Lasofoxifene per l'osteoporosi

Data 10 marzo 2010
Categoria reumatologia

Nello studio PEARL è stato valutato un nuovo farmaco per l'osteoporosi, il lasofoxifene. Ma è un reale passo in avanti rispetto a raloxifene?

Lo studio PEARL è un trial clinico randomizzato e controllato in cui sono state arruolate 8556 donne (età compresa tra 58 e 80 anni) che avevano un T-score alla densitometria ossea a livello del collo femorale o della colonna di - 2,5 o inferiore. Le partecipanti sono state trattate per 5 anni con lasofoxifene (un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni) alla dose di 0,25 e 0,50 mg/die oppure placebo. Endpoint primari erano le fratture vertebrali, la comparsa di tumore mammario positivo per i recettori degli estrogeni (ER positivo), le fratture non vertebrali. Endpoint secondari erano, tra gli altri, gli eventi coronarici e l'ictus.
Alla dose di 0,5 mg/die lasofoxifene ha ridotto il rischio di fratture vertebrali rispetto al placebo (Hazard Ratio 0,58; 0,47-0,70), di fratture non vertebrali (HR 0,76; 0,64-0,91), di tumore mammario ER positivo (HR 0,19; 0,07-0,56), di eventi coronarici (HR 0,68; 0,50-0,93) e di stroke (HR 0,64; 0,41-0,99).
Alla dose di 0,25 mg/die il farmaco ha ridotto il rischio di fratture vertebrali (HR 0,69; 0,57-0,83) e di ictus (HR 0,61; 0,39-0,96).
Entrambe le dosi di lasofoxifene erano associate ad un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi: HR 2,67 (1,55-4,58) per la dose più bassa; HR 2,06 (1,17-3,60) per la dose più alta.
Si sono verificati 3 casi di cancro dell'endometrio nel gruppo palcebo, 2 casi nel gruppo trattato con 0,25 mg e 2 casi nel gruppo trattato con 0,50 mg.
La mortalità totale è stata di 5,1 per 1000 persone/anni nel gruppo placebo, di 7,0 nel gruppo 0,25 mg e di 5,7 nel gruppo 0,50 mg.
Gli autori concludono che lasofoxifene, in donne in postmenopausa con osteoporosi, alla dose di 0,50 mg/die riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, di cancro mammario ER positivo, di eventi coronarici e di ictus, ma aumenta il rischio di eventi tromboembolici venosi.

Fonte:

Cummings SR et al. for the PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2010 Feb 25; 362:686-696.

Commento di Renato Rossi

A costo di sembrare noiosi ripetiamo ancora una volta di non essere d'accordo con le conclusioni degli autori: gli eventi coronarici e l'ictus erano un endpoint secondario per cui la significatività statistica trovata potrebbe essere solo apparente, in quanto il potere statistico dello studio viene consumato per la valutazione degli endpoint primari. Ne segue che affermare esplicitamente che lasofoxifene riduce il rischio coronarico e l'ictus è metodologicamente discutibile. La riduzione del rischio per questi due esiti è possibile ma andrebbe dimostrata con un altro RCT in cui eventi coronarici e ictus sono entrambi un endpoint primario.
Un altro punto che ci sembra importante sottolineare è che lo studio è stato effettuato contro placebo. A nostro avviso sarebbe stato molto più interessante un confronto diretto con il farmaco di paragone, vale a dire il raloxifene.
Un editorialista comunque si permette dei paragoni indiretti tra lasofoxifene, raloxifene e tamoxifene. C'è da dire che i paragoni indiretti, dato che derivano da studi diversi, vanno sempre interpretati con prudenza. Tuttavia è interessante osservare quello che ne risulta, limitandoci solo agli esiti primari dello studio PEARL, vale a dire alle fratture e al tumore mammario ER postivo.
Per quanto riguarda le fratture vertebrali radiologiche si ha una riduzione del 48% per il lasofoxifene, del 35% per il raloxifene, mentre non ci sono dati per tamoxifene. Per le fratture vertebrali cliniche non c'è nessuna riduzione per lasofoxifene, riduzione del 68% per raloxifene e dati insufficienti per tamoxifene.
Per le frattura non vertebrali lasofoxifene non riduce il rischio a 3 anni, lo riduce del 25% a 5 anni (soprattutto fratture di avambraccio e polso), raloxifene non riduce il rischio, tamoxifene riduce il rischio del 34%.
Per le fratture dell'anca nessuno dei tre farmaci ne riduce il rischio.
Per il cancro mammario ER positivo si ha una riduzione del rischio dell'85% per lasofoxifene, del 90% per raloxifene e del 69% per tamoxifene.
Sulla base di queste (e altre) considerazioni l'editoriale conclude che attualmente vi è sovrabbondanza di farmaci per l'osteoporosi e che è improbabile che lasofoxifene porti a benefici clinici importanti su ossa, mammella, cuore o sistema riproduttivo rispetto a raloxifene .
Dal canto nostro aggiungiamo alcuni NNT tratti dai dati originali dello studio PEARL: rispetto al placebo si eviterà, in 5 anni, una frattura vertebrale ogni 26 donne trattate, una frattura non vertebrale (polso e avambraccio soprattutto) ogni 43 donne trattate e un cancro mammario ER positivo ogni 162 donne trattate. Per contro si avrà un evento tromboembolico venoso in più ogni 204 donne trattate.

Referenze

1. Becker C. Another Selective Estrogen-Receptor Modulator for Osteoporosis. N Engl J Med 2010 feb 25; 362:752-754