

COMMISSIONE FARMACI INFORMA - PALOPEGTERIPARATIDE NELL'IPOPARATIROIDISMO CRONICO

L'**ipoparatiroidismo cronico** è una condizione endocrina rara e complessa, caratterizzata da una **ridotta o assente produzione dell'ormone paratiroideo (PTH)**, essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del calcio e dei fosfati nel sangue e nei tessuti. La carenza di PTH determina ipocalcemia e iperfosfatemia, manifestandosi con un ampio spettro di sintomi, da formicolii e crampi muscolari fino a complicanze severe quali convulsioni, aritmie cardiache e danno renale progressivo.

L'**eziologia più frequente** è quella **iatrogena post-chirurgica**, in particolare dopo tiroidectomia totale, sebbene esistano anche forme congenite e autoimmuni. La **gestione convenzionale** prevede l'impiego di calcio orale e vitamina D attiva; tuttavia, tali terapie che non risolvono il deficit ormonale sottostante, possono comportare fluttuazioni dei livelli sierici di calcio, e sono associate a **complicanze a lungo termine** quali nefrocalcinosi, insufficienza renale, calcificazioni cerebrali e un significativo impatto negativo sulla qualità di vita.

In questo contesto, la Determina AIFA 11/2024 del 22 gennaio 2024 ha segnato una svolta importante, approvando l'immissione in commercio di **palopegteriparatide (Yorvipath®)**. Tale farmaco rappresenta la prima terapia sostitutiva con PTH a rilascio prolungato disponibile in Italia. È indicato negli adulti con **ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato dalla terapia convenzionale** con calcio e vitamina D attiva. Questa categoria comprende, come raccomandato dalle recenti linee guida dedicate dell'Istituto Superiore di Sanità, pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico che presentino un compenso biochimico inadeguato nonostante la dose massima tollerata di supplementi, intolleranza o difficoltà a gestire elevate e multiple somministrazioni giornaliere di farmaci, persistenza di sintomi da ipocalcemia nonostante alti dosaggi, ridotta qualità della vita misurata con questionari validati oppure complicanze renali quali nefrocalcinosi, nefrolitiasi o riduzione progressiva del filtrato glomerulare.

Palopegteriparatide è un **pro-farmaco del PTH(1-34)**, che utilizza la tecnologia TransCon. Dopo la somministrazione sottocutanea, questa tecnologia garantisce una **farmacocinetica** di primo ordine, permettendo un rilascio costante e graduale dell'ormone nell'arco di 24 ore, con un'emivita apparente di circa 60 ore, mimando la secrezione tonica fisiologica del PTH. Questo meccanismo riduce le fluttuazioni di calcemia e fosfatemia e normalizza in modo più stabile gli altri parametri biochimici rispetto ai trattamenti intermittenti.

L'**efficacia** del farmaco è stata dimostrata dal **trial clinico di Fase III PaTHway** e dalle sue estensioni a lungo termine. Nel trial, circa il 79% dei pazienti trattati con palopegteriparatide ha raggiunto l'endpoint primario (normocalcemia indipendente dalla vitamina D attiva con assunzione di calcio ≤ 600 mg/die a 26 settimane). Inoltre, il 93% dei responder ha potuto sospendere completamente sia il calcio che la vitamina D attiva. A 52 e a 104 settimane, i risultati si sono mantenuti favorevoli: circa l'81% dei partecipanti ha mantenuto la normocalcemia e circa il 95% è rimasto indipendente dalla terapia convenzionale. Il trattamento ha inoltre determinato un significativo miglioramento dell'escrezione urinaria del calcio nelle 24 ore, riportandola nel range di normalità. Parallelamente, sono stati osservati benefici rilevanti sulla qualità della vita, sui sintomi e sul loro impatto quotidiano, documentati tramite i questionari HPES e SF-36. La densità minerale ossea è rimasta entro range adeguati, con un profilo di rimodellamento più fisiologico evidenziato dall'aumento dei marker come P1NP e CTx verso valori di normalità.

La **posologia iniziale raccomandata** è di 18 mcg/die mediante iniezione sottocutanea. Il dosaggio va titolato con incrementi di 3 mcg a intervalli di almeno 7 giorni, fino al raggiungimento della dose minima efficace che consenta di mantenere la calcemia nei limiti della norma senza la necessità di supplementi eccessivi. In risposta all'ipercalcemia, Yorvipath può essere ridotto con decrementi di 3 mcg ogni 3 giorni. Dosi superiori a 30 mcg/die devono essere somministrate in due iniezioni separate in siti diversi, utilizzando due penne distinte. **È essenziale monitorare attentamente la calcemia** sia all'inizio della terapia che dopo ogni modifica posologica. L'intervallo della dose è compreso tra 6 e 60 mcg/die.

All'inizio del trattamento con Yorvipath® è necessario adattare la terapia con vitamina D attiva e integratori di calcio per evitare variazioni acute della calcemia: se il paziente assume vitamina D attiva e il calcio sierico è $\geq 2,07$ mmol/L ($\geq 8,3$ mg/dL) la vitamina D attiva va sospesa lo stesso giorno della prima dose, mentre se il calcio sierico è $< 2,07$ mmol/L la vitamina D attiva va ridotta di almeno il 50%. In entrambi i casi gli integratori di calcio vanno mantenuti. Se il paziente non assume vitamina D attiva, gli integratori di calcio devono essere ridotti di almeno 1.500 mg lo stesso giorno della prima somministrazione (o sospesi se l'apporto elementare è ≤ 1.500 mg/die). Se gli integratori servono solo a colmare un insufficiente apporto dietetico, si può valutare di proseguirli a dosi ≤ 600 mg/die.

Riguardo la **sicurezza**, palopegteriparatide è generalmente ben tollerato, ma richiede prudenza. I possibili effetti collaterali includono ipercalcemia (soprattutto nella fase di titolazione) e ipocalcemia (in caso di interruzione improvvisa). Pertanto, è importante effettuare un **controllo laboratoristico entro 7-14 giorni da ogni modifica terapeutica**. Occorre particolare attenzione nei pazienti in terapia con glicosidi cardiaci, in quelli con fattori di rischio per osteosarcoma (es. neoplasie scheletriche, radioterapia pregressa), così come nei soggetti con grave compromissione renale o epatica.

In **conclusione**, l'approvazione di Yorvipath® rappresenta un passo avanti rilevante e atteso dalla comunità medica, fornendo ai pazienti con ipoparatiroidismo cronico una terapia sostitutiva in grado di mimare in modo efficace e prolungato la fisiologia ormonale. Questo consente un miglior controllo biochimico, una riduzione del carico terapeutico convenzionale e, soprattutto, un beneficio concreto sulla qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina AIFA n. 11/2024 del 22 gennaio 2024. Roma: AIFA; 2024. <https://www.aifa.gov.it>
2. AME; SIE; SIOT; SIOMMMS; SIUEC; in collaborazione con ANIED, APPI, FADOI, FIRMO, SIGO, SIMG, SIN, SIPMeL. Linea guida ISS sulla gestione terapeutica dell'ipoparatiroidismo post-chirurgico nell'adulto. Roma; 3 novembre 2025
3. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Cetani F, Pihl S, An X, Smith AR, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J ClinEndocrinolMetab.* 2025 Mar 17;110(4):951-960. doi: 10.1210/clinem/dgae693. Erratum in: *J ClinEndocrinolMetab.* 2025 Mar 17;110(4):e1292-e1293. doi: 10.1210/clinem/dgaf048. PMID: 39376010; PMCID: PMC11913112
4. European Commission. Yorvipath — Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Community RegisterAnnex 160830, 17 Nov 2023. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231117160830/anx_160830_it.pdf
5. P. Kamenicky, P. Schwarz, L. Rejnmark, E. Gosmanova, A. Khan, N. Makita, Y. Takeuchi, Y. Imanishi, S. Sprague, D. Shoback, L. Kohlmeier, M. Rubin, A. Palermo, C. Gagnon, E. Tsourdi, C. Zhao, M. Makara, M. Ominsky, B. Lai, J. Ukena, C. Sibley, A. Shu, Sustained improvement in renal function with palopegteriparatide in adults with chronic hypoparathyroidism: 2-year results from the phase 3 PaTHway trial, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 85, Issue 5, 2024, Pages 412-413, ISSN 0003-4266, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.08.165>
6. Khan, A. A., Rubin, M. R., Schwarz, P., Vokes, T., Shoback, D. M., Gagnon, C., Palermo, A., Marcocci, C., Clarke, B. L., Abbott, L. G., Hofbauer, L. C., Kohlmeier, L., Pihl, S., An, X., Eng, W. F., Smith, A. R., Ukena, J., Sibley, C. T., Shu, A. D., & Rejnmark, L. (2023). Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 38(1), 14-25. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726>