Duecentomila euro per evitare una frattura vertebrale con il teriparatide

Data 15 giugno 2008
Categoria reumatologia

Nei pazienti con osteoporosi che hanno ricevuto steroidi la densità ossea aumenta dopo 18 mesi in modo superiore nei pazienti trattati con teriparatide rispetto a quelli trattati con alendronato ma il costo per evitare un frattura vertebrale è proibitivo.

Al fine di comparare l'efficacia sulla massa ossea di teriparatide vs alendronato nei pazienti in trattamento steroideo 428 pazienti con osteoporosi, di età 22-89 anni, trattati per almeno 3 mesi con dosi di prednisone-equivalenti di 5 o più mg/die, sono stati arruolati in un RCT. Duecentoquattordici pazienti hanno ricevuto 20 µg of teriparatide una volta al giorno e 214 pazienti 10 mg di alendronato una volta al giorno. L'end point primario era la variazione della densità minerale ossea a livello del rachide lombare. End points secondari erano la variazione della massa ossea a carico del femore prossimale, dei markers del turnover osseo, il tempo intercorrente fino alla variazione significativa della densità minerale ossea nei due gruppi, l'incidenza di fratture e la sicurezza.

I valori medi (±SE) della densità minerale ossea (BMD) a carico del rachide lombare sono apparsi più favorevoli nel gruppo teriparatide rispetto a quello alendronato (7.2±0.7% vs. 3.4±0.7%, P<0.001). La variazione del BMD lombare è divenuta significativa al sesto mese (P<0.001). Le nuove fratture vertebrali sono insorte più raramente nel gruppo teriparatide rispetto a quello alendronato (0.6% vs. 6.1%, P=0.004); mentre l'incidenza delle fratture non vertebrali è stata simile nei due gruppi (5.6% vs. 3.7%, P=0.36). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con teriparatide ha manifestato uno o più episodi di ipercalcemia.

Gli Autori concludono che nei pazienti con osteoporosi che hanno ricevuto steroidi e che sono ad alto rischio di frattura, la densità ossea è aumentata in modo superiore nei pazienti trattati con teriparatide rispetto a quelli trattati con alendronato.

Fonte: NEJM 2007 357:2028-2039

Commento di Luca Puccetti

Studi come questi speravamo proprio di non vederne più, almeno tra quelli pubblicati dal NEJM. Uno studio che gronda end points surrogati, molto adatti per uno sfruttamento commerciale, come quello relativo al tempo di divaricazione della forbice nell'andamento del BMD. Uno studio piccolo, con follow-up breve (18 mesi) e che dunque non aveva alcuna speranza di poter evidenziare differenze rispetto al vero end point che sono le fratture, relegate ad end points secondario. L'EMEA ha autorizzato il teriparatide con la seguente indicazione "trattamento dell'osteoporosi accertata nelle donne in post-menopausa. È stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali, ma non delle fratture femorali".
La nota 79bis AIFA prevede "La prescrizione del teriparatide a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata a pazienti che: subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene."

L'efficacia della teriparatide nelle donne con osteoporosi in post-menopausa è stata valutata in tre RCT includendo un totale di 1835 pazienti, confrontando il farmaco con placebo (1), alendronato(2) e confrontando la teriparatide più terapia ormonale sostitutiva (TOS) vs TOS da sola(3).
I dosaggi giornalieri di teriparatide utilizzati nello studio vs placebo sono stati di 20, 40 μg s.c.. Dopo un periodo di trattamento di 24 mesi la densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore del 9% e del 4% rispettivamente, rispetto al placebo (p<0.001). Inoltre, l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali è risultata inferiore con teriparatide rispetto al placebo. Il trattamento con il farmaco ha provocato una riduzione del rischio relativo, di avere una o più nuove fratture vertebrali, rispettivamente del 65% per 20 μg e del 69% per 40 μg di teriparatide rispetto al placebo.
Nello studio di confronto con alendronato (10 mg) la teriparatide (40 μg, ossia ad un dosaggio doppio rispetto a quello raccomandato) è risultata più efficace nell'aumentare la BMD dell'anca e della colonna vertebrale (p<0.001) e nel ridurre l'incidenza di fratture non vertebrali (4.1% vs 13.7%, p<0.05). Dal confronto di 25 μg di teriparatide + TOS vs TOS da sola è risultato che a 3 anni le BMD dell'anca e della colonna vertebrale erano aumentate del 13% e del 2.7% rispettivamente nel gruppo con teriparatide, rispetto ad una variazione non significativa nel gruppo delle donne trattate con TOS. Inoltre, nel gruppo trattato con teriparatide + TOS si è avuta una riduzione di fratture vertebrali dal 37.5% a 8.3% rispetto alla riduzione dal 25% a 0% nel gruppo di donne trattate solo con la TOS.

Non vale nemmeno la pena di spendere troppe parole per lo studio recensito, se proprio dobbiamo parlare di fratture dobbiamo dire che, come rilevato in altri studi, la differenza tra gruppo teriparatide e gruppo alendronato è significativa solo per le fratture vertebrali (NNT puntuale = 18) mentre nessuna differenza significativa è stata osservata per quanto

concerne l'incidenza delle fratture di anca, he sono molto più impattanti sull' aspettativa di vita e sulla funzionalità. Dato che, a rigore, non potremmo dir nulla sulle fratture, dal momento che non di end point primario si trattava, allora potremmo ipotizzare che se aumentassimo la casistica e l'andamento dell'incidenza delle fratture non vertebrali rimanesse la stessa avremmo che quanto si guadagna in risparmio di fratture vertebrali si paga in termini di maggior incidenza di fratture non vertebrali. Tutto ciò deve essere rapportato all'elevato costo del teriparatide ed alla maggiore incidenza di ipercalcemia che rende necessario uno stretto monitoraggio con aumento dei rischi e dei costi. Sei mesi (26 settimane) di trattamento con 20 μg/die di teriparatide costano 3709 € al pubblico (all'ospedale costano circa 2200 €), mentre 26 settimane con alendronato 10 mg/die costano al pubblico 224 euro. Facendo un semplice conteggio su cento pazienti trattati per 18 mesi (senza contare i costi del monitoraggio della calcemia) avremmo che **per evitare 1 frattura vertebrale verrebbero spesi oltre 200.000 euro** !

Ricercatori della Stanford University hanno valutato il costo-efficacia delle strategie basate sul teriparatide rispetto all'alendronato come trattamento di prima linea nelle donne osteoporotiche ad alto rischio (4). E' stata compiuta una simulazione con dati ottenuti dallo Study of Osteoporotic Fractures, dal Fracture Intervention Trial e dal Fracture Prevention Trial. Lo studio ha riguardato donne di razza bianca con bassa densità minerale ossea e con fratture vertebrali. La supplementazione a base di calcio o di vitamina D è stata confrontata con 3 strategie: 5 anni di terapia con Alendronato, 2 anni di terapia con Teriparatide, e 2 anni di trattamento con Teriparatide seguito da 5 anni di terapia con Alendronato. La principale misura di outcome era rappresentata dal costo per QUALY (anno di vita guadagnato, ponderato per la qualità della vita). Il costo del trattamento con Alendronato è stato di 11.600 dollari per QUALY rispetto alla supplementazione, mentre il costo della terapia sequenziale Teriparatide/Alendronato è stato di 156.500 dollari per QUALY rispetto all'Alendronato. Il trattamento con solo teriparatide è risultato più costoso ed ha prodotto un più piccolo aumento in QUALY rispetto all'Alendronato. La terapia sequenziale teriparatide/alendronato potrebbe diventare più costo-efficace nel caso in cui il prezzo della teriparatide si riducesse del 60%, e limitando il suo uso alle donne ad alto rischio (punteggio T di –4 o inferiore).

Referenze

1) N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41.
2) J Clin Endocrinol Metab. 2002 Oct;87(10):4528-35.
3)J Bone Miner Res. 2001 May;16(5):925-31.
4) Arch Intern Med, 2006; 166: 1209-1217