shalom,¹ Yoseph Caraco,² Nariman Saba Khazen,¹ Michal Gershinsky,¹ Auryan Szalat,² Phillip Schwartz,³ Ehud Arbit,³ Hillel Galitzer,³ Jonathan CY Tang,⁴ Gregory Burshtein,³ Ariel Rothner,³ Arthur Raskin,³ Miriam Blum,³ and William D Fraser^{4,5}

Pastilles de 0,75 mg d'acetat de hPTH (1-34), 4 cops/d
 16 pacients, 16 setm
 Reducció del 42% de l'aport de Ca
 Disminució P un 23%
 Disminució Cau no significativa



Calciolític NPSP795



HHS Public Access

Author manuscript

J Bone Miner Res. Author manuscript; available in PMC 2020 September 01.

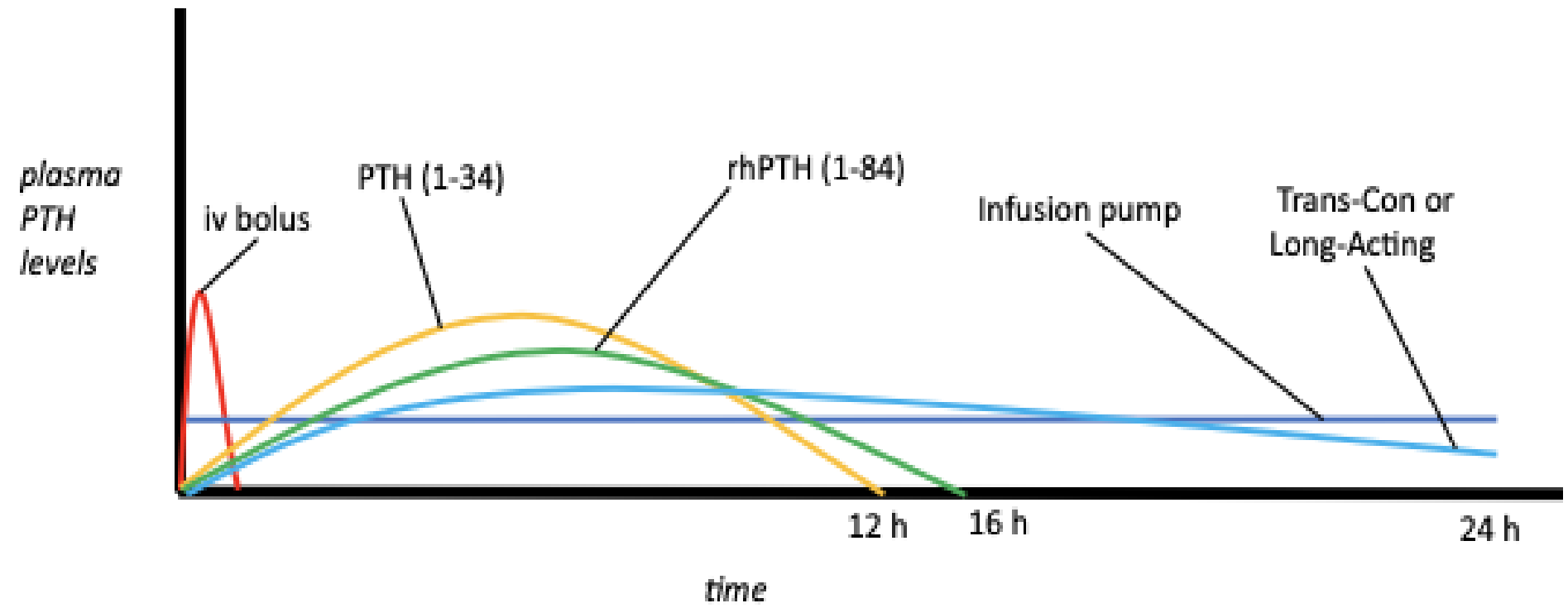
Published in final edited form as:

J Bone Miner Res. 2019 September ; 34(9): 1609–1618. doi:10.1002/jbmr.3747.

Treatment of Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 with the Calcilytic NPSP795 (SHP635)

Mary Scott Roberts¹, Rachel I. Gafni¹, Beth Brillante¹, Lori C. Guthrie¹, Jamie Streit¹, David Gash², Jeff Gelb², Eva Krusinska², Sarah C. Brennan^{3,4}, Martin Schepelmann^{3,5}, Daniela Riccardi³, Mohd Ezuan Bin Khayat^{6,7}, Donald T. Ward⁵, Edward F. Nemeth⁸, Ralf Roskamp², Michael T. Collins¹

Normalitza Ca, P i Mg i Cau



Conclusions

1. L'Hipoparatiroidisme s'associa a complicacions que el tractament convencional no resol.
2. El tractament amb rhPTH es pot plantejar en casos amb control inadequat amb tractament convencional, mala adherència o intolerància a dosis altes de Ca i calcitriol.
3. rhPTH 1–34 i rhPTH 1–84 i TransCon presenten un perfil farmacocinètic diferent. No hi ha estudis comparatius.
4. El tractament amb rhPTH disminueix els requeriments de Ca i calcitriol, mantenint Ca sèric, disminuint P, certa disminució calciúria.
5. No evidència d'osteosarcoma fins l'actualitat.
6. Encara no hi ha suficients dades sobre el paper a l'ós.



Moltes gràcies!
mporta@clinic.cat