

TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI CON PARATORMONE 1-84 ANALISI DEGLI STUDI CLINICI

Nel 2001 l'utilizzo del frammento 1-34 (teriparatide) della molecola intera del paratormone ha evidenziato come questa terapia risulta molto efficace ai fini antifratturativi in una coorte di pazienti ad alto rischio di frattura. (1)

Recentemente sono stati pubblicati trials clinici che hanno evidenziato l'efficacia del paratormone 1-84 sia in termini di riduzione degli eventi fratturativi che di modificazione di end-points secondari quali l'aumento della massa ossea sia densitometrica che volumetrica e dei marcatori ossei.

Vengono di seguito riportati i trials clinici e gli studi clinici più significativi che documentano l'efficacia del Paratormone 1-84 nella terapia dell'osteoporosi.

STUDIO TOP

E' uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, controllato in doppio cieco verso placebo. (2)

Disegno dello studio: 2352 donne in postmenopausa in trattamento per 18 mesi con 100 µgr/die di PTH 1-84 somministrato sotto cute un'iniezione/die. Tutte le pazienti assumevano supplementi quotidiani di calcio 700 mg/die e vitamina D 400 UI/die. Età media delle pazienti: 64 anni; T score medio del rachide : -3; T score medio dell'anca: -1.9; T score medio del collo femore: -2.2.

La maggior parte delle donne esaminate era in prevenzione primaria poiché solo il 19% di loro presentava precedenti fratture vertebrali. Di queste, inoltre, la maggior parte, sia il gruppo placebo sia il gruppo paratormone, presentava una sola frattura vertebrale (78.3% e 69.9% rispettivamente). Pertanto il gruppo di studio aveva un rischio fratturativo medio inferiore rispetto al gruppo teriparatide studiato da Neer (numero medio di fratture vertebrali 2.3, età media 70 anni).

End point principale:

incidenza di nuove o peggiorate fratture vertebrali a 18 mesi.

End point secondari:

- variazione del BMD rachide, femore e radio
- modificazione dei marcatori ossei di neoformazione e di riassorbimento
- dati istomorfometrici (biopsie ossee)

Risultati:

Il rischio relativo di una nuova frattura vertebrale nell'intera popolazione esaminata era di 0.42 (p = 0.001) con un NNT di 52 (intervallo di confidenza 95% 32-129).

Nel gruppo di pazienti senza frattura vertebrale al basale (la maggioranza) il rischio relativo

era di 0,32 ($p = 0.006$) con un NNT di 72 (intervallo di confidenza 95% 41-248).

Nel gruppo con almeno una pregressa frattura il rischio relativo di una nuova frattura vertebrale era pari a 0.47 ($p = 0.04$) con un NNT di 22 (intervallo di confidenza 95% 11-422).

In un sottogruppo di pazienti a più alto rischio con T score medio di -3 e almeno una frattura vertebrale al basale il rischio relativo era di 0.40 ($p = 0.044$) con un NNT di 12. (3)

I valori del BMD al livello del rachide lombare a 18 mesi erano pari al 6.9%, a livello dell'anca al 2.1% e in sede collo femorale erano pari al 2.5% tutti statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo.

La valutazione dei marcatori ossei rilevava un aumento della fosfatasi alcalina del 60% e dell'NTX nella misura dell'85% verso il gruppo placebo alla fine dei 18 mesi.

I dati istomorfometrici non evidenziavano alterazioni patologiche ma rilevavano un aumento del volume trabecolare, del numero delle trabecole, dello spessore trabecolare e della riduzione della separazione trabecolare.

Effetti collaterali: aumentata incidenza di ipercalcemia (27%) e di ipercalciuria (47%).

I criteri di inclusione delle pazienti risultavano più ampi rispetto a studi precedenti per quanto concerne il cut-off della calcemia con valori medi di calcemia al basale più elevati (media 2.4 mM) e con l'8% delle donne in terapia con PTH che presentava valori di calcemia al basale > 2.6 mM ($> 10,7$ mg/dl). Inoltre nello studio venivano comunque inserite pazienti con calciuria uguale o superiore a 7.6 mmol (302 mg/dl). (4)

COMMENTO

Lo studio TOP ha evidenziato, dunque, l'efficacia antifratturativa della molecola intera paratormone 1-84 in un gruppo di donne con osteoporosi di media gravità e la maggior parte delle quali in prevenzione primaria cioè affette da osteoporosi ma in assenza di fratture vertebrali al basale. Pochi studi hanno evidenziato l'efficacia antifratturativa in pazienti che presentano le caratteristiche di questa popolazione (età media non molto avanzata, dati densitometrici non estremamente ridotti, assenza di fratture nell'80% circa della popolazione esaminata).

Dall'analisi della popolazione studiata si comprende bene, ovviamente come l'NNT complessivo sia abbastanza elevato ma che esso tenda a ridursi se l'analisi viene ristretta ad un gruppo di popolazione più a rischio.

A dimostrazione che la popolazione esaminata presentava, complessivamente, un rischio fratturativo più basso rispetto allo studio teriparatide di Neer è il riscontro per quanto concerne i gruppi placebo, del tasso di fratture non vertebrali pari al 9.7% dello studio teriparatide rispetto al 5.9% dello studio TOP.

Il riscontro di riduzione del rischio fratturativo anche in una popolazione con queste caratteristiche in aggiunta ai ben noti dati dello studio di Neer, provanti l'efficacia antifratturativa della molecola 1-34 (teriparatide) in una popolazione di donne in prevenzione secondaria e polifratturata, ci consentono di constatare

come il paratormone nella molecola intatta e il suo frammento 1-34 siano in grado di esplicare un'efficacia antifratturativa sull'universo delle donne osteoporotiche sia in prevenzione primaria che secondaria. Lo studio TOP, ovviamente, non era stato disegnato per avere una potenza statistica tale da evidenziare una riduzione significativa di fratture non vertebrali che è difficile immaginare di rilevare in una popolazione con le caratteristiche sopra riportate.

Come detto gli effetti collaterali, in particolare l'ipercalcemia, vanno interpretati in base al differente cut off che è stato assegnato in questo studio rispetto a quello dello studio di Neer.

A conferma di ciò lo studio PEAK (preotact after a brEAK) studio randomizzato, multicentrico di fase IIIb ancora in corso e che ha valutato i valori di BMD lombare in 390 donne con osteoporosi postmenopausale inizialmente trattate per 12 mesi con paratormone 1-84, successivamente trattate per 12 mesi con risedronato e quindi nuovamente sottoposte a trattamento con paratormone o risedronato per altri 12 mesi, ha rilevato valori di ipercalcemia (> 2.68 mmol/l) solo nel 7% dei pazienti esaminati in quanto i criteri di selezione dei pazienti erano più ristretti per quanto concerne i livelli massimi di calcemia rispetto allo studio TOP (calcemia al basale < 2.55 mmol/l). (5) Infine occorre menzionare che nello studio TOP meno dell'1% (6 pazienti) dei pazienti sull'intera popolazione esaminata ha abbandonato lo studio in conseguenza degli alterati valori della calcemia. (2)

Lo studio TOP si presta ad alcune valutazioni critiche la più evidente delle quali si basa sul criterio metodologico che ha determinato la selezione dei pazienti: nessuno dei pazienti, infatti, è stato sottoposto a dosaggio basale dei livelli di paratormone e vitamina D con la possibilità quindi di aver incluso nel trial pazienti con iperparatiroidismo subclinico o forme di iperparatiroidismo secondario da deficit di vitamina D; inoltre anche la selezione dei pazienti per quanto concerne i livelli della calciuria è poco comprensibile in quanto sono stati allocati al trattamento anche pazienti con calciuria uguale o superiore a 300 mg/dl. Infine da una più attenta disamina degli NNT prima descritti si rileva un ampio intervallo di confidenza fino a tre, quattro volte il valore medio riportato e che potrebbe non escludere la presenza di fattori confondenti non noti.

STUDIO PATH

In questo studio che vede sempre l'utilizzo della molecola intatta 1-84 del paratormone, sono state randomizzate 238 donne ad eseguire uno dei quattro trattamenti per due anni di seguito riportati (6)

- paratormone per un anno seguito da alendronato per il secondo anno
- paratormone per un anno seguito da placebo
- paratormone più alendronato seguito poi da alendronato per il secondo anno
- alendronato per due anni consecutivi

Tutti i pazienti assumevano calcio e vitamina D.

Endpoints valutati:

- Densità minerale ossea con esame DEXA in sede lombare, femorale e 3° distale del radio a 12 e 24 mesi
- Densità volumetrica con esame QcT in sede lombare e femorale

Risultati:

Dopo 24 mesi il più netto incremento densitometrico in sede lombare è stato rilevato nel gruppo paratormone alendronato. (più 12%). Anche in sede collo femorale e total hip l'incremento densitometrico più significativo è stato rilevato in questo gruppo ($P=0,005$ per collo femorale; $p<0,001$ per anca in toto). Al livello del terzo distale del radio vi era, come atteso, una significativa perdita di massa ossea sia sul gruppo paratormone-alendronato che paratormone-placebo ma la perdita cumulativa era maggiore nel gruppo paratormone placebo ($p<0,001$). Le modificazioni volumetriche in particolare in sede lombare sono risultate sempre più significative nel gruppo paratormone alendronato (31% $p<0,001$) ed il suddetto aumento era altrettanto significativo in corrispondenza della componente trabecolare dell'anca dove il gruppo paratormone alendronato raggiungeva un più 13% ($p<0,001$).

Alla fine dei due anni di trattamento in tutti e 4 i gruppi si rilevava un piccolo ma significativo declino, al livello dell'anca, della volumetria dell'osso in sede corticale (da -1 a -3% con p da 0,002 a $<0,001$) eccetto che nel gruppo paratormone alendronato.

COMMENTO

Questi dati indicano che i più evidenti aumenti densitometrici e volumetrici sia in sede lombare che femorale sono raggiunti con la monosomministrazione di paratormone seguita successivamente da alendronato che evita la perdita di massa ossea che invece si rileva se non viene praticata terapia dopo la somministrazione di paratormone.

I dati volumetrici in corso di terapia con paratormone al livello dell'anca sono evidenti in particolare per quanto concerne la componente trabecolare. L'effetto netto non particolarmente rilevante al livello corticale in sede femorale potrebbe essere tuttavia controbilanciato da una modificazione vantaggiosa della geometria dell'osso con aumento in particolare della cross sectional area in seguito all'aumentato riassorbimento endostale e l'aumentata apposizione periostale determinata da questa molecola. Inoltre i valori densitometrici in sede femorale non così significativamente elevati rispetto a quanto evidenziato in sede volumetrico trabecolare sono da imputare al fatto che questa molecola, aumentando come visto il turnover osseo e stimolando la formazione di nuovo osso per un effetto diretto di stimolo sulla cellula osteoblastica determina, in ultima analisi, un'espansione dello spazio di rimodellamento osseo che comporta la sostituzione di osso "vecchio" ma mineralizzato con osso di nuova formazione non ancora mineralizzato e quindi non "misurabile" all'esame densitometrico DEXA.

Infine il rilievo di ipercalcemia (12%) in questo trial è stato simile a quanto rilevato

dallo studio Neer (11%) a conferma che, verosimilmente, in una popolazione con una selezione più accurata dei livelli della calcemia al basale, l'incidenza di ipercalcemia per le due molecole, paratormone e teriparatide risulta sovrapponibile.

CONCLUSIONI

Dalla disamina di questi studi si può concludere che l'utilizzo della molecola intatta paratormone 1-84 ha evidenziato

- una riduzione significativa sulle fratture vertebrali
- un aumento significativo della massa ossea sia in termini densitometrici che volumetrici
- Un aumento sia dei maker di riassorbimento che di neoformazione ossea come atteso dall'utilizzo di un farmaco anabolizzante in grado di stimolare sia la fase riassorbitiva che anabolica con un effetto netto a favore della seconda

D'altro canto sempre dalla disamina di questi trials non è possibile avere un metro di giudizio per poter mettere a confronto studi effettuati su popolazioni che presentano fattori di rischio notevolmente differenti come la popolazione esaminata da Neer e quella valutata da Black. Infine dai dati della letteratura su modelli animali o in vitro, nonostante vi sia riscontro dell'esistenza di recettori in grado di legare la porzione aminoterminale separatamente da altri recettori in grado di unirsi ai frammenti attivi carbossiterminali, non vi sono elementi che facciano rilevare che le due molecole il paratormone 1-84 e il frammento 1-34 possano esplicare un differente effetto farmacologico (7).

DATI DI FARMACOECONOMIA E DI APPLICAZIONE TERAPEUTICA DEL FARMACO IN ITALIA

In base a questi studi quando sarebbe corretto somministrare tale terapia?

In effetti se ci si basa sui dati di evidence base medicine desunti da questi studi la terapia con paratormone 1-84 potrebbe trovare la sua collocazione anche nel paziente osteoporotico ma non ancora fratturato. A rinforzare questo approccio terapeutico vi sono anche studi che rilevano che la terapia con queste molecole anabolizzanti sembrerebbe risultare meno efficace quando prescritta insieme o dopo cicli di terapia con farmaci antiassorbitivi (8,9).

Tuttavia dati di farmacoeconomia correlati all'elevato costo di queste terapie hanno reso prescrivibile questa terapia, in Italia, almeno in termini di rimborsabilità da parte del sistema sanitario nazionale, solo in pazienti in una fase avanzata della malattia.

Questa molecola, infatti, può essere prescritta in base alla nota 79 alla stessa stregua del teriparatide, quindi in pazienti che presentino almeno tre fratture vertebrali al basale severe o 1 frattura di femore prossimale e due fratture vertebrali severe o che vadano incontro ad una nuova frattura di femore o vertebrale di grado moderato-severo dopo almeno un anno di terapia con uno degli altri farmaci della nota 79 prescritti per il riscontro di una frattura vertebrale di grado moderato-severo. Il

costo complessivo (terapia di 18 mesi) del farmaco con il SSN è pari a 9700 euro ed è inferiore di circa il 10% a quello previsto in seguito all'utilizzo di teriparatide (10). Un recente lavoro randomizzato in doppio cieco ha, inoltre, valutato l'efficacia della somministrazione monosettimanale della molecola di pTH 1-84 per un periodo complessivo di 11 mesi in donne affette da osteopenia in sede collo femorale (T score tra -1,0 e -2,0). I dati sono incoraggianti in quanto al termine dello studio si è rilevato un aumento significativo dei valori densitometrici in sede lombare e sulla componente trabecolare dell'osso radiale suggerendo quindi, in futuro, la possibilità di una diversa modalità di utilizzo di questa molecola con evidenti risparmi sulla spesa globale (11).

Infine, un ultimo dato che va menzionato ed utile in termini di compliance alla terapia è quello riguardante la possibilità di conservare a temperatura ambiente la penna iniettabile contenente paratormone fino ad 1 settimana dal suo utilizzo.

Bibliografia

1. Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1434-41
2. S. L. Greenspan et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-39
3. C. Roux et al. Efficacy of PTH (1-84) on vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with a high risk of vertebral fractures. Abstract *Calcified Tissue International* 2007 - 5-9 Maggio Copenhagen
4. Bone HA, Greenspan S, Morris S, Bilezikian J. Characteristics of postmenopausal women treated with PTH (1-84) in the top study, relationship of baseline and urine ca values to hypocalcemia and hypercalciuria. *ASBMR* 2007; Abstract: M420
5. D. Hosking et al. Serum calcium value after one month's treatment with full-length parathyroid hormone PTH (1-84) of postmenopausal women with primary osteoporosis. Abstract *Calcified Tissue International* 2007 - 5-9 Maggio Copenhagen
6. D.M. Black et al. One year of alendronato after one year of Parathyroid hormone (1-84) for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65
7. T.M.Murray et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *End Rev* 2005; 26: 78-113
8. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronato or both in men with osteoporosis. *N Eng J Med* 2003; 349: 1216-26
9. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett S. Effects of Teriparatide, Alendronate, or Both on Bone Turnover in Osteoporotic Men. *JCEM* 2006; 91: 2882-2887
10. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. La carta del rischio di frattura osteoporotica. La nuova nota 79. Aggiornamento in tema di Bifosfonati 2007; Vol VII (1): 1-23
11. Black DM, Bonxsein ML, Palermo L et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) in bone mineral density and remodeling. *JCEM* 2008; 93: 2166-72