

**AIFA ED EVIDENCE BASED MEDICINE
IN OSTEOPOROSI**

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'AIFA regola la rimborsabilità dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi con la nota 79, che è stata revisionata nel maggio 2015 con notevoli miglioramenti rispetto alla versione precedente (1). In particolare, degni di nota sono l'allargamento ad altri soggetti a rischio fratturativo e la realizzazione di un algoritmo di trattamento con una gradualità di scelta terapeutica (figure 1A e 1B).

All'inizio del 2016 è stato pubblicato il *Position Statement* dell'AME sul trattamento farmacologico dell'osteoporosi (2).

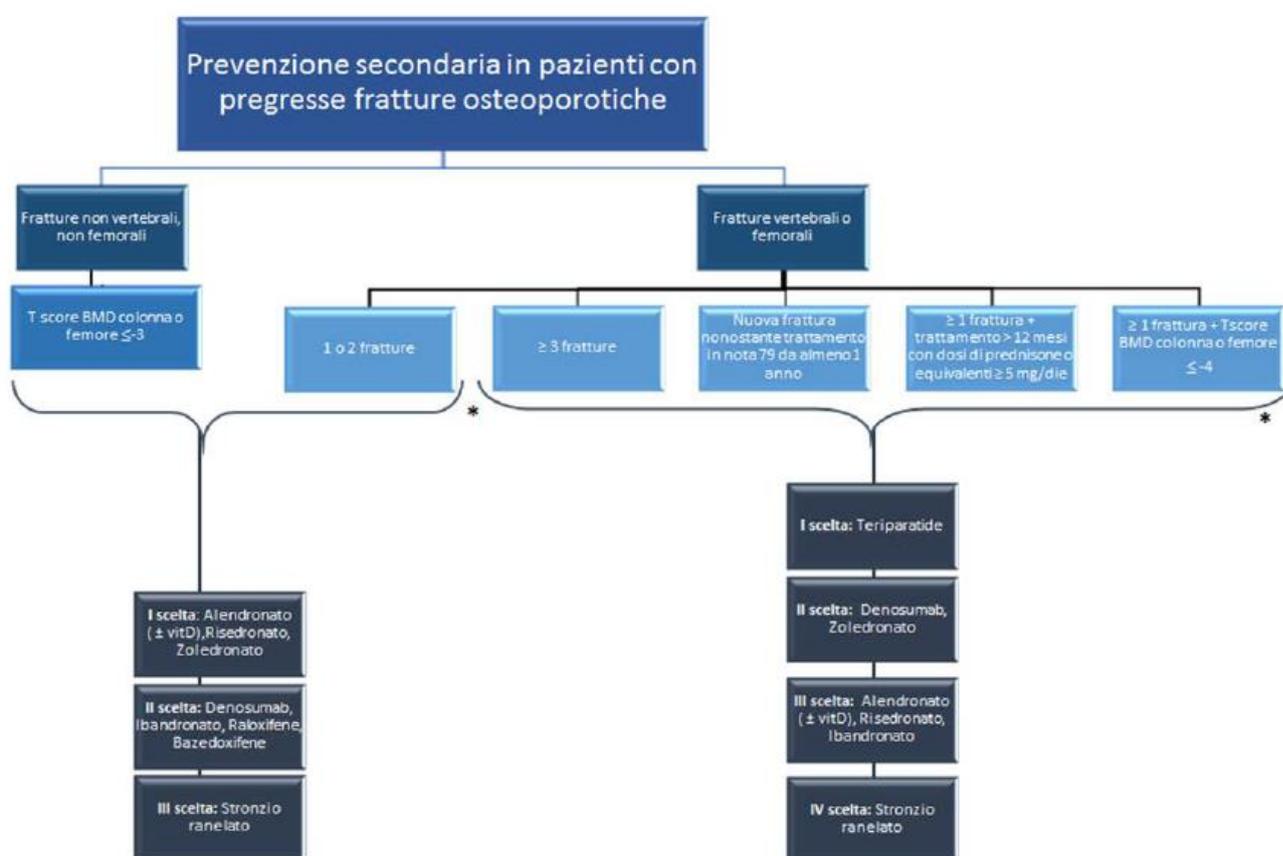


Figura 1A

Nota AIFA 79: algoritmo di trattamento per l'osteoporosi in prevenzione secondaria



Bruno Madeo (brunomadeo@hotmail.com)

UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale (NOCSAE) di Modena, Dipartimento Integrato di Medicina, Endocrinologia e Metabolismo, geriatria, Università di Modena e Reggio Emilia

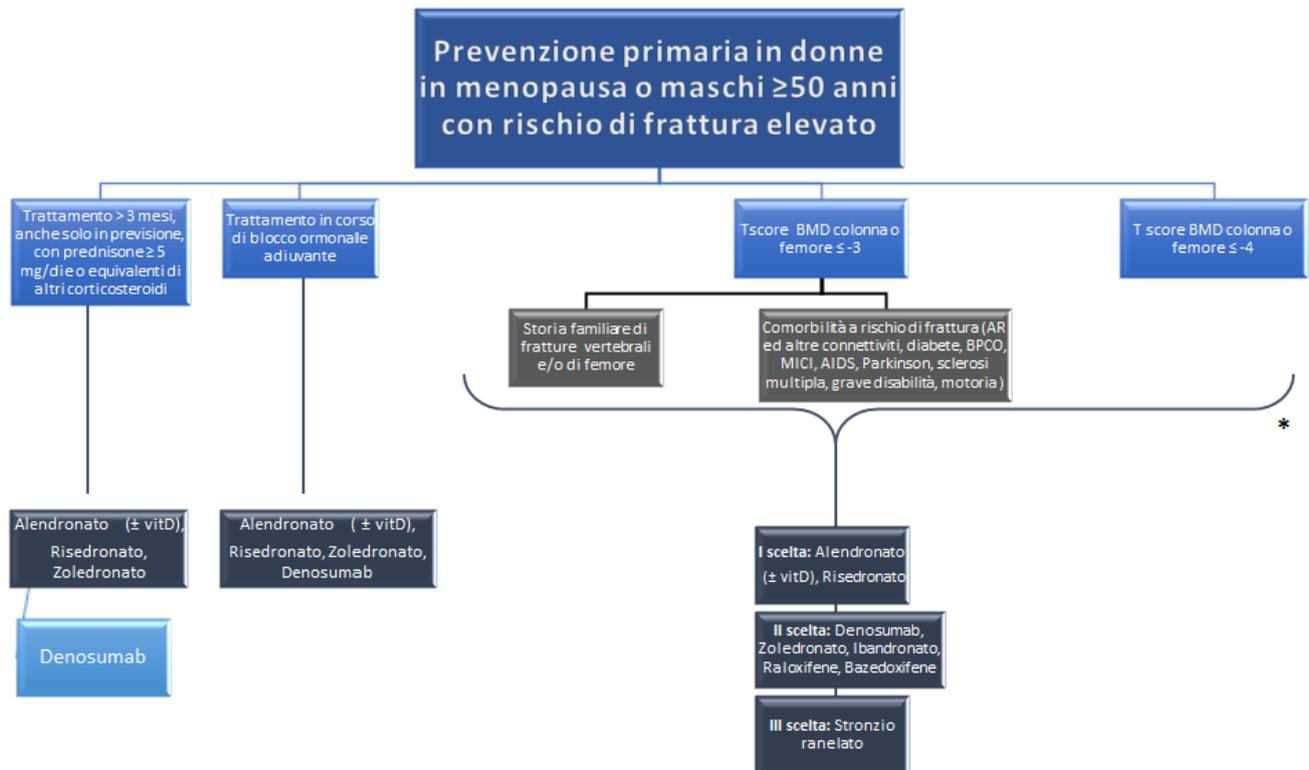


Figura 1B

Nota AIFA 79: algoritmo di trattamento per l'osteoporosi in prevenzione primaria

INFORMAZIONI PRATICHE NELL'APPLICAZIONE DELLA NOTA 79

La nota 79 **non è la soglia di trattamento** dei pazienti con osteoporosi, ma rappresenta il "minimo sindacale". In altri termini:

- un paziente che **rientra** nei criteri della nota deve essere trattato con un farmaco per l'osteoporosi;
- **chi non rientra** ma è giudicato meritevole di trattamento può e deve essere trattato, anche se la spesa del farmaco è a suo carico.

La nota 79 fornisce una gradualità di scelta dei farmaci: il passaggio al successivo è legato alla presenza di problemi di assunzione (intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni) o limite massimo di trattamento consentito (2 anni nel caso di teriparatide).

Denosumab, ranelato di stronzio e teriparatide possono essere prescritti solo da medici specialisti (fra i quali l'endocrinologo) e/o centri specializzati secondo le seguenti modalità:

- denosumab con piano terapeutico *online* sul sito AIFA per farmaci sottoposti a monitoraggio;
- teriparatide con piano terapeutico rinnovabile ogni 6 mesi per 2 anni;
- ranelato di stronzio con piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi (salvo diversa disposizione locale).

Zoledronato è somministrabile ev solo in strutture ospedaliere.

Accompagnare sempre qualsiasi trattamento con un'adeguata integrazione di vitamina D e calcio.

SOGLIA DI TRATTAMENTO: CHI TRATTARE?

Tutti i pazienti che rientrano in nota 79 devono essere trattati.

Le raccomandazioni del *Position Statement* AME (2) sono di considerare il trattamento in soggetti con:

- **T-score ≤ -2.5 alla valutazione della densità minerale ossea (BMD)** (raccomandato);
- precedenti **fratture da fragilità**, indipendentemente dalla BMD (raccomandato) (tali soggetti rientrano comunque in nota 79);
- **T-score compreso fra -2.4 e -1 e con aumentato rischio di frattura a 10 anni** (valutato con appositi algoritmi, quali FRAX o DeFRA) (raccomandato). Nello *statement* non è specificato però un *cut-off* percentuale di rischio fratturativo al di sopra del quale iniziare il trattamento.

Quella della *National Osteoporosis Foundation* (NOF) (3), al momento, è l'unica linea guida che identifica una soglia di rischio al FRAX al di sopra del quale è raccomandato il trattamento:

- **per frattura di femore: rischio a 10 anni $\geq 3\%$;**
- **per altre sedi: rischio a 10 anni $\geq 20\%$.**

QUALE FARMACO UTILIZZARE?

La tabella 1 riassume tutti i farmaci attualmente a disposizione con via di somministrazione e dati di efficacia sull'*end-point* forte per l'osteoporosi, cioè la riduzione del rischio fratturativo, in donne in post-menopausa, nei maschi e nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO).

TABELLA 1										
FARMACI ATTUALMENTE A DISPOSIZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI										
		POST-MENOPAUSA			MASCHIO			GIO		
CLASSE E MOLECOLA	Via	V	NV	F	V	NV	F	V	NV	F
Bisfosfonato										
Alendronato	os	+	+	+	±	-	-	+	-	-
Risedronato	os	+	+	+	±	-	-	+	-	-
Ibandronato	os, ev	+	±	-	-	-	-	-	-	-
Zoledronato	ev	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Clodronato	os, im	+(os)	+	-	-	-	-	-	-	-
Ranelato di stronzio	os	+	+	±	±	-	-	-	-	-
Ab anti RANK-L										
Denosumab	sc	+	+	+	±	-	-	-	-	-
SERM										
Raloxifene	os	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Bazedoxifene	os	+	±	-	-	-	-	-	-	-
Lasofosifene	os	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Terapia ormonale										
Estrogeno (± progestinico)	os	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Testosterone	os, im	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Analoghi PTH										
Teriparatide	sc	+	+	-	±	-	-	+	-	-

Via: via di somministrazione; riduzione del rischio fratturativo in sede: vertebrale (V), non vertebrale (NV) e femorale (F); - dati non disponibili o negativi, ± riduzione rischio frattura da analisi *post-hoc*, + riduzione rischio frattura vs *placebo* (modificato da 2).

Ecco alcuni **suggerimenti pratici** per la scelta del farmaco:

- per i pazienti che rientrano nei criteri di rimborsabilità della nota 79, questa fornisce anche una priorità di scelta del farmaco (figura 1A e 1B);
- per i pazienti che non rientrano nei criteri di rimborsabilità della nota 79:
 - scegliere prima i farmaci con studi EBM che dimostrano efficacia sull'*end-point* forte (riduzione del rischio fratturativo) (tabella 1), poi quelli con dati solo sull'*end-point* debole (BMD);
 - tutti i farmaci approvati hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di frattura vertebrale, gran parte su altre sedi (polso, coste, ...) e solo pochi sono i farmaci con risultati EBM sulla riduzione del rischio fratturativo in sede femorale (tabella 1);
 - con i dati della letteratura finora disponibili non è possibile affermare la superiorità di efficacia di un farmaco rispetto ad altri, perché non ci sono studi di confronto diretto tra farmaci sulla riduzione del rischio fratturativo, ma solo sulle modificazioni densitometriche o dei marcatori bioumorali. L'unico studio di confronto disponibile in letteratura (4) ha dimostrato la superiorità di teriparatide rispetto all'alendronato sulla riduzione delle fratture vertebrali in pazienti con GIO, anche se valutata come *end-point* secondario dello studio.

In conclusione, il farmaco anti-osteoporotico migliore è quello di dimostrata efficacia con studi EBM (tabella 1) che il paziente assumerà con alta probabilità. Ossia, se il paziente è agofobico, è inutile prescrivere il teriparatide perché ha un'efficacia superiore all'alendronato. Uno dei maggiori insuccessi terapeutici, infatti, è la mancata assunzione del farmaco (5). Se alla fine sono stati esclusi tutti i farmaci con dimostrata efficacia sulla riduzione del rischio fratturativo per la presenza di controindicazioni, intolleranze o effetti collaterali, potrà essere preso in considerazione anche il clodronato im, che a oggi ha evidenze solo sulla BMD.

COME MONITORARE LA TERAPIA?

Marcatori di turnover: in alcuni casi le modificazioni sono tali per cui sono identificabili anche nella pratica clinica (es teriparatide, bisfosfonati, denosumab), mentre il ranelato di stronzio, per esempio, provoca modificazioni così modeste, da essere rilevabili solo negli studi scientifici su ampie popolazioni. Un controllo dei marcatori a 4-6 mesi dall'inizio della terapia può quindi fornire un'utile informazione sulla *compliance*.

DEXA: da eseguire non prima di 18-24 mesi, tenendo conto del fatto che un mancato aumento della densitometria in corso di trattamento non è necessariamente un fallimento terapeutico.

Esami radiologici mirati: in caso di evidente o sospetta frattura o nuova frattura nei pazienti già fratturati.

PER QUANTO TEMPO BISOGNA TRATTARE?

Una volta iniziato, un trattamento va proseguito da **3 a 5 anni**, con la sola eccezione del teriparatide che può essere prescritto in nota 79 per un massimo di 2 anni:

- **3 anni** è la durata minima di tutti gli studi registrativi richiesti dalle agenzie regolatorie (figura 2). Inoltre, la maggior parte dei farmaci ha dati di efficacia sulla riduzione del rischio fratturativo fino a 5 anni;
- dopo i **5 anni** di trattamento, il suggerimento è una "vacanza terapeutica" se il paziente è a basso rischio fratturativo (esempio, pazienti giovani senza storia di frattura e con una buona BMD) o di proseguire con un trattamento anti-osteoporotico in caso di pazienti ad alto rischio (esempio, pazienti anziani con storia di frattura e/o BMD deficitaria) (6).

Gli studi di estensione per alcuni farmaci, come l'alendronato (studio FLEX), arrivano fino a 10 anni (figura 2). Proprio un'analisi *post-hoc* dello studio FLEX ha fornito utili informazioni pratiche sulla prosecuzione del trattamento dopo 5 anni di terapia (7), identificando soggetti (BMD T-score ≤ -2.5 o T-score >-2.5 ma ≤ -2 + pregressa frattura) in cui la prosecuzione del trattamento con alendronato si accompagnava a benefici in termini di riduzione del rischio fratturativo.

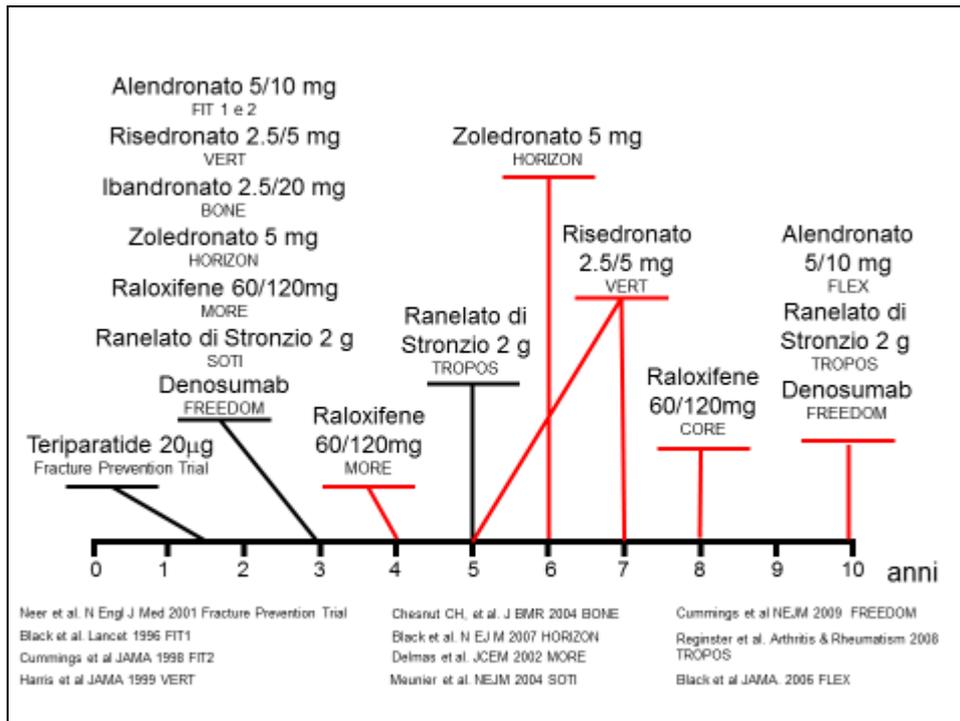


Figura 2: Durata degli studi di registrazione (linee nere) e di estensione (linee rosse) dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

BIBLIOGRAFIA

1. Commissione Farmaci. La nuova nota 79. AME *breaking news* n 18 – maggio 2015.
2. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2016, 39: 807-34.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014, 25: 2359-81.
4. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 357: 2028-39.
5. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006, 21: 1565-70.
6. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med* 2012, 366: 2048-5.
7. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012, 366: 2051-3.
8. Cesareo R, Terrinoni I, Vescini F, Zini M. Terapia dell'osteoporosi primaria e analisi critica della nota AIFA 79-2015. [Endowiki](#).