

## RIDUZIONE FINO A 10 ANNI DELL'INCIDENZA DI FRATTURE NON VERTEBRALI NELLO STUDIO DI ESTENSIONE CON DENOSUMAB

Le **fratture non vertebrali** rappresentano la **maggior parte delle fratture osteoporotiche** e sono associate con morbilità e impatto negativo sulla qualità della vita.

Nello **studio** di fase 3 **FREEDOM** (1), registrativo per denosumab, donne con osteoporosi post-menopausale sono state trattate con denosumab vs *placebo* al dosaggio di 60 mg sc ogni 6 mesi per 3 anni; nell'estensione dello studio a 7 anni (in aperto) (2), le pazienti del braccio denosumab hanno proseguito con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per altri 7 anni ("gruppo *long-term*", con durata complessiva della terapia pari a 10 anni), mentre le pazienti del braccio *placebo* sono passate a denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 7 anni ("gruppo *cross-over*", con durata complessiva della terapia pari a 7 anni). Le pazienti randomizzate a denosumab hanno presentato una ridotta incidenza di fratture vertebrali, non vertebrali e femorali rispetto a *placebo*; nello studio di estensione a 10 anni, a un progressivo continuo incremento della BMD sia alla colonna lombare che al femore, si accompagnava una persistente bassa incidenza di fratture non vertebrali.

Nel maggio 2019 è stata pubblicata un'**analisi post-hoc** (3) che ha studiato nel dettaglio l'entità dell'ulteriore riduzione delle fratture non vertebrali nello studio di estensione a 10 anni, sia nel gruppo *long-term* sia nel gruppo *cross-over*. Gli autori hanno calcolato l'**incidenza delle fratture non vertebrali per durata di trattamento con denosumab**:

- da 1 a 3 anni: 2.15 fratture/100 soggetti/anno (IC95% 1.90-2.43) avvenute nei primi 3 anni di terapia con denosumab nel gruppo combinato *long-term* e *cross-over*;
- da 4 a 7 anni: 1.53 fratture/100 soggetti/anno (IC95% 1.34-1.75) avvenute nei successivi 4 anni di terapia con denosumab nel gruppo combinato *long-term* e *cross-over*;
- da 1 a 3 anni: 1.98 fratture/100 soggetti/anno (IC95% 1.67-2.34) avvenute nei primi 3 anni di terapia con denosumab nel solo gruppo *long-term*;
- da 4 a 10 anni: 1.44 fratture/100 soggetti/anno (IC95% 1.24-1.66) avvenute nei successivi 7 anni di terapia con denosumab nel solo gruppo *long-term*.

Sono stati quindi calcolati i **rapporti fra le incidenze** di fratture non vertebrali:

- nel gruppo combinato *long-term* e *cross-over*, il rapporto fra l'incidenza negli anni da 4 a 7 e quella negli anni da 1 a 3 era pari a 0.72 (IC95% 0.61-0.86,  $P < 0.001$ );
- nel solo gruppo *long-term*, il rapporto fra l'incidenza negli anni da 4 a 10 e quella negli anni da 1 a 3 era pari a 0.74 (IC95% 0.60-0.93,  $P = 0.008$ ).

I dati statistici sono a sostegno di un'**ulteriore riduzione di incidenza di fratture non vertebrali negli anni successivi ai primi 3 anni di trattamento con denosumab**, a fronte di un'incidenza molto bassa dei noti possibili effetti collaterali della prolungata terapia anti-riassorbitiva (nei soggetti inclusi in questa analisi l'incidenza di osteo-necrosi mascellare è stata di 5.01 casi/10000 soggetti/anno e quella di fratture femorali atipiche di 0.83 casi/10000 soggetti/anno).

È utile infine ricordare che negli studi di estensione dei *trial* registrativi dei principali amino-bisfosfonati (alendronato, risedronato, zoledronato), i **pazienti che ricevevano anni addizionali di terapia anti-riassorbitiva presentavano un rischio di frattura non vertebrale del tutto simile a quello dei pazienti che passavano a *placebo* nell'estensione dello studio** (4-6). Questo rimanda alle differenti caratteristiche di farmaco-cinetica e farmaco-dinamica delle diverse molecole: per gli amino-bisfosfonati l'aumento della BMD si assesta a un *plateau* dopo circa 4-5 anni di terapia, mentre per il denosumab si assiste a un progressivo e continuo guadagno di massa ossea sia al femore sia alla colonna in corso di terapia *long-term*.

### Bibliografia

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med [2009, 361: 756-65](#).



2. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 513–23](#).
3. Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, et al. Further nonvertebral fracture reduction beyond 3 years for up to 10 years of denosumab treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3450–61](#).
4. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* [2012, 27: 243–54](#).
5. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* [2006, 296: 2927–38](#).
6. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Longterm efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* [2003, 32: 120–6](#).