

ADN RECOMBINANTE (PTH [1-34] rh)

TERIPARATIDA

CLAUDIO MANCINI

CONFLITO DE INTERESSE

Em observância à lei 1391/2009 do Conselho Federal de Medicina do Brasil e à Resolução RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro que:

Conferencista

**Sanofi, GSK, Lilly, Servier,
Ache, EMS, Zodiac,
Mundipharma.**

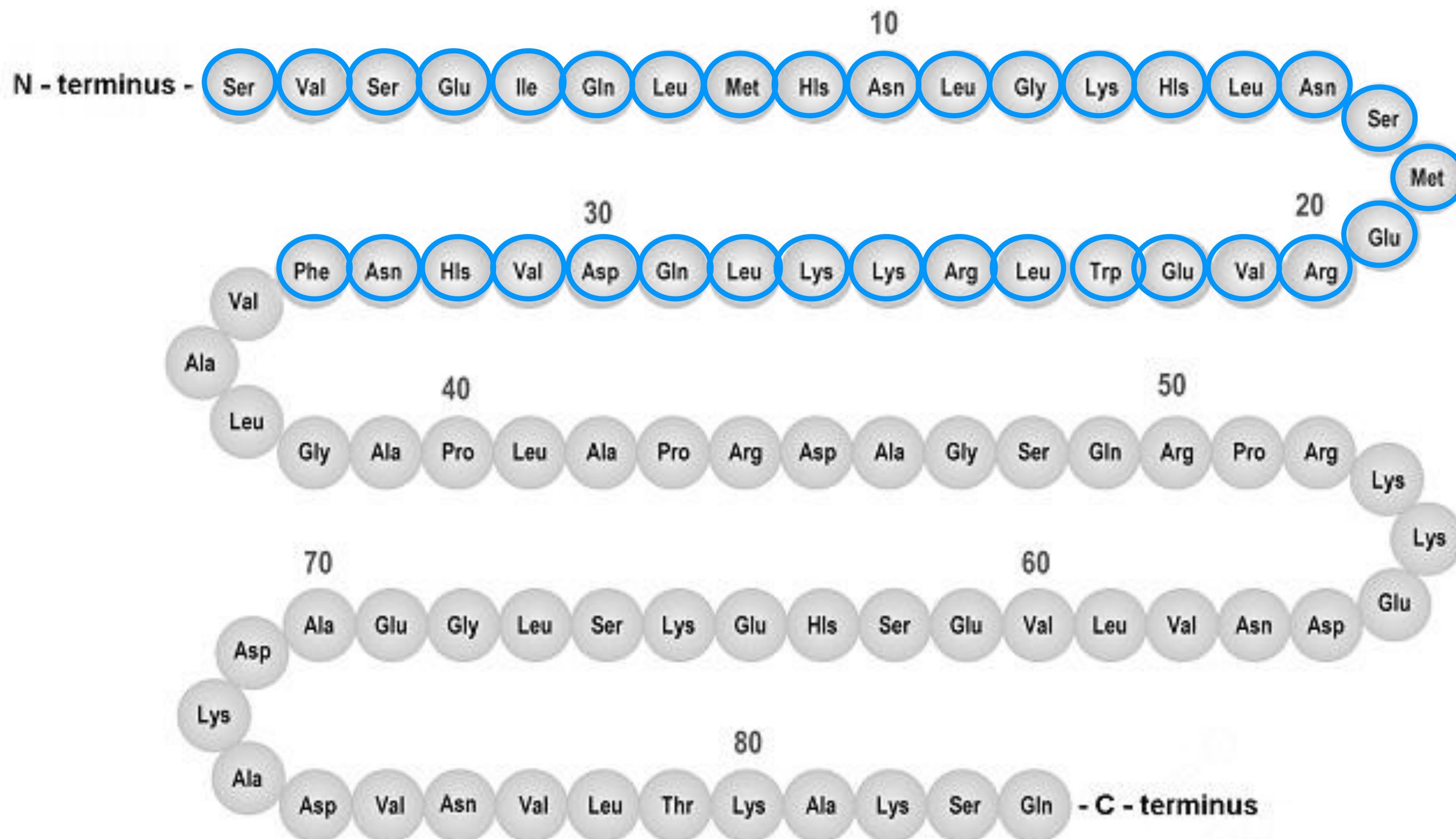
**Membro Consultor
Advisory Board**

**Lilly do Brasil
Servier do Brasil**

**Participo das reuniões
destas empresas**

O QUE É A

TERIPARATIDA ?



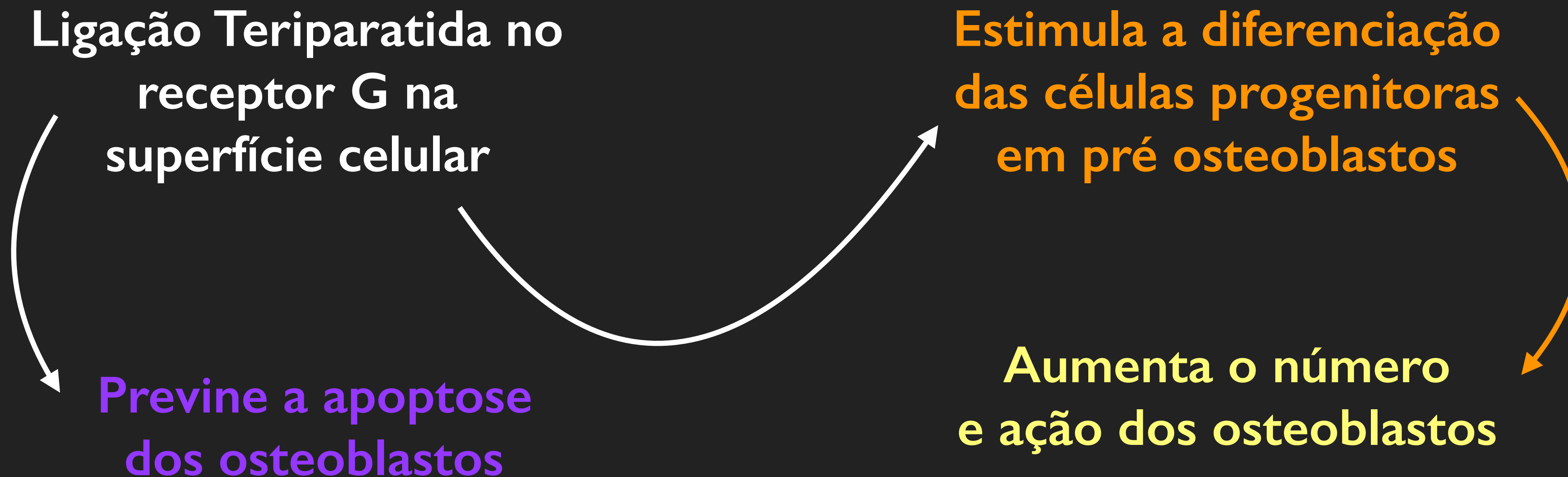
A teriparatida (PTH [1-34]rh) é um polipeptídeo sintético, obtido por técnica de DNA recombinante, que contém os aminoácidos 1 a 34 da região amino-terminal do hormônio das paratiróides (PTH) humano. Os primeiros 34 aminoácidos da molécula completa de 84 aminoácidos do PTH endógeno (PTH 1-84) são responsáveis pela sua ação biológica. ¹

TERIPARATIDA

- ▶ Primeiro agente anabólico aprovado para tratamento Osteoporose;
- ▶ Aumenta a massa óssea;
- ▶ Reduz risco de fraturas vertebrais e não vertebrais;
- ▶ Melhora a estrutura óssea cortical e trabecular após 18 meses de tratamento.



TERIPARATIDA



VOLUME, CONECTIVIDADE, MORFOLOGIA

Biopsia inicial
crista ilíaca



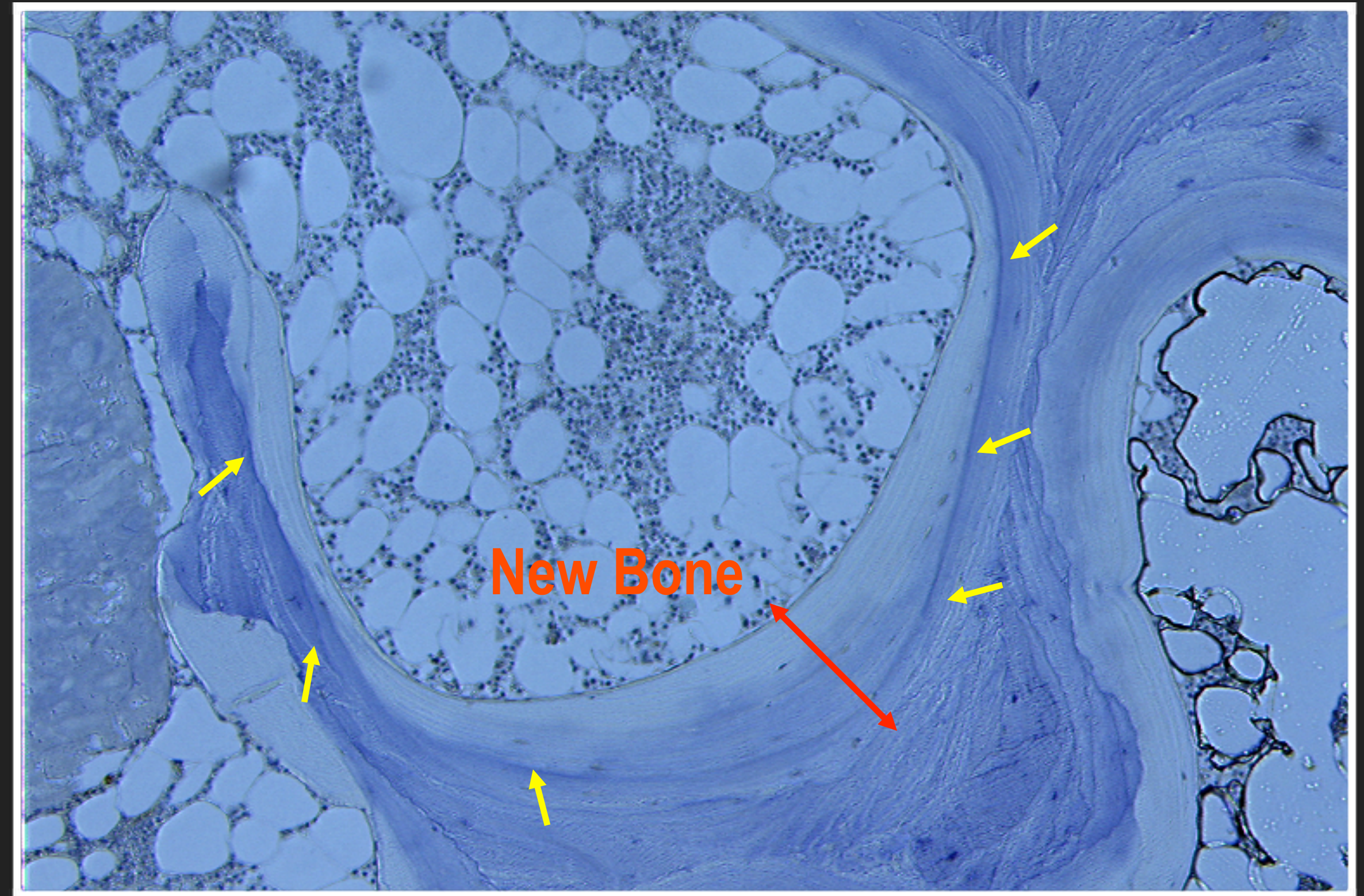
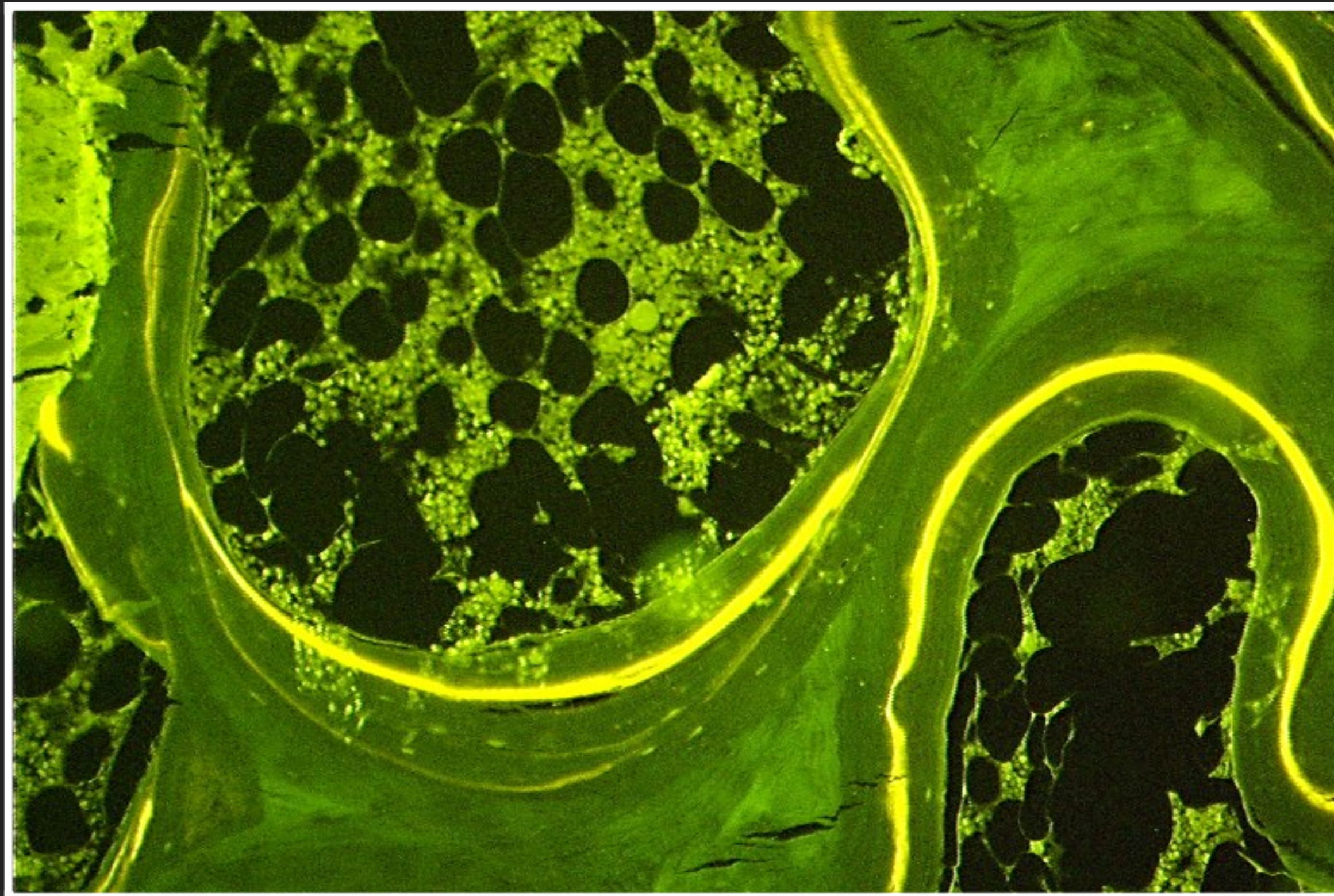
Biopsia acompanhamento
11 - 24 meses



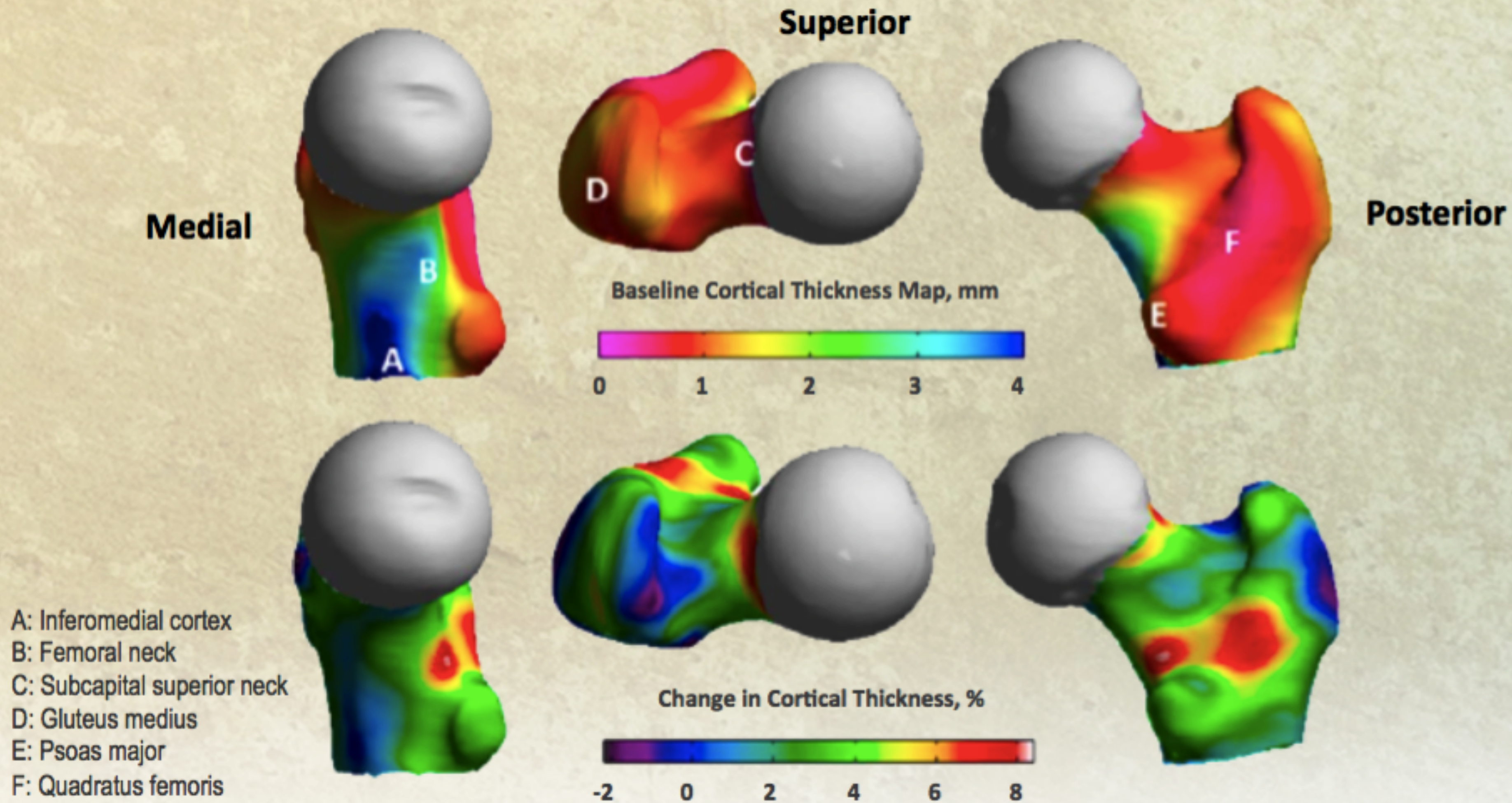
Reconstrução de imagem em 3D de μ CT em biópsia de crista ilíaca de paciente no basal e 21 meses após Teriparatida.

BIÓPSIA

Novo osso formado em áreas de prévia reabsorção remodelação óssea

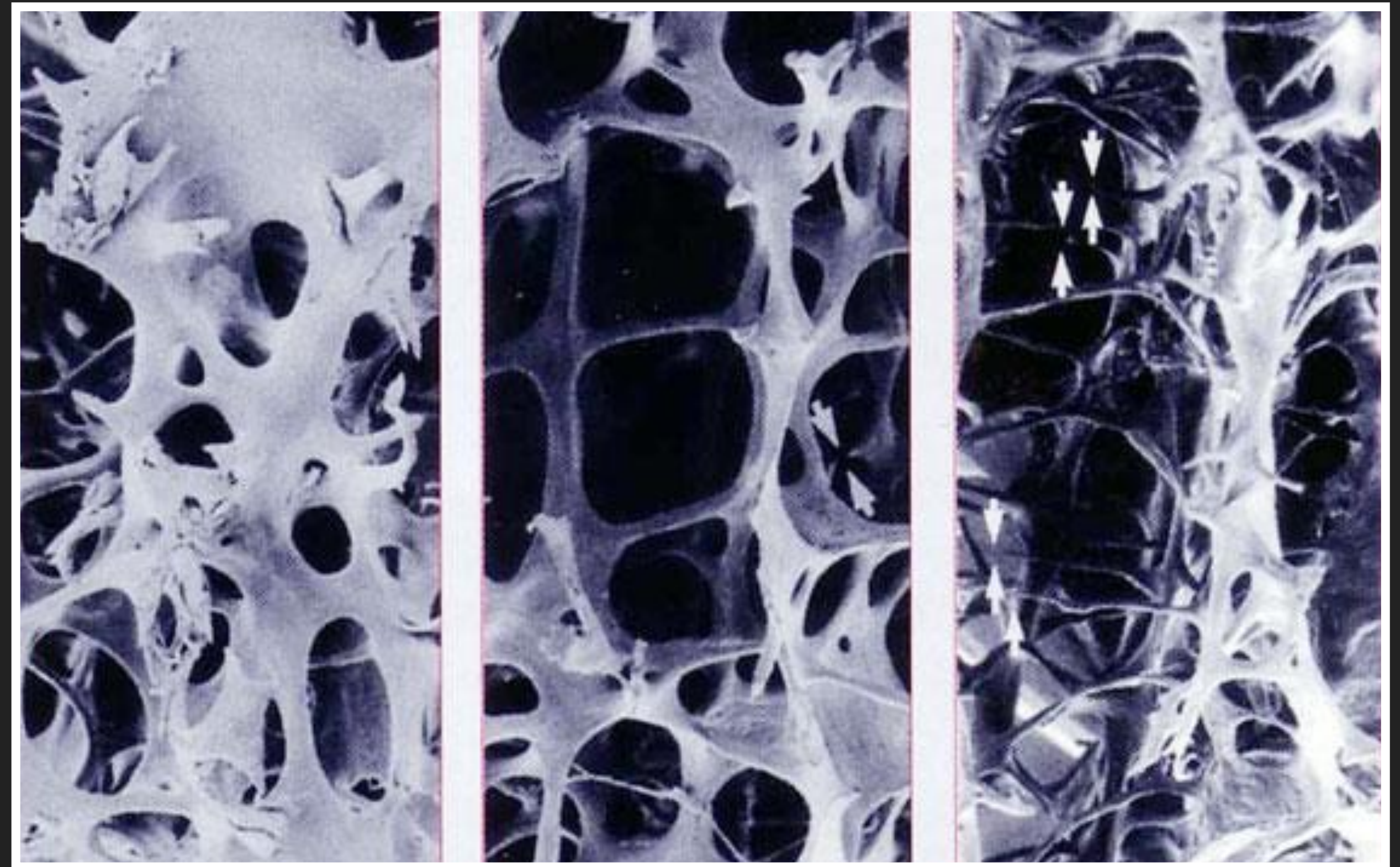


TERIPARATIDE INCREASES CORTICAL BONE THICKNESS



TERIPARATIDA

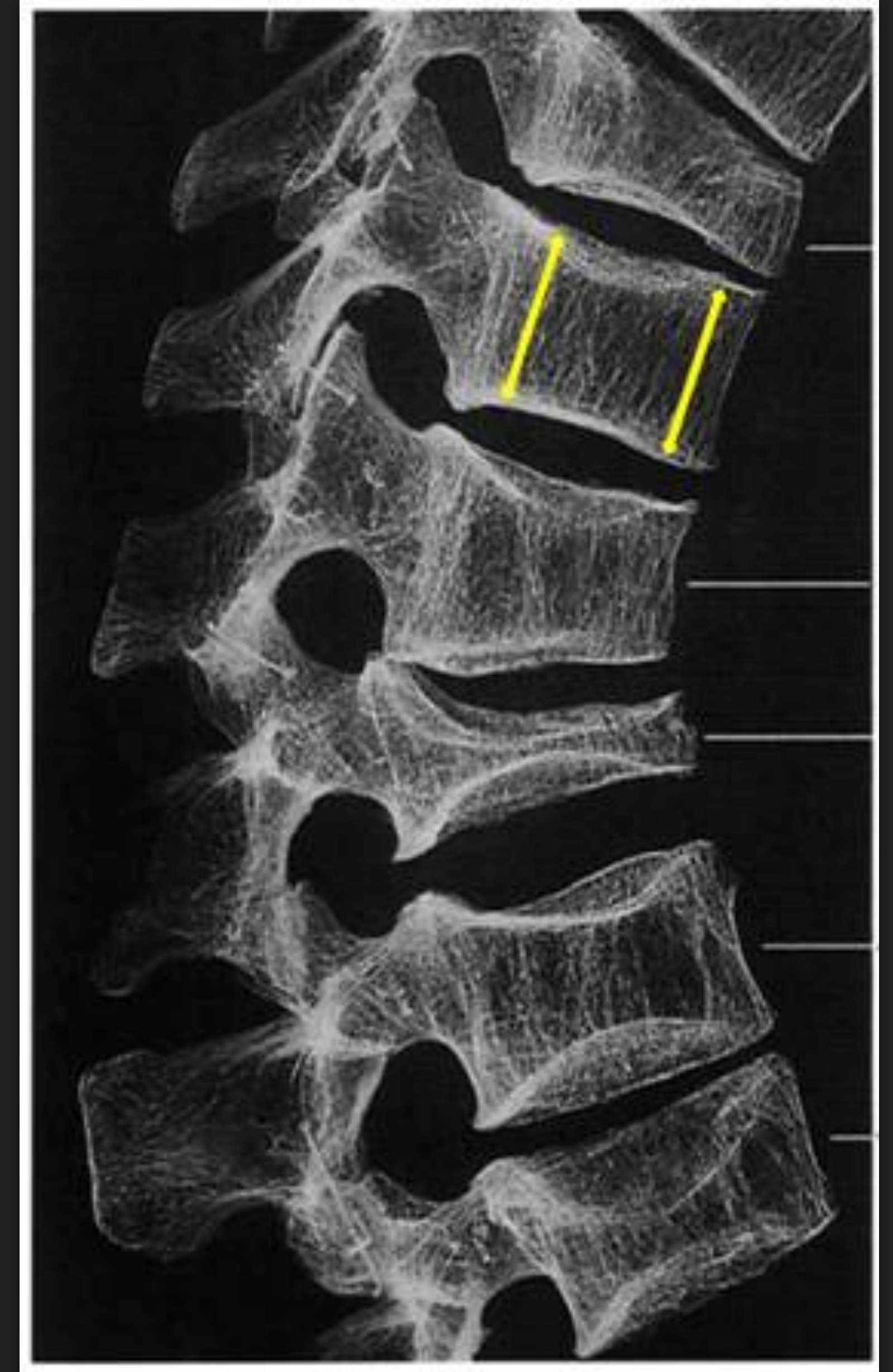
- ▶ Prevenção de fraturas ✓
- ▶ Osteoporose masculina
- ▶ Osteoporose induzida por glicocorticóides



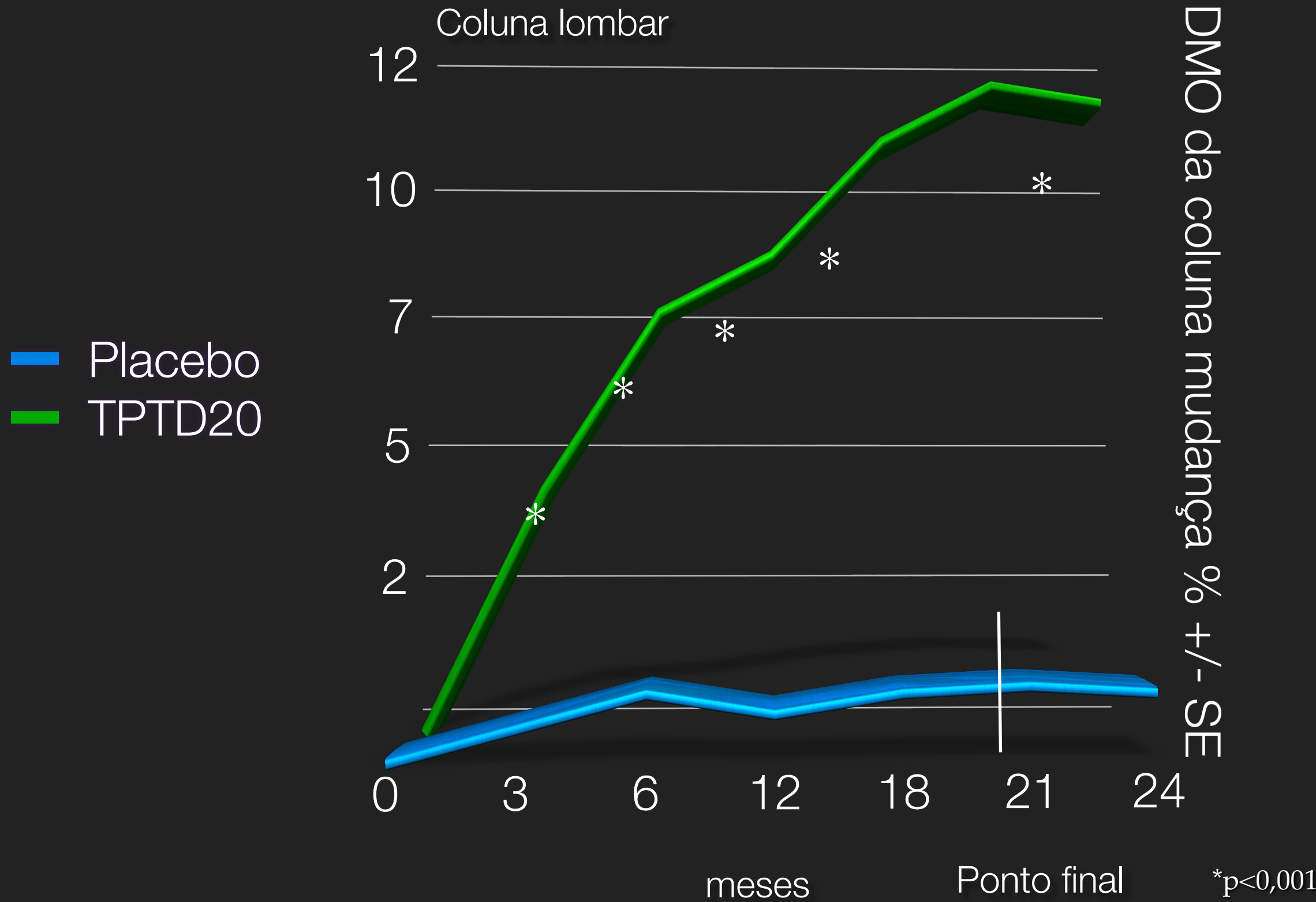
TERIPARATIDA

- ▶ 1637 mulheres na pós menopausa
- ▶ Fratura vertebral prévia
- ▶ Randomizado, duplo cego
- ▶ Grupo placebo, TPHD 20 mcg, TPHD 40 mcg
- ▶ Injeção subcutânea, diária, por até 2 anos (média 11 meses)
- ▶ Cálcio 1000 mg / vitamina D 400 - 1200 UI/dia

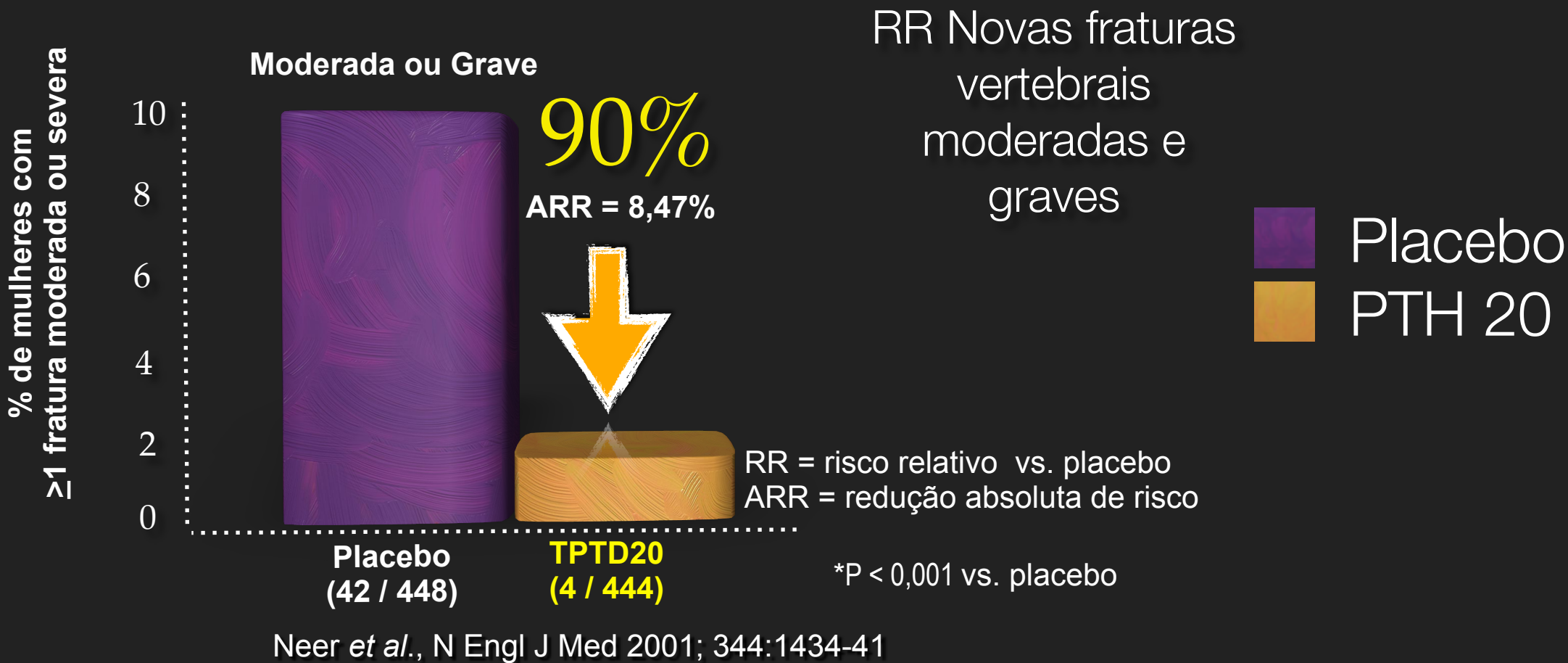
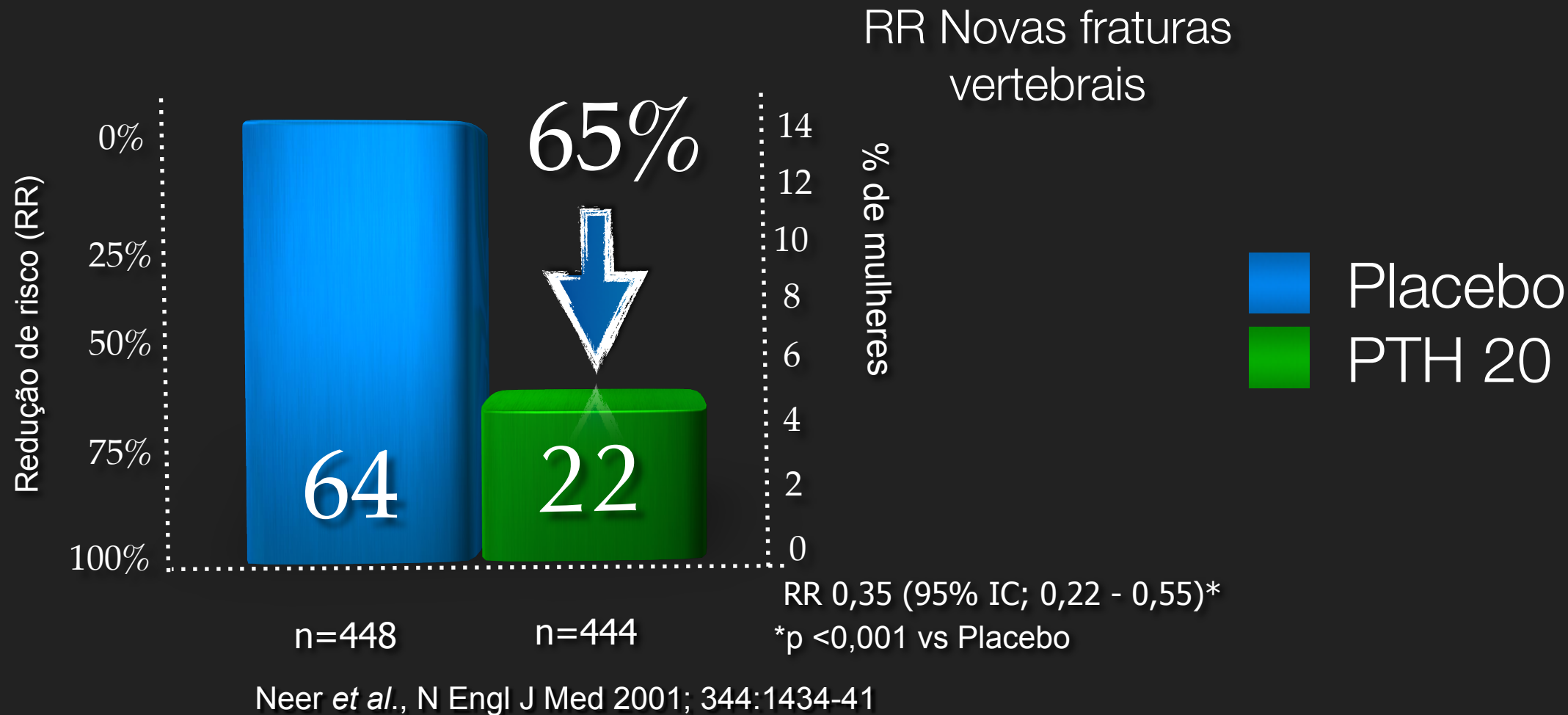
Neer et al., N Engl J Med 2001; 344:1434-41



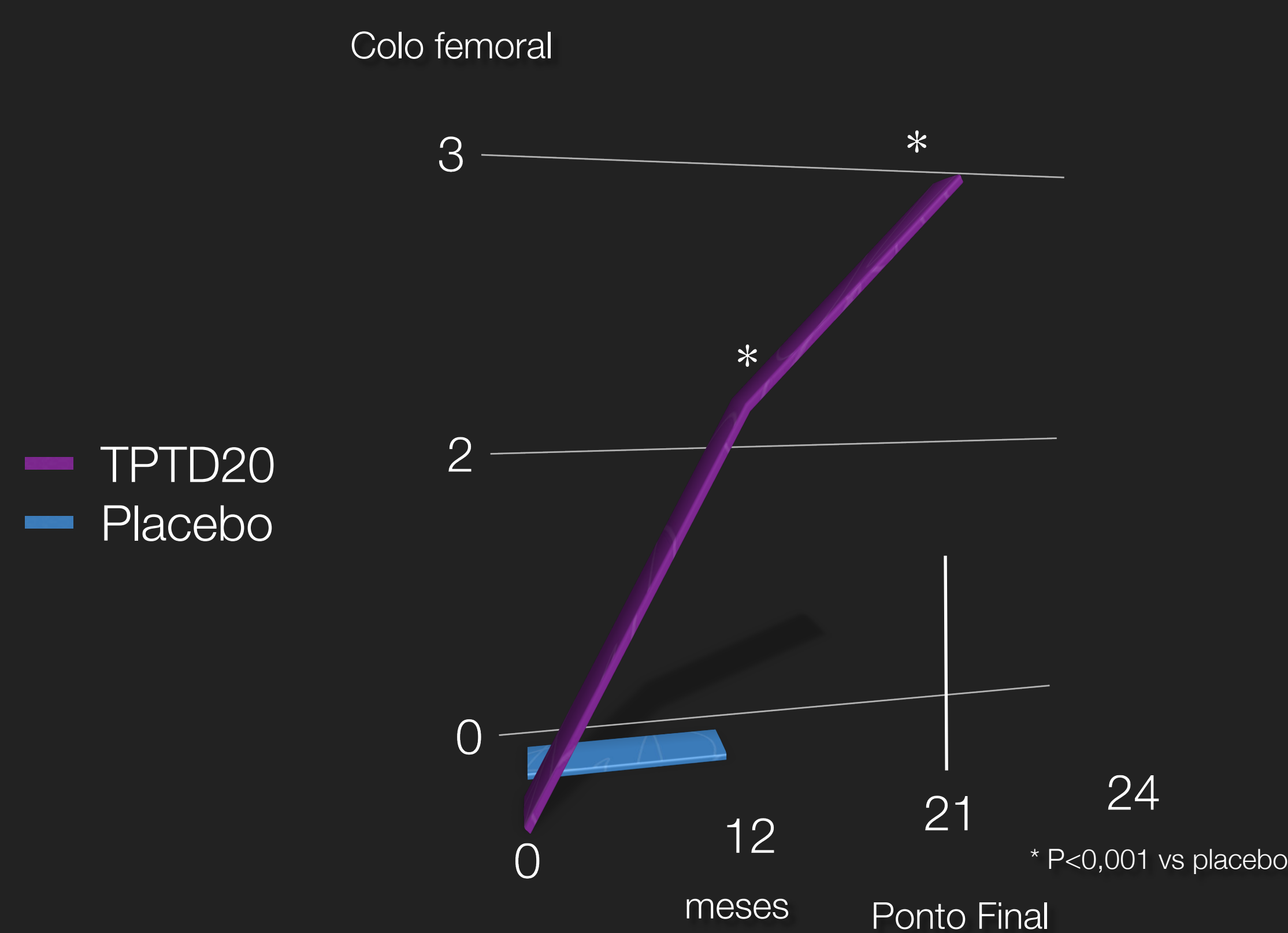
TERIPARATIDA



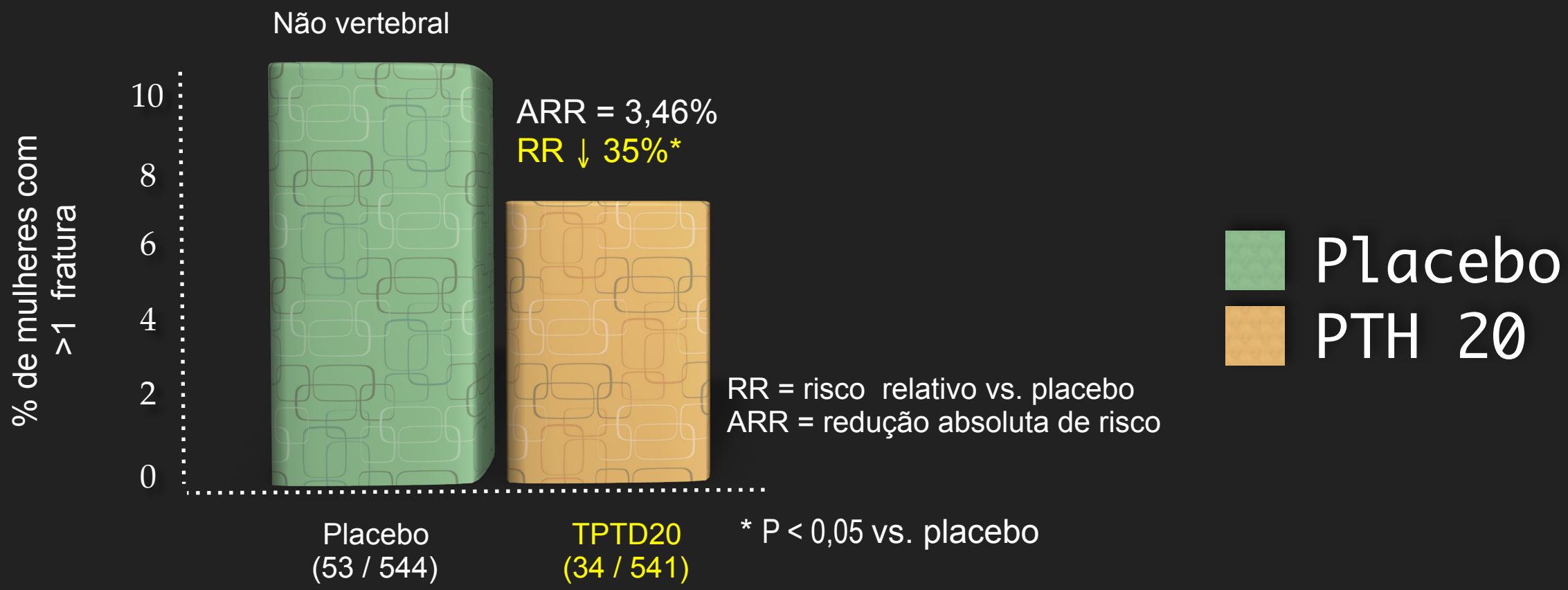
Sourced from Marcus, et al. *J Bone Miner Res* 2003;18:18-23



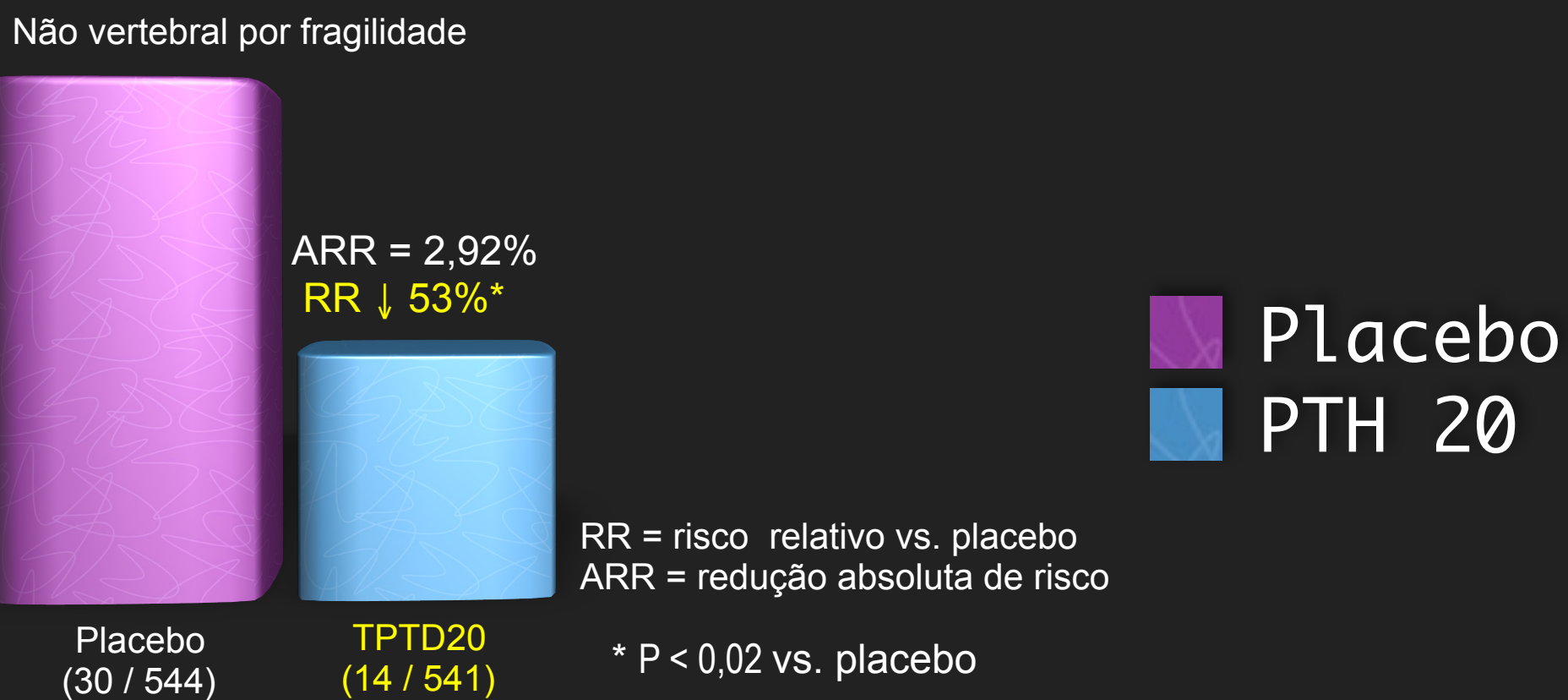
TERIPARATIDA



Sourced from Marcus, et al. *J Bone Miner Res* 2003;18:18-23



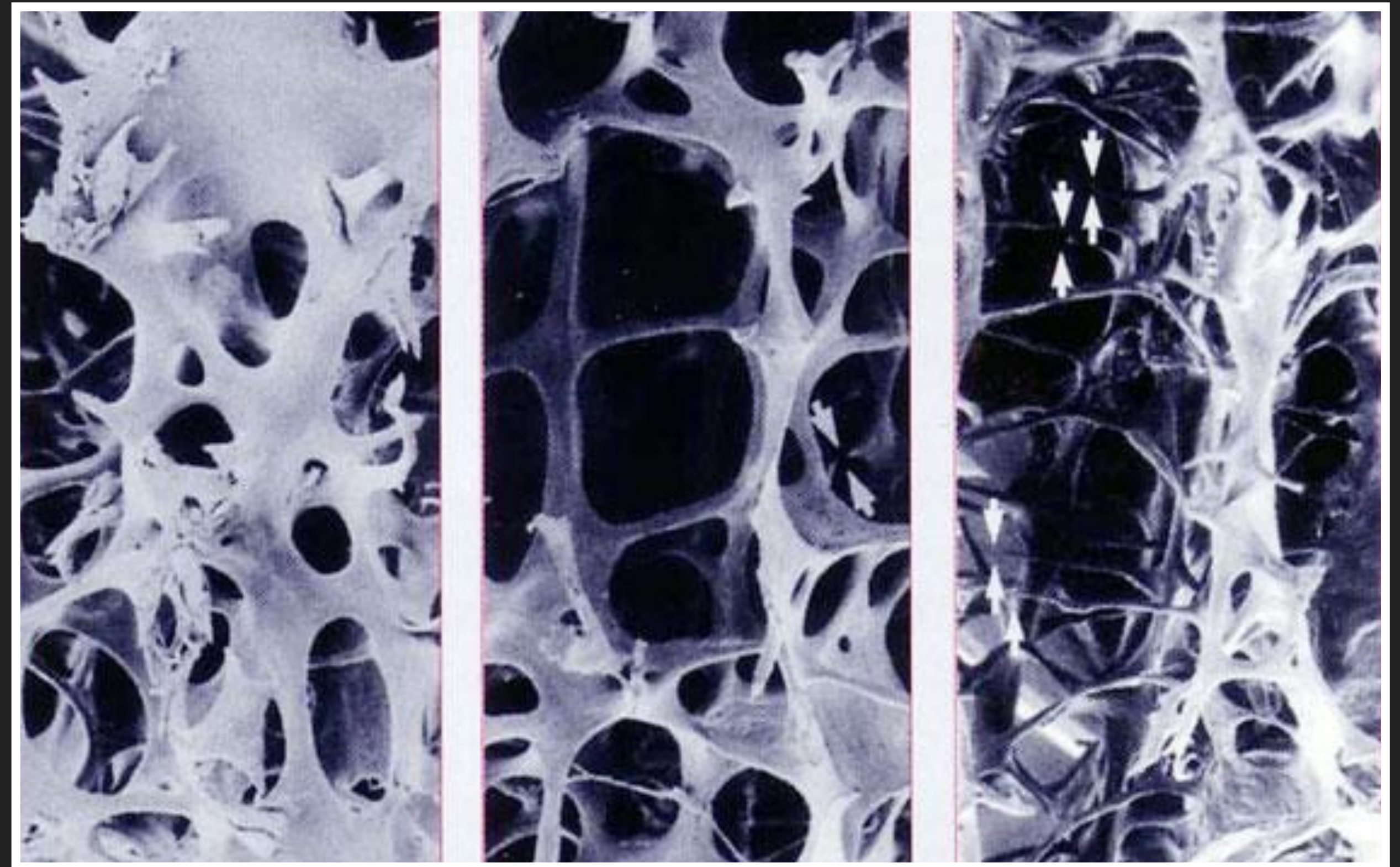
Neer, et al. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41



Neer, et al. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41

TERIPARATIDA

- ▶ Prevenção de fraturas ✓
- ▶ Osteoporose masculina ✓
- ▶ Osteoporose induzida por glicocorticóides



TERIPARATIDA

- ▶ 437 homens com OP idiopática ou hipogonadismo

Conclusão

Aumento DMO 5,4% após 11 meses tratamento

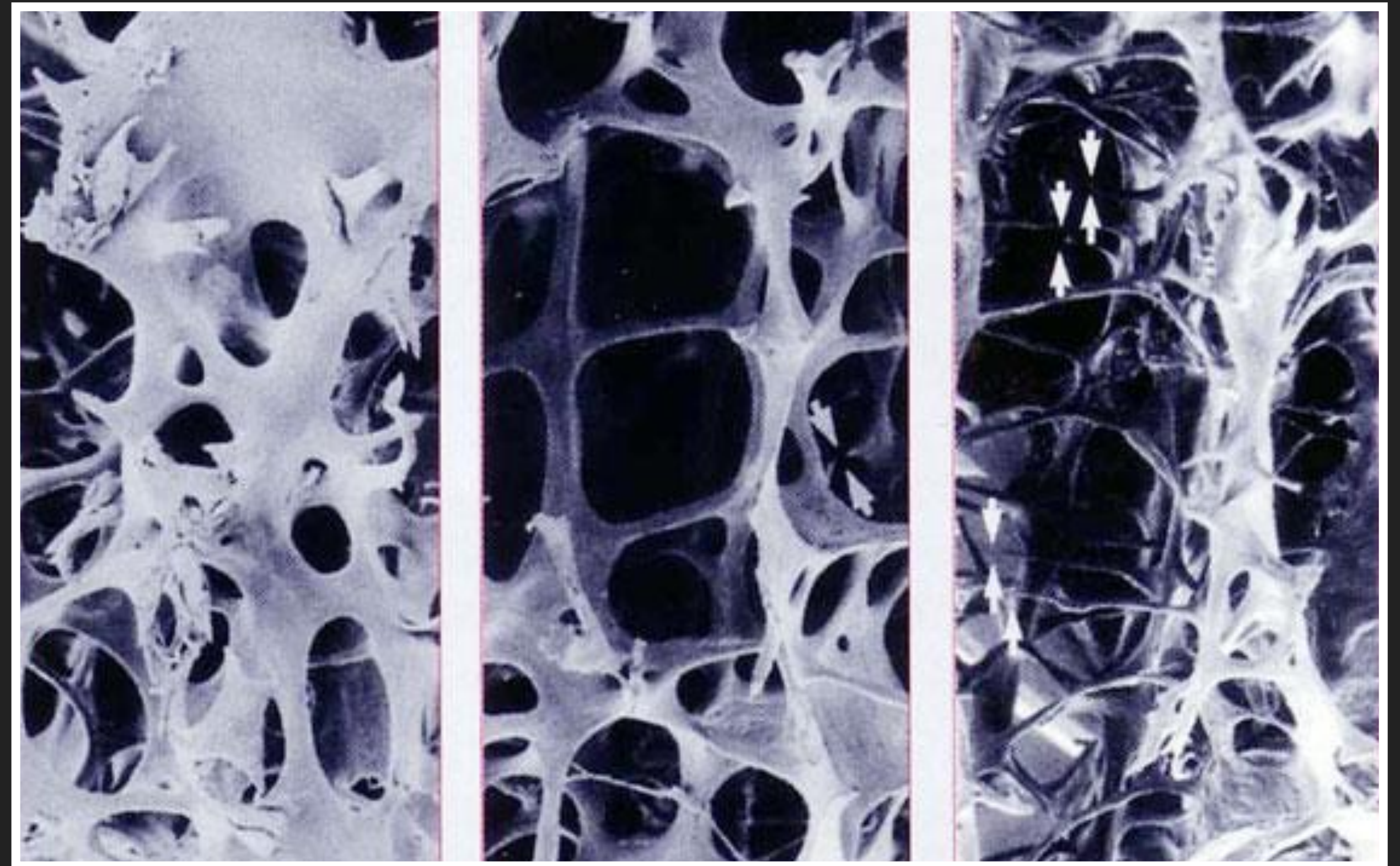
↓ 51% risco de uma nova fratura vertebral

↓ 61% risco de uma nova fratura vertebral em fratur. prevalentes

↓ 83% risco de uma nova fratura vertebral moderada / grave

TERIPARATIDA

- ▶ Prevenção de fraturas ✓
- ▶ Osteoporose masculina ✓
- ▶ Osteoporose induzida por glicocorticóides ✓



TERIPARATIDA

- ▶ 428 pacientes ,duplo cego, randomizado
- ▶ 1ª fase – 18 meses
- ▶ 1º grupo: TPHD* 20 mcg + oral placebo
- ▶ 2º grupo: ALN** 10 mg/dia + injetável placebo

Cálcio e vitamina D

* TPHD - Teriparatida

** ALN - Alendronato

- ▶ 2ª fase + 18 meses de seguimento com os mesmos grupos / associados a cálcio e vitamina D

TERIPARATIDA

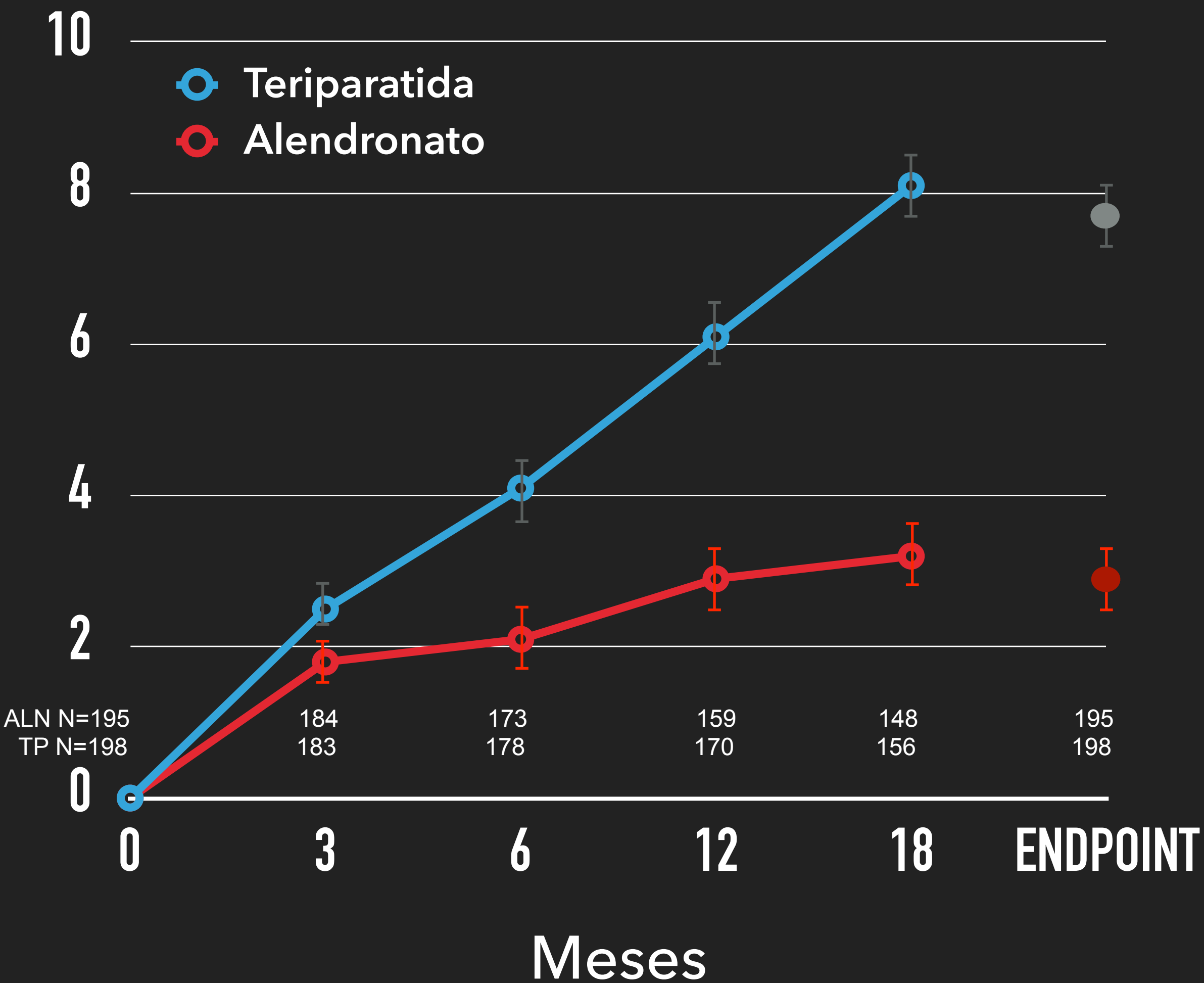
	Alendronato (n= 214)	Teriparatida (n= 214)
Idade	59.1 +/- 1.5	57.9 +/- 1.5
Caucasianos	148 (69%)	153(72%)
Mulher	173 (81%)	172(80%)
Uso prévio BFs	20 (9%)	20 (9%)
Corticóide (dose mg)	7.8 (5.0 - 10.0)	7.5 (5.0 - 10.0)
Tempo uso GC (anos)	1.2 (0.3 - 5.7)	1.5 (0.3 - 5.2)
T -score coluna	-2.5 +/- 0.1	-2.4 +/- 0.1
T - score fêmur total	-2.0 +/- 0.1	-2.1 +/- 0.1
T - score colo	-2.1 +/- 0.1	-2.2 +/- 0.1
Fratura vertebral rad.	53 (25%)	62 (30%)
Fratura não vertebral	89 (42%)	93 (44%)

TERIPARATIDA

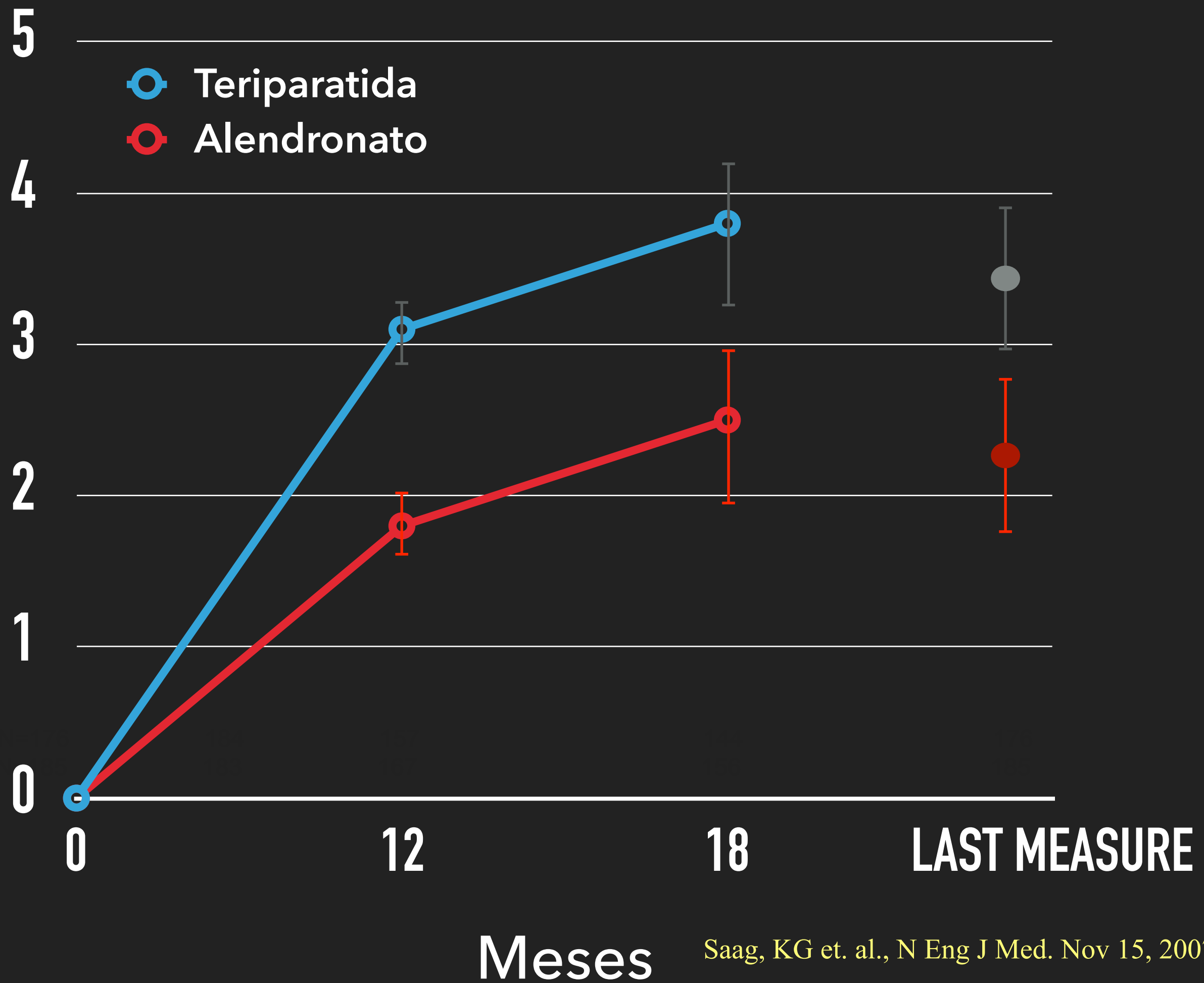
Reumatologia	161 (75.2)	161 (75.2)
Artrite Reumatóide	111 (51.9)	98 (45.8)
Lupus Eritematoso Sistêmico	21 (9.8)	28 (13.1)
Polimialgia Reumática	8 (3.7)	10 (4.7)
Vasculite	3 (1.4)	5 (2.3)
Outras desordens Reumáticas	18 (8.4)	20 (9.3)
Desordens Respiratórias	31 (14.5)	29 (13.6)
Doença Inflamatória	4 (1.9)	3 (1.4)

TERIPARATIDA

COLUNA LOMBAR DMO



FEMUR TOTAL DMO



Saag, KG et. al., N Eng J Med. Nov 15, 2007
‡P<0.001 Teriparatide vs. Alendronate

TERIPARATIDA

- ▶ Mulheres e homens com alto risco de fraturas, incluindo fraturas de compressão vertebral (clínicas ou radiográficas)
- ▶ Outras fraturas com DMO baixa mesmo na ausência de fraturas (T - score abaixo de -3 DP)
- ▶ Osteoporose induzida por glicocorticóides
- ▶ Falha no tratamento anterior com antireabsortivos (resposta subótima)
- ▶ Múltiplas fraturas

TERIPARATIDA

- ▶ Sem alteração na pressão arterial ou frequência cardíaca;
- ▶ Sem efeito na incidência de doença cardiovascular;
- ▶ Sem efeito na incidência de situações de risco de vida;
- ▶ Sem efeito na mortalidade;
- ▶ Sem efeito na incidência câncer.

TERIPARATIDA E OSTEOSSARCOMA

- ▶ Ratas - Tratadas por toda a vida com injeção subcutânea diária.
- ▶ Dose: **100 vezes maior** que a administrada em humanos.
- ▶ Resposta exagerada do PTH no esqueleto dos ratos.
- ▶ Osteossarcoma em ratos : **Dose x Tempo dependente.**
- ▶ Não se observam casos de osteossarcoma em humanos com hiperparatireoidismo crônico.

TERIPARATIDA E OSTEOSSARCOMA

Número casos

Incidência doença

Pacientes em uso
TPHD*

01 Caso isolado

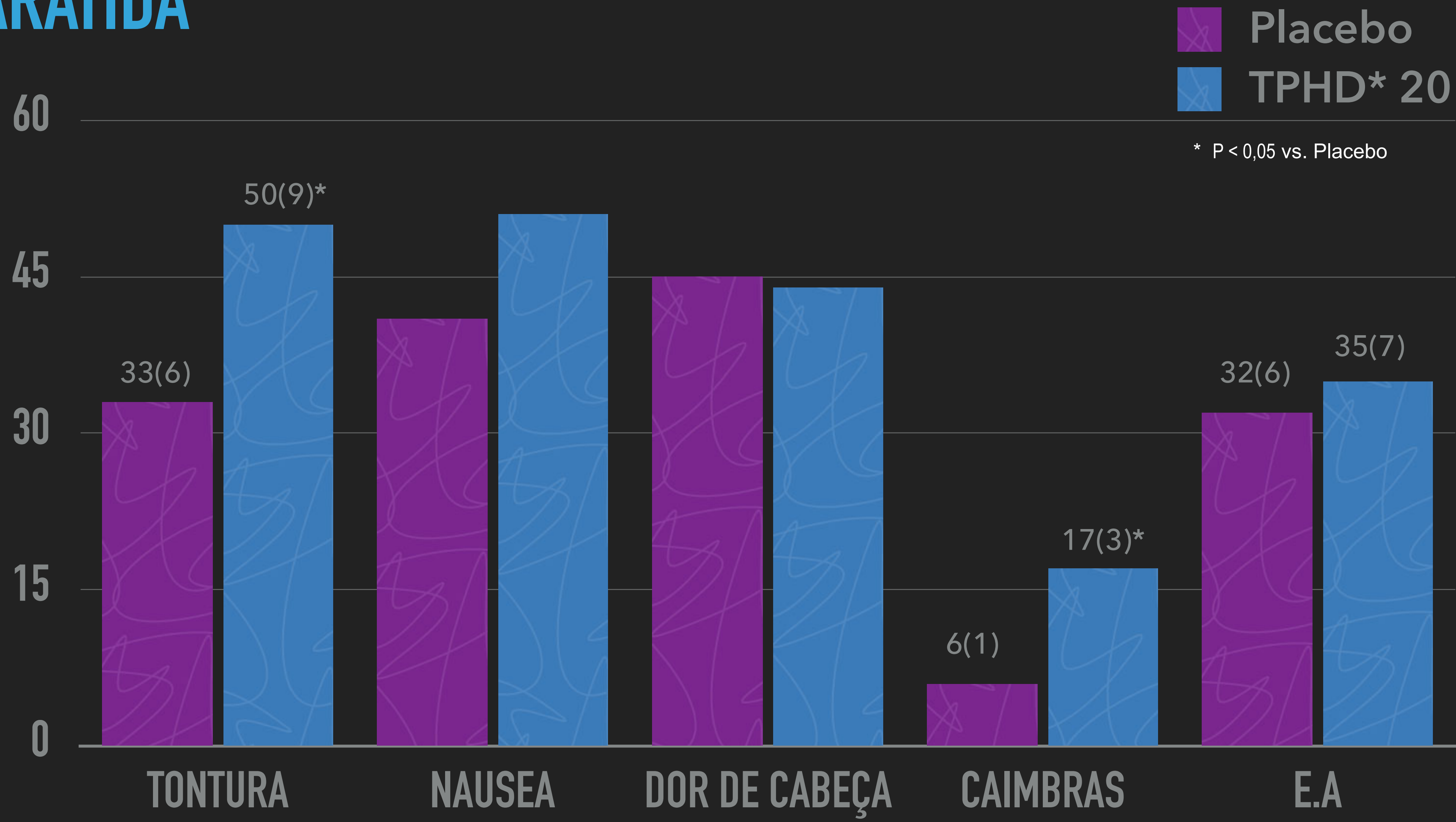
1/250.000

3 milhões usuários

TPHD* - Teriparatida

FDA - Ausência relação causal

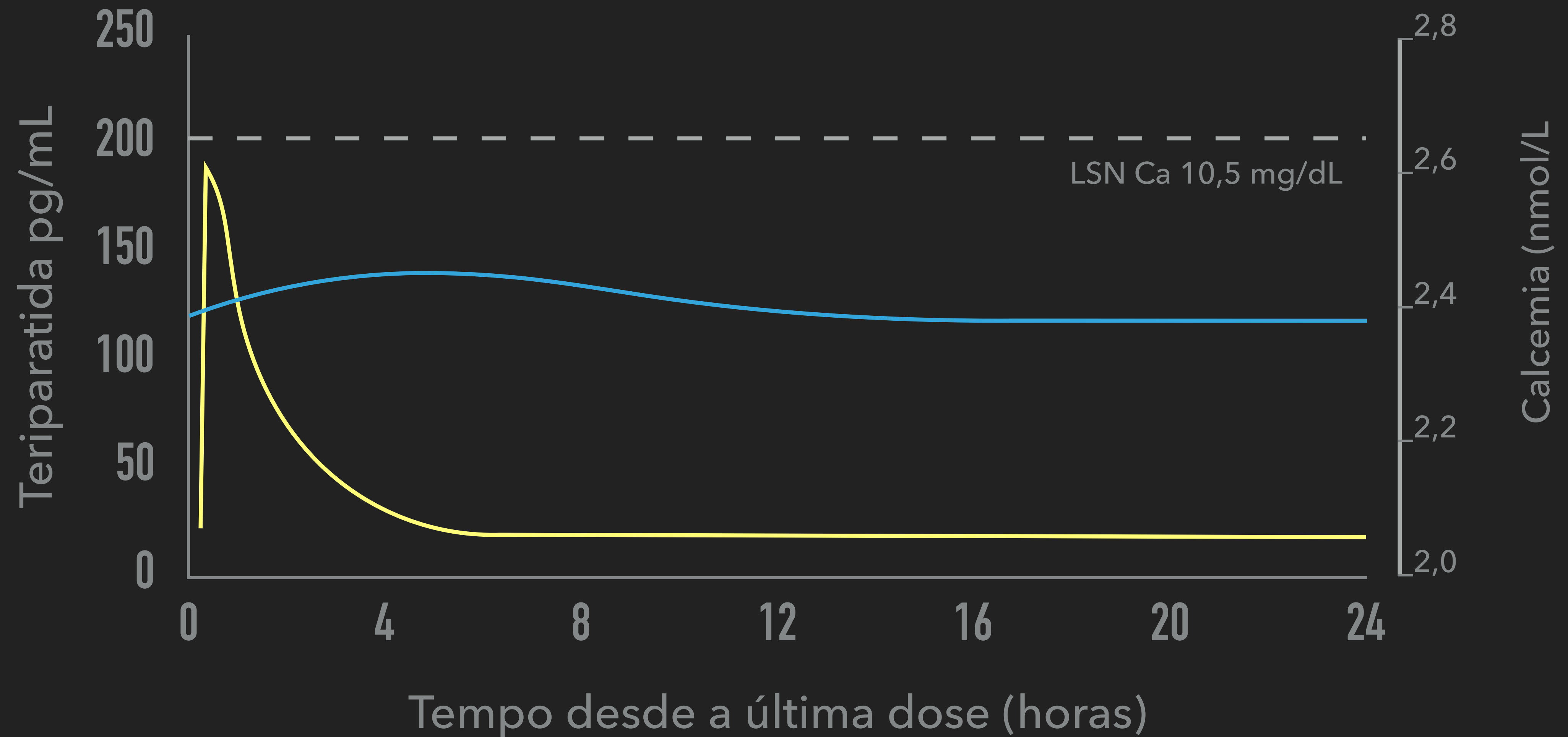
TERIPARATIDA



Neer, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41

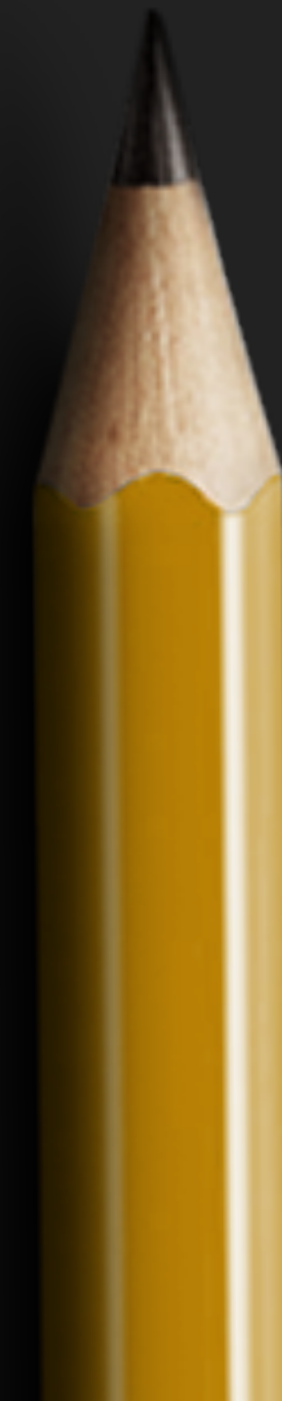
TPHD* - Teriparatida

TERIPARATIDA E CALCEMIA



TERIPARATIDA

- ▶ Histórico de Doença de Paget
- ▶ Fosfatase alcalina alta sem causa definida
- ▶ Adultos com epífises abertas e crianças
- ▶ Câncer ósseo metastático, câncer ósseo primário
- ▶ Mieloma múltiplo
- ▶ Antecedentes de Radioterapia óssea
- ▶ Hiperparatireoidismo
- ▶ Hipercalcemia
- ▶ Gestantes



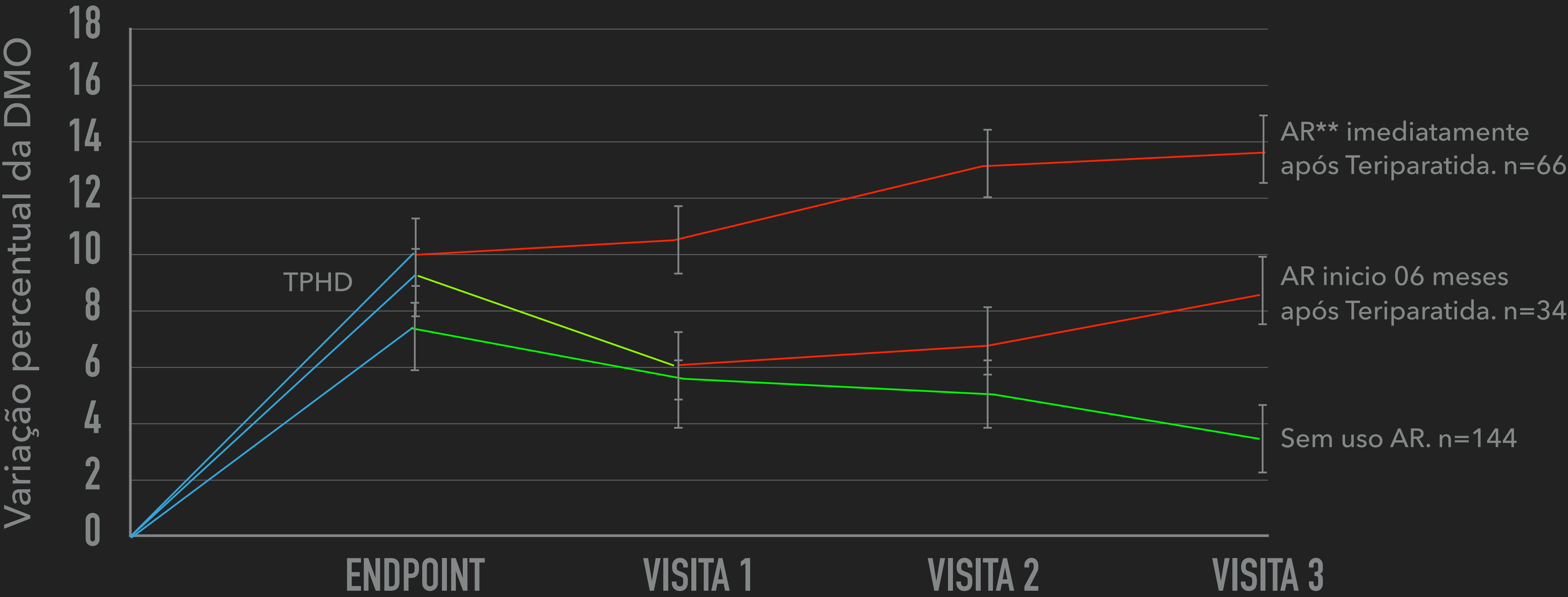
TERIPARATIDA



- ◆ Caneta Colter Pen - Forteo®
- ◆ Caneta - cartucho de 2,4 ml / 20mcg de teriparatida
- ◆ 01 caneta - 28 doses
- ◆ Administração subcutânea (abdome / coxa)
- ◆ Período de administração 18 a 24 meses

TERIPARATIDA

TPHD *- Teriparatida
AR **- Antireabsortivo



JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH

Volume 19, Number 5, 2004

Published online on January 19, 2004; doi: 10.1359/JBMR.040117

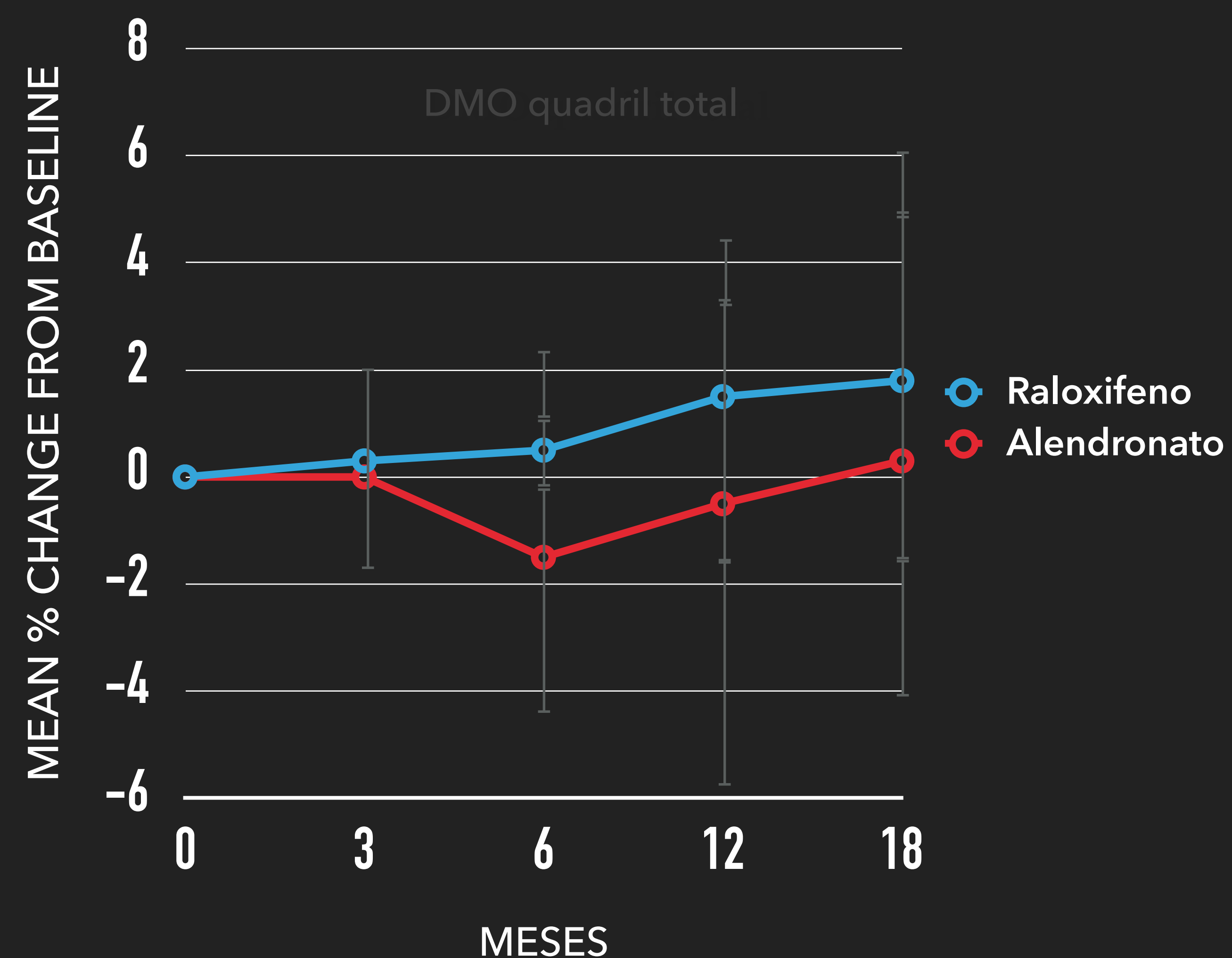
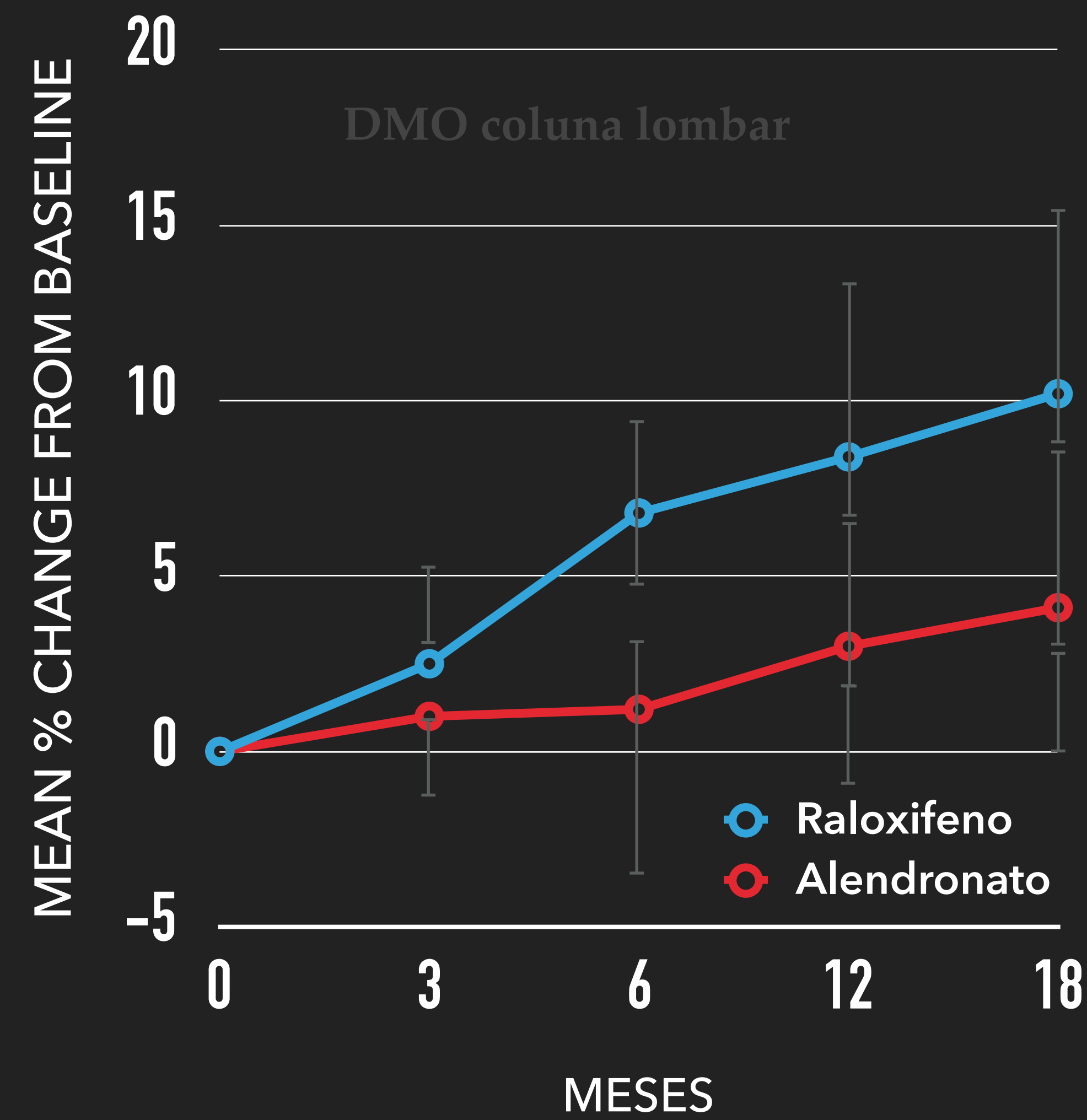
© 2004 American Society for Bone and Mineral Research

Differential Effects of Teriparatide on BMD After Treatment With Raloxifene or Alendronate*

Bruce Ettinger,¹ Javier San Martin,² Gerald Crans,² and Imre Pavo²

Bruce Ettinger,¹ Javier San Martin,² Gerald Crans,² and Imre Pavo²

TERIPARATIDA

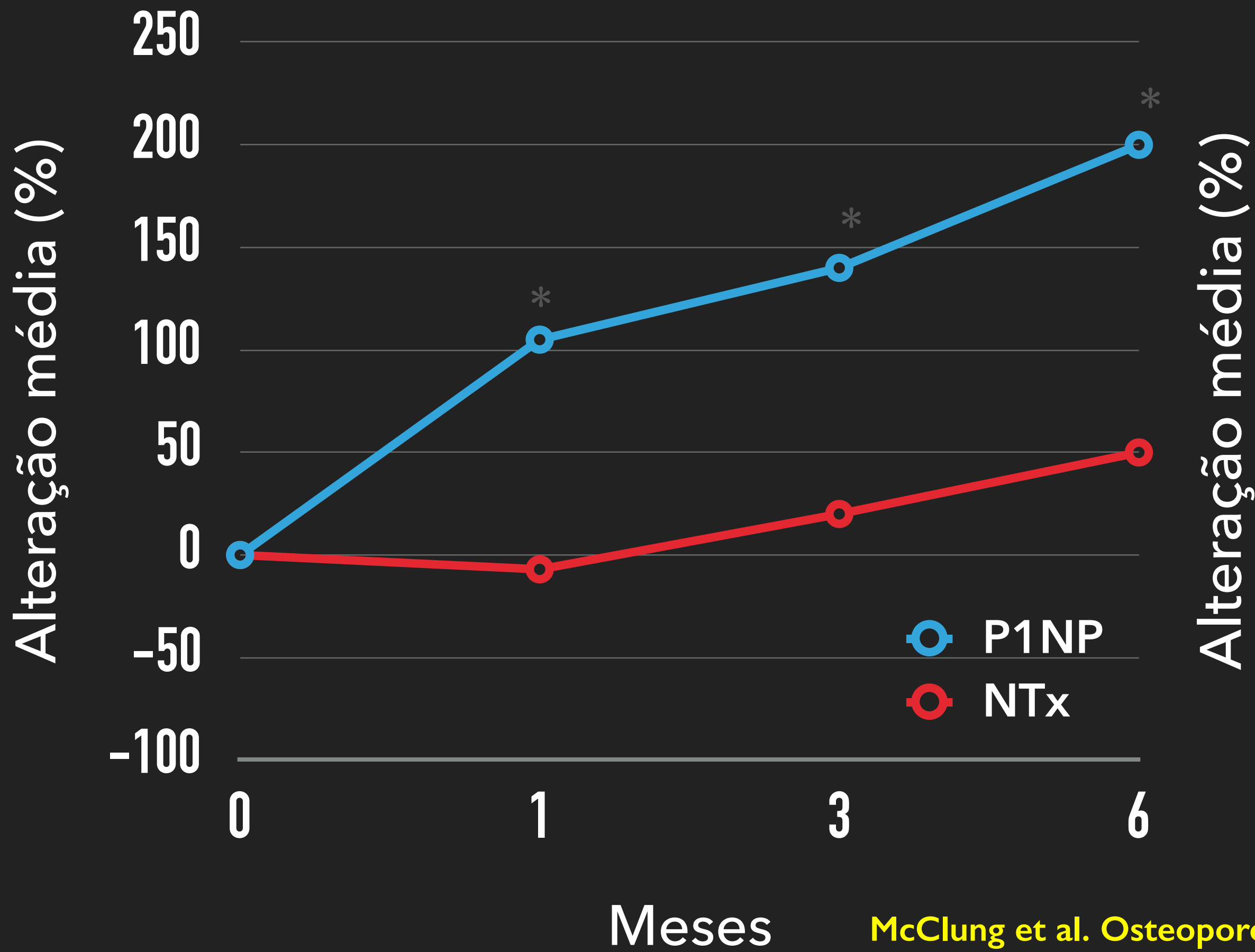


Ettinger B et al. JBMR 2004; 19(5): 745-51

TERIPARATIDA

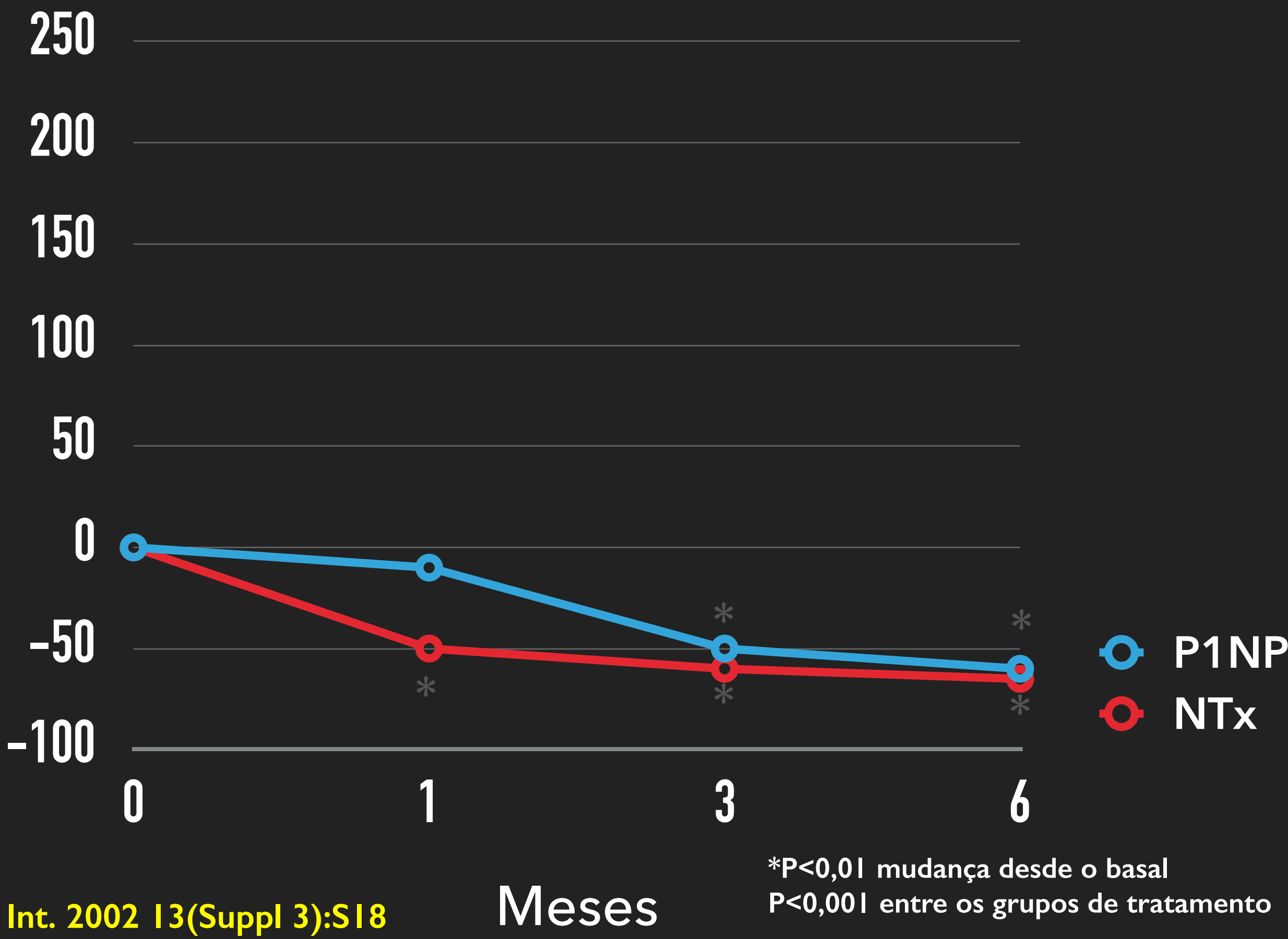
Estudo FACT

TERIPARATIDA



McClung et al. Osteoporos Int. 2002 13(Suppl 3):S18

ALENDRONATO

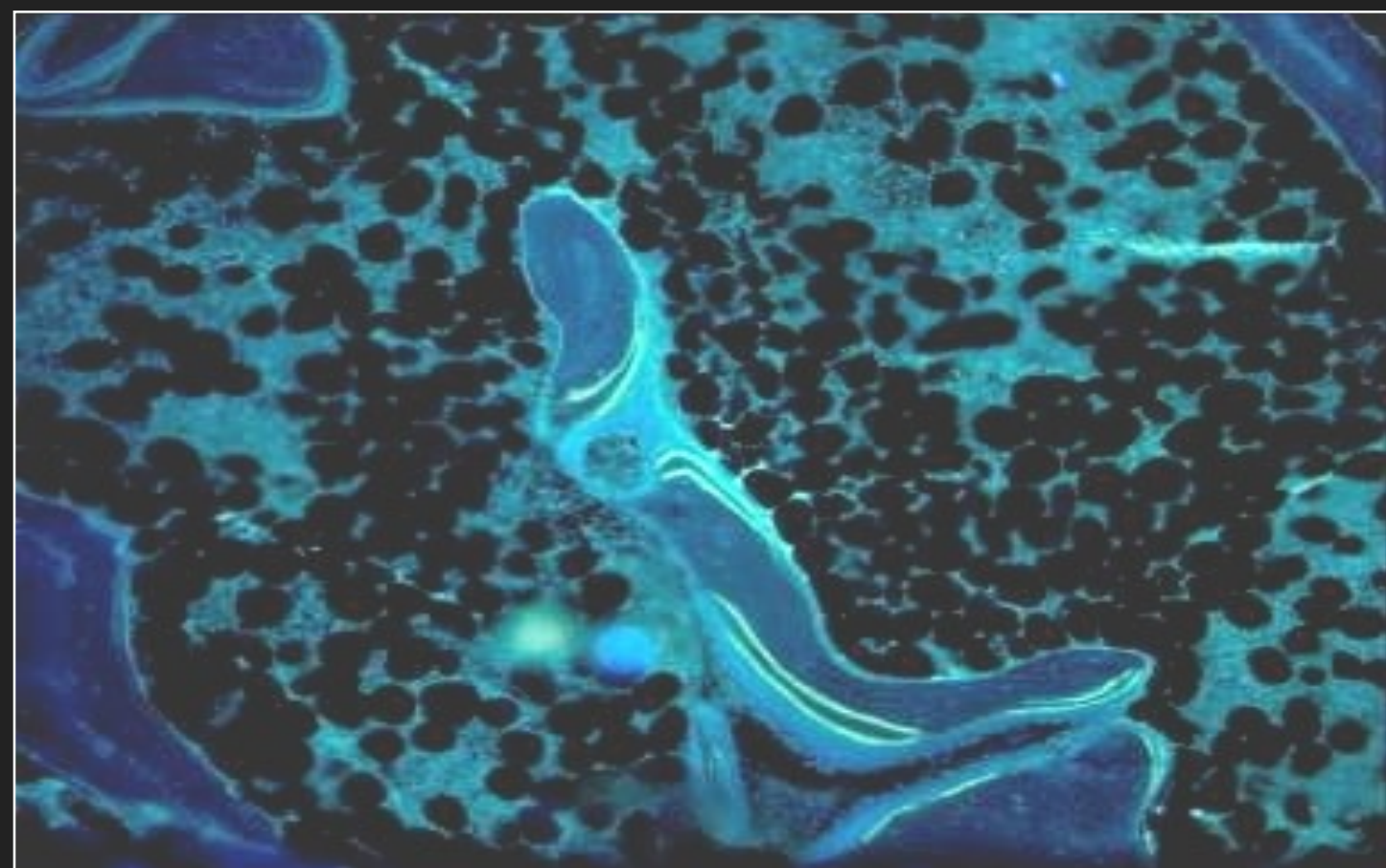


*P<0,01 mudança desde o basal
P<0,001 entre os grupos de tratamento

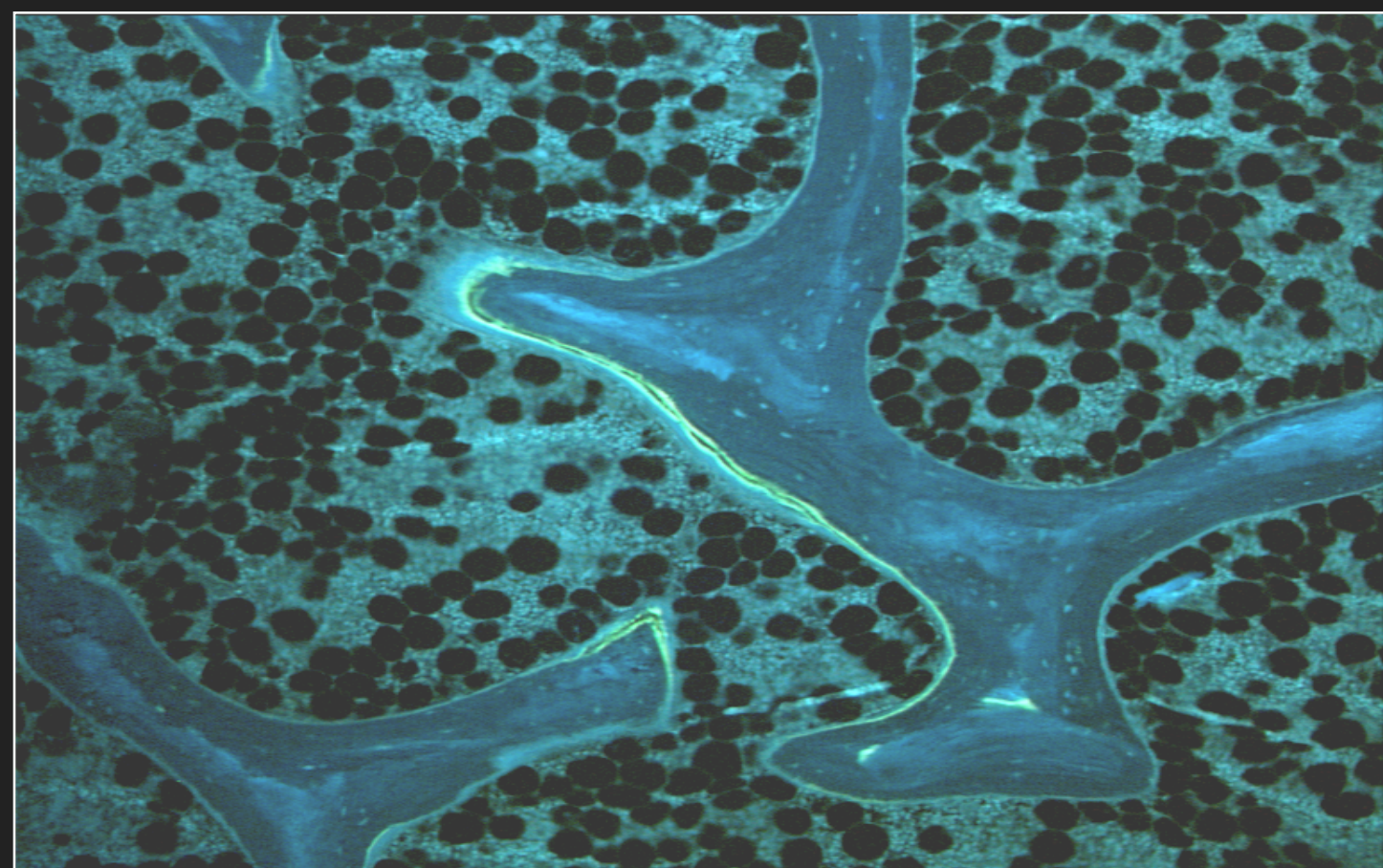
TERIPARATIDA

Marcação com tetraciclina após 06 a 18 meses no osso trabecular

Teriparatida

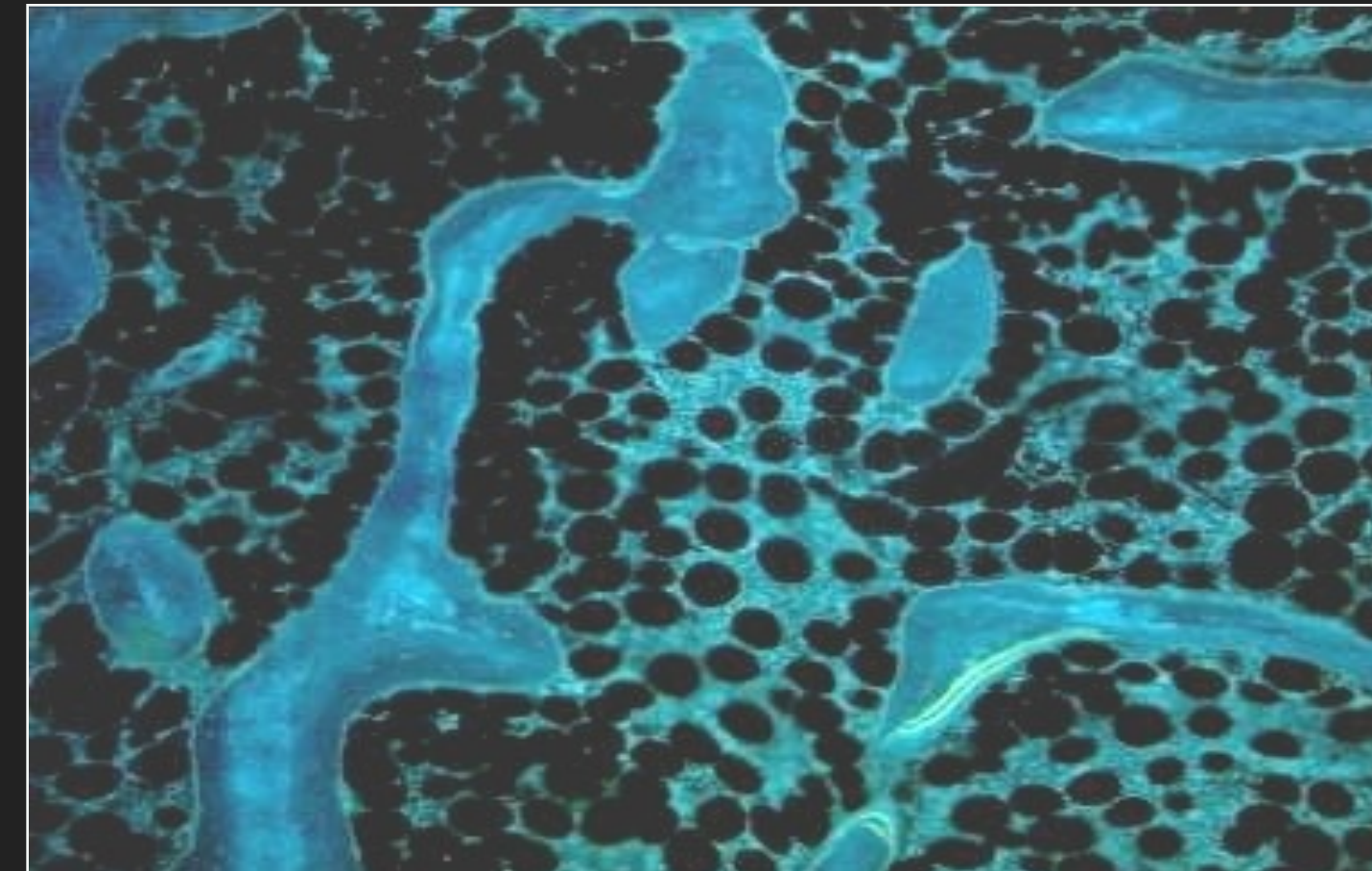
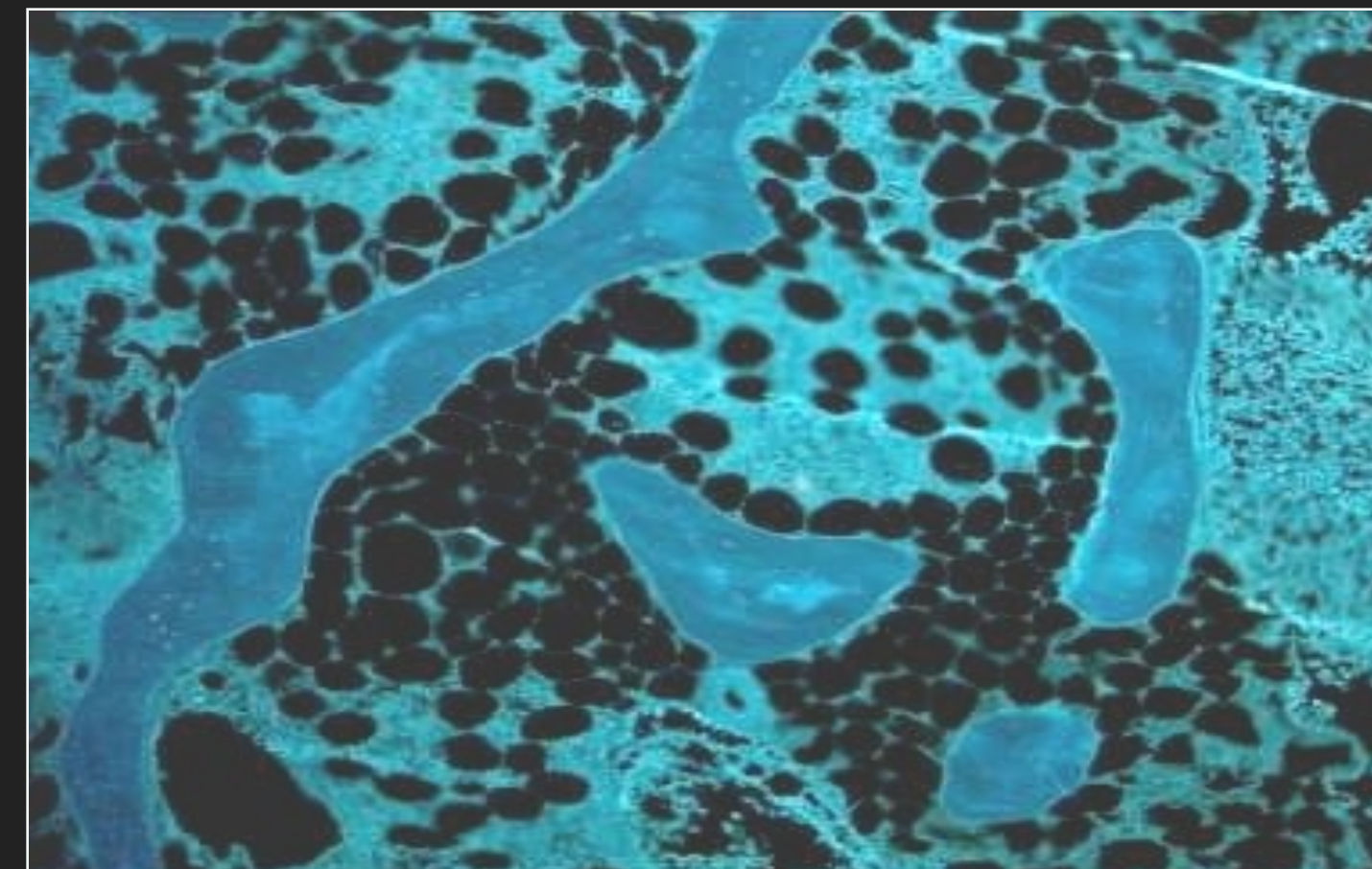


6 meses



18 meses

Alendronato



Permission for images
from P. Meunier 2006

Image magnification: x50

TERIPARATIDA

- ▶ 03 grupos pacientes-mulheres pós menopausa com osteoporose estabelecida em uso de teriparatida durante 02 anos.

Grupo 1

"Virgens de tratamento"
Sem uso AR*

Grupo 2

Pré tratadas com AR

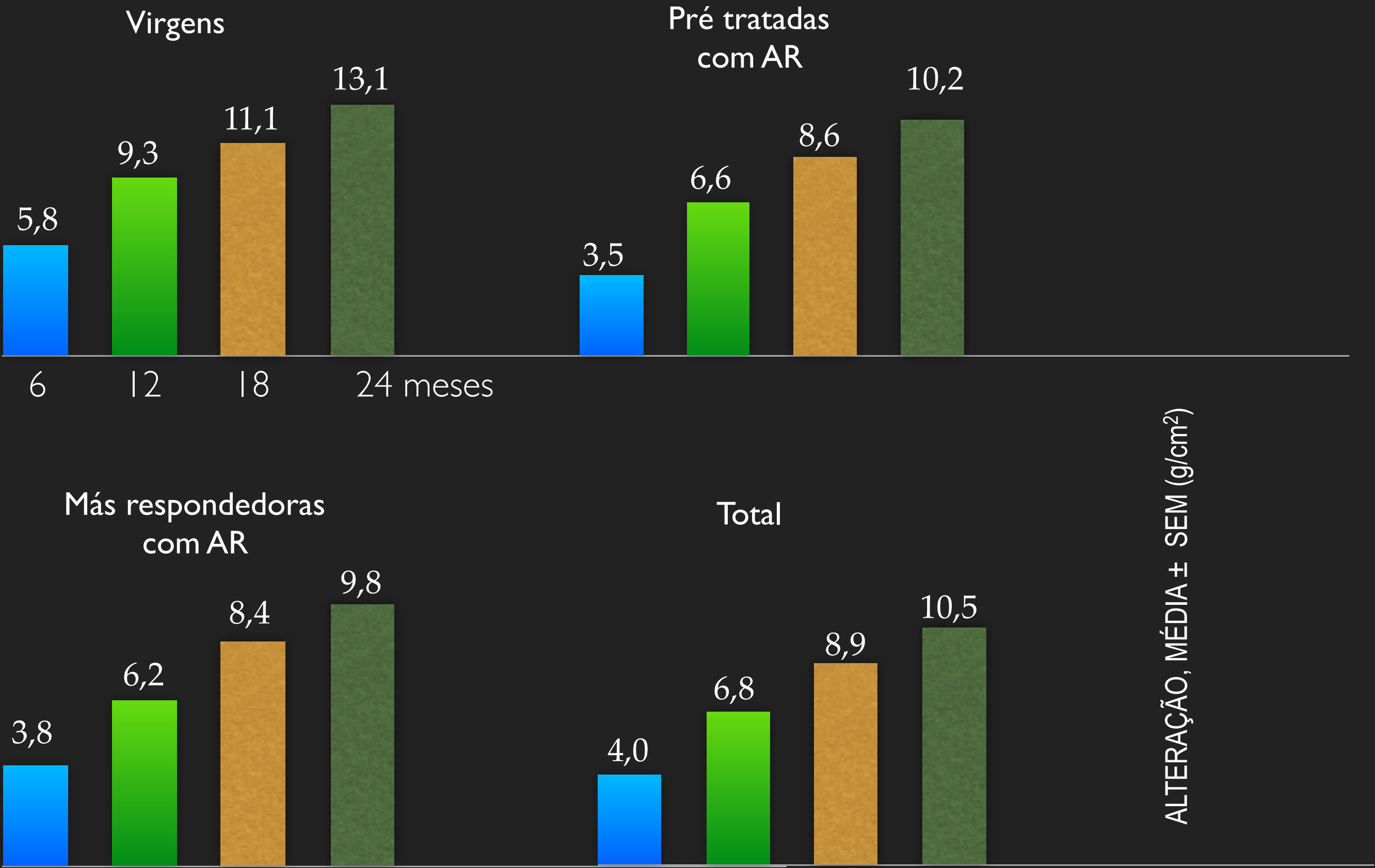
Grupo 3

Resposta inadequada aos
AR

Grupos 1,2,3 - cálcio e vit. D

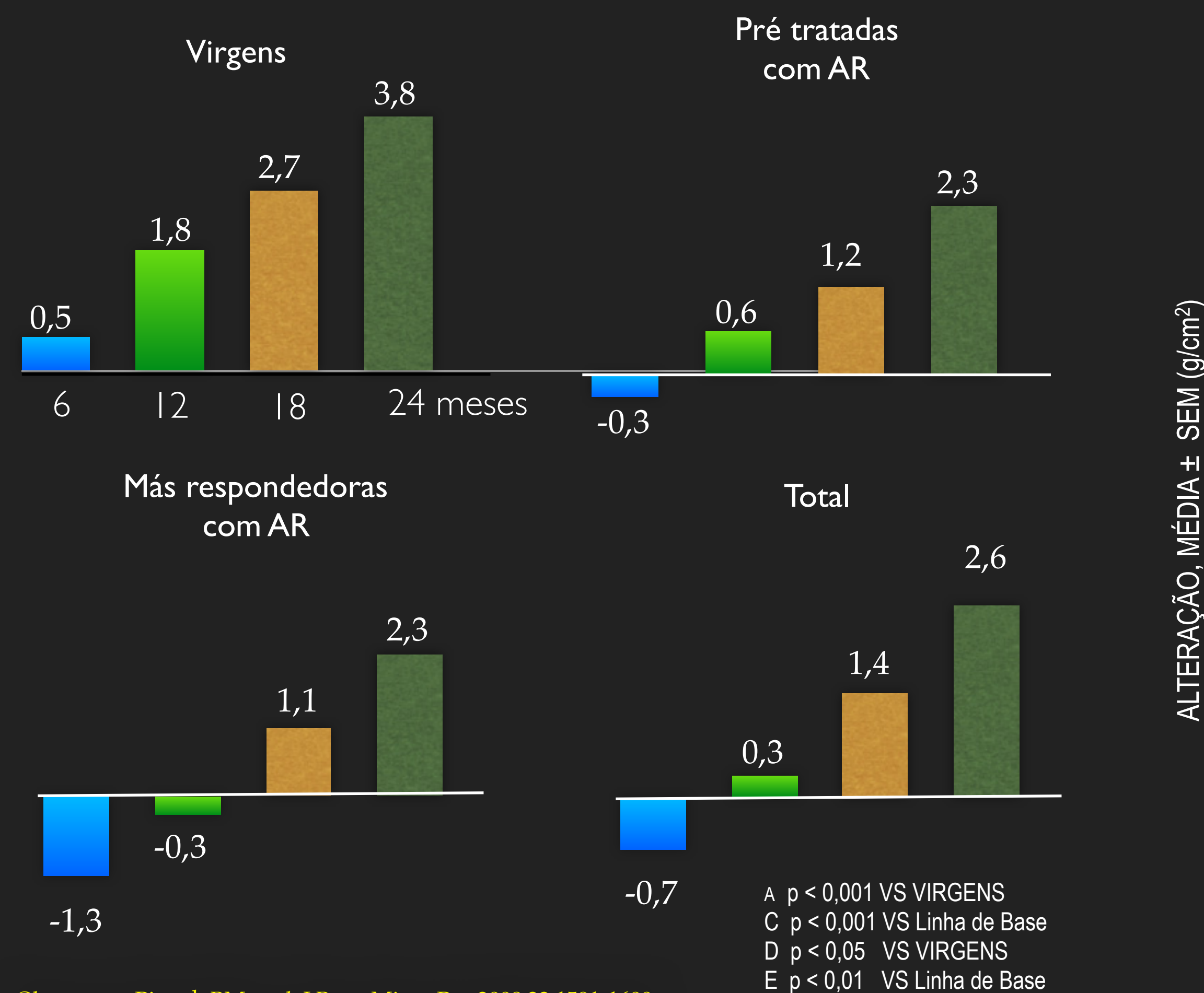
- ▶ Objetivo: Comparar as alterações da DMO entre 18 e 24 meses de tratamento com a Teriparatida

Tratamento de 2 anos com Teriparatida
DMO Coluna Lombar



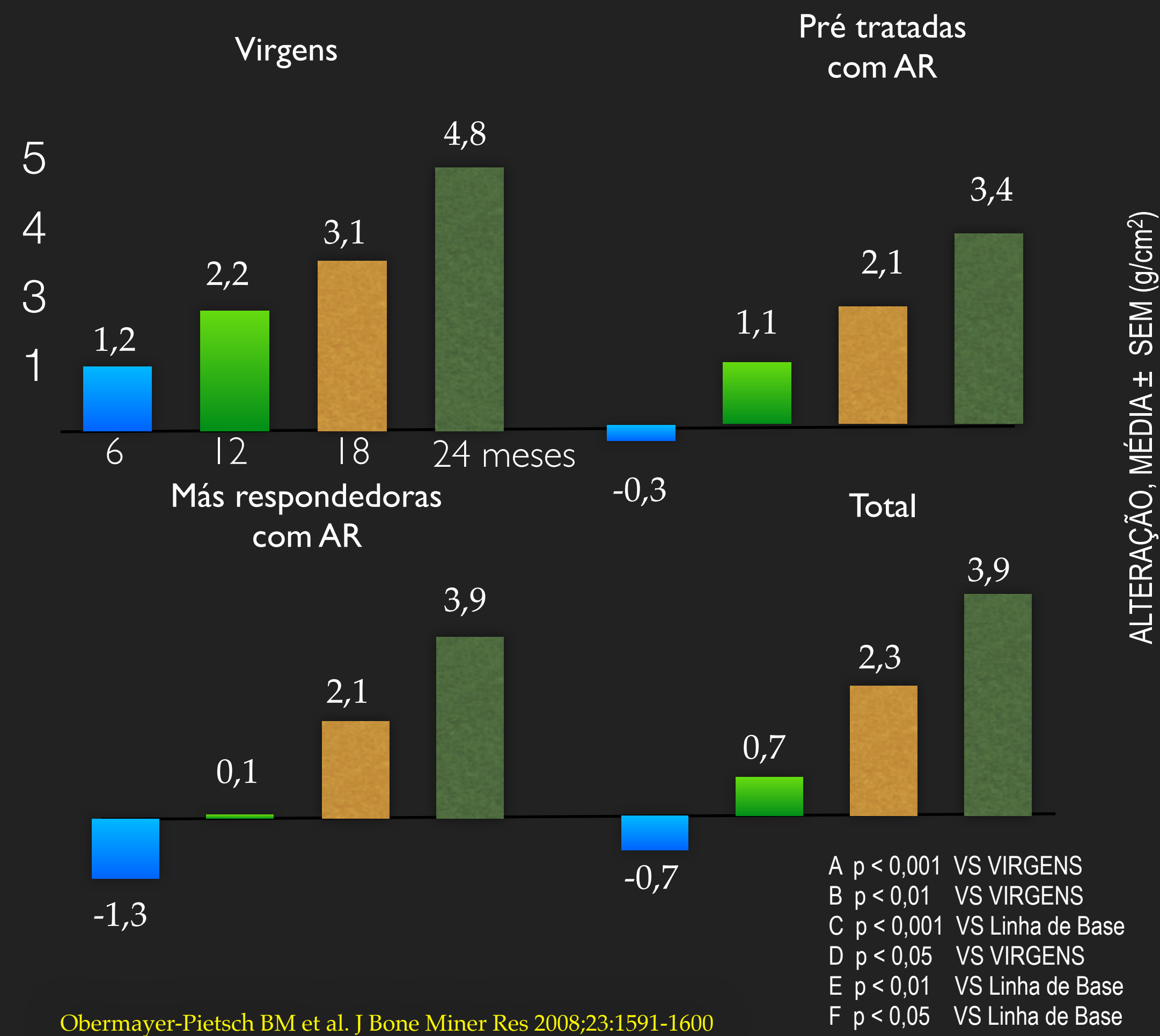
TODAS AS ALTERAÇÕES: p < 0,001 VS Linha de Base.
A p < 0,001 VS VIRGENS
B p < 0,01 VS VIRGENS

Tratamento de 2 anos com Teriparatida
DMO fêmur total



Obermayer-Pietsch BM et al. J Bone Miner Res 2008;23:1591-1600

Tratamento de 2 anos com Teriparatida
DMO Colo do fêmur



TERIPARATIDA

ASBMR; Minneapolis, MN; October 12-15, 2012

- ▶ Estudo open - label, controlado e randomizado com duração de 12 meses
- ▶ Alteração da DMO coluna lombar e quadril

Grupo 1

Teriparatida 20 mcg diário

Grupo 2

Denosumabe 60 mg/Q6M

Grupo 3

Terapia combinada

Acompanhamento 3,6,12
meses todos os grupos.

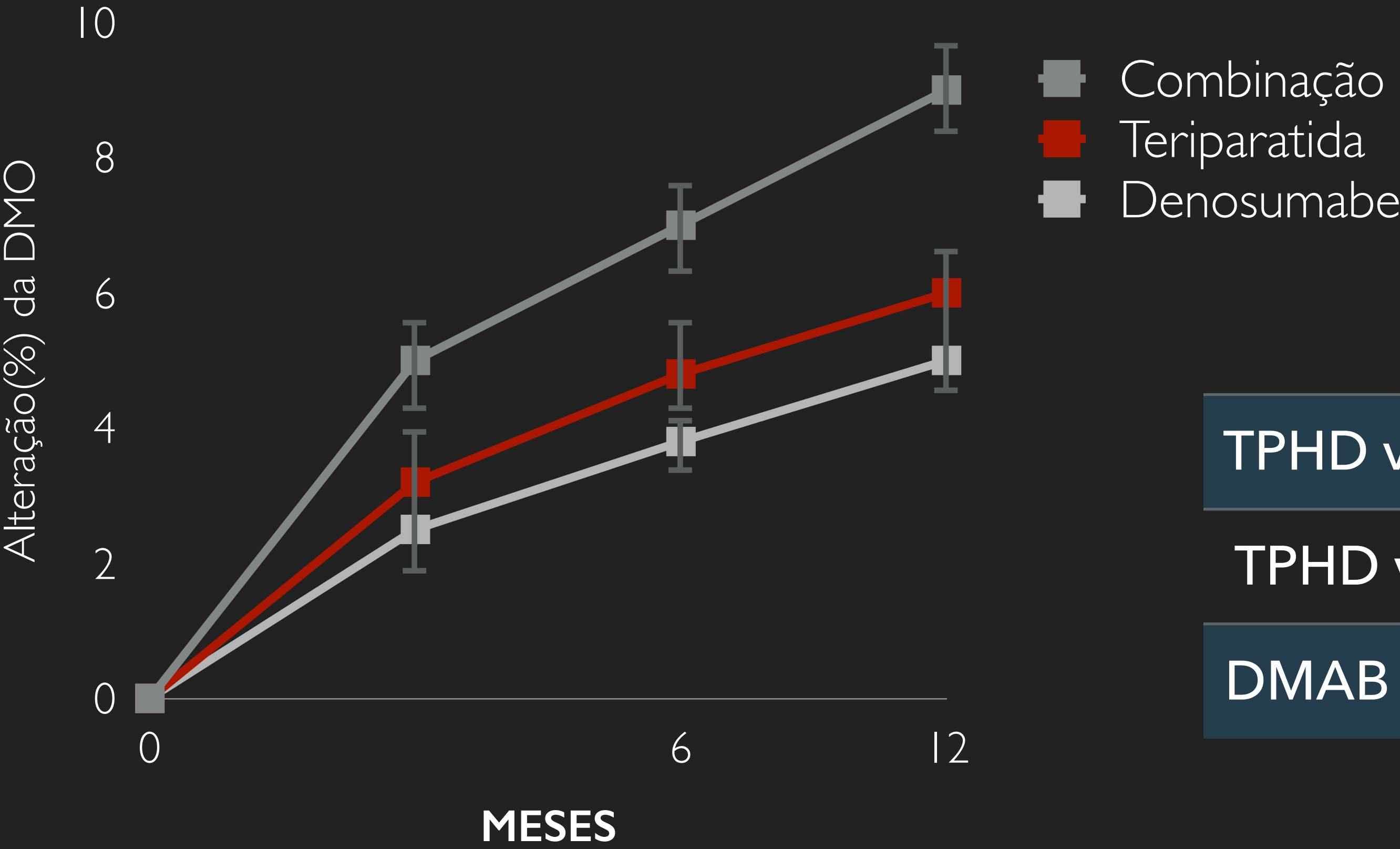
- ▶ Indivíduos separados por idade(>60<), DMO da coluna e uso prévio de BFs.

TERIPARATIDA

	Teriparatida N = 31	Denosumabe N = 33	Combinação N = 30
Idade (anos)	66±8	66±8	66 ±9
Uso prévio de BFs	42%	36%	33%
DMO colo do fêmur (g/cm²)	0.64±.10	0.64 ± .08	0.64 ± .07
DMO quadril (g/cm²)	0.76±.10	0.77 ±.10	0.76 ± .07
DMO coluna (g/cm²)	0.82±.10	0.86 ± .09	0.85 ±.12

TERIPARATIDA

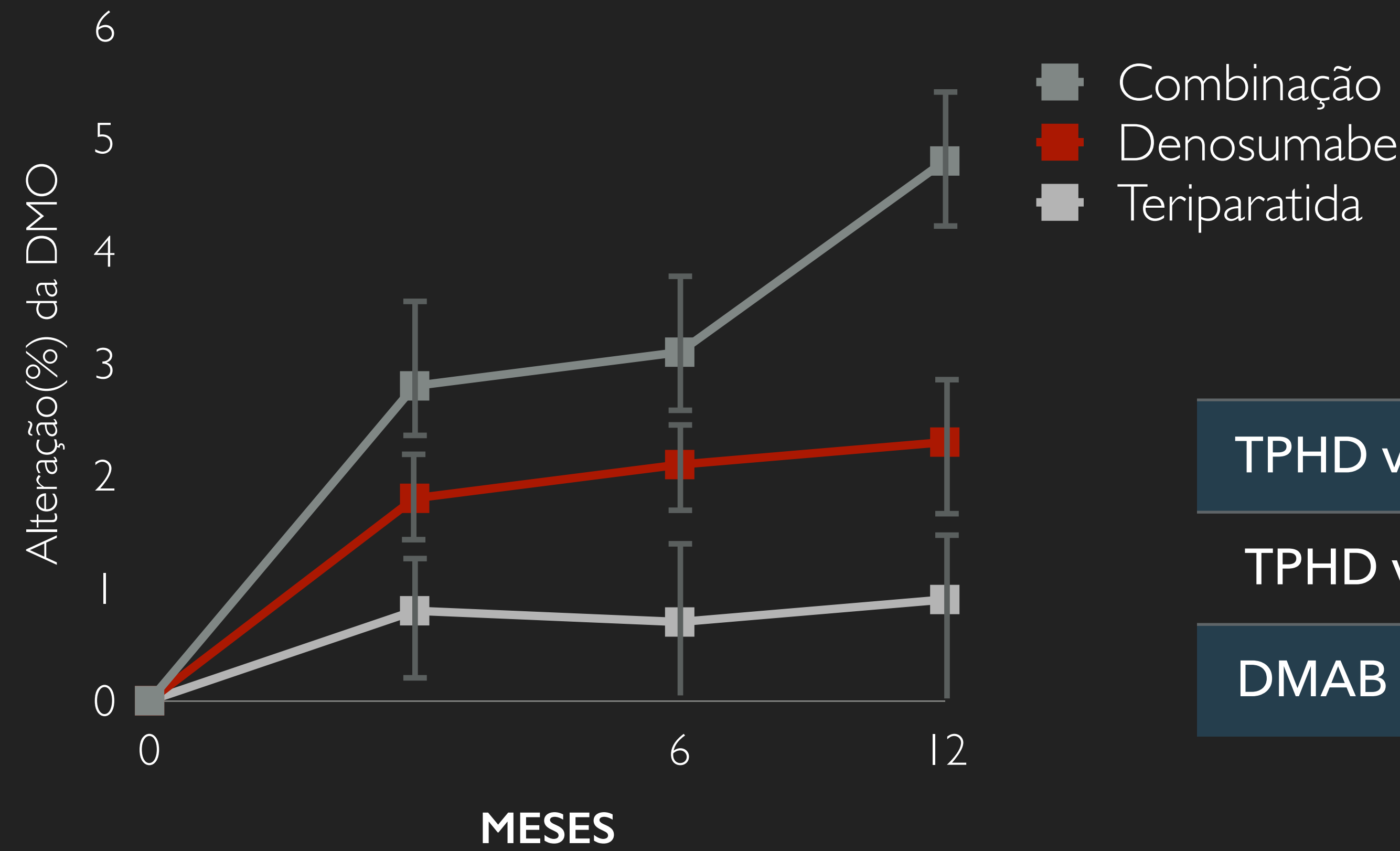
Coluna Lombar



	P
TPHD vs. DMAB	NS
TPHD vs. comb	0.01
DMAB vs. comb	< 0,001

TERIPARATIDA

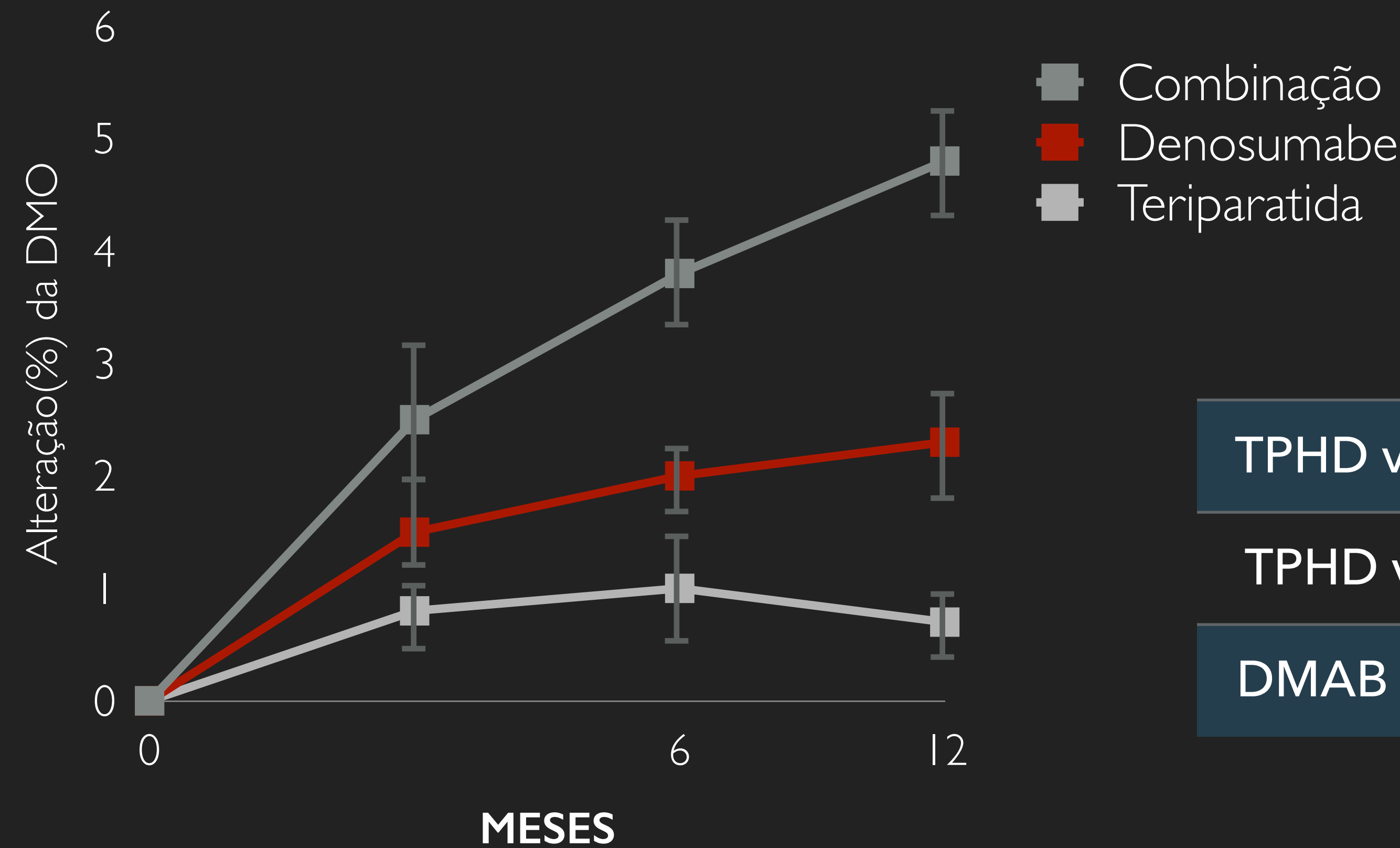
Colo do Fêmur



P	
TPHD vs. DMAB	NS
TPHD vs. comb	< 0,001
DMAB vs. comb	0,02

TERIPARATIDA

Quadril



P	
TPHD vs. DMAB	NS
TPHD vs. comb	< 0,001
DMAB vs. comb	0,02

TERIPARATIDA

- ▶ Necessitam de maiores estudos para conclusão sobre consolidação de fraturas
- ▶ Conduta Off - label

Tratamento da Osteoporose apresenta diferentes efeitos na remodelação óssea

Ação	Agentes AR ¹	Teriparatida ³
Função	↓ reabsorção óssea	↑ formação óssea
Efeito primário	↓ atividade osteoclasto	↑ atividade osteoclasto
Efeito secundário	↓ atividade osteoblasto	↑ atividade osteoblasto
Turnover	↓ turnover	↑ turnover
Efeito BMD	↑ mineralização óssea	↑ formação óssea
Efeito volume	sem efeitos ²	↑ volume ósseo

Informação através do mecanismo de ação e não provida da comparação de proteção de fratura

1-Russell RG, et al. Osteoporos Int 1999;9:S66-S80. 2- Stepan JJ, et al. Enodar Reg 2003;37:227-40. 3- FORTEO Prescribing Information



CBOOM

XII CONGRESSO BRASILEIRO
ORTOPÉDICO DE OSTEOMETABOLISMO

III CONGRESSO NORTE-NORDESTE
DE OSTEOPOROSE

16 a 18 de junho de 2016 - Fortaleza - CE



OBRIGADO POR SUA ATENÇÃO

CLAUDIOMANCINI_DR@HOTMAIL.COM