

Η αναστολή της σκληροστίνης ως μία καινοτόμος θεραπευτική προσέγγιση στη διαχείριση της οστεοπόρωσης



Ευστάθιος Θ. Χρονόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής ΕΚΠΑ
Β ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική
Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν Ν. Ιωνίας
Πρόεδρος ΕΕΜΜΟ 2021-22



Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- *Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία UCB*

Γιατί μας απασχολεί η οστεοπόρωση;

Οστεοπόρωση



Η οστεοπόρωση είναι μια σοβαρή χρόνια πάθηση και η αιτία των καταγμάτων ευθραυστότητας, **με αποτέλεσμα περίπου 9 εκατομμύρια κατάγματα παγκοσμίως ανά έτος.**

Κλινική επιβάρυνση



Παγκοσμίως, 1 στους 5 άνδρες και 1 στις 3 γυναίκες ηλικίας 50+ θα παρουσιάσει κάταγμα ευθραυστότητας στην υπόλοιπη ζωή τους, υπερβαίνοντας τη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής προσβολής, καρκίνου του μαστού και εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες.

Οικονομική επιβάρυνση



Το κόστος των καταγμάτων ευθραυστότητας για ένα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης είναι σημαντικό και αυξανόμενο, με τον εκτιμώμενο οικονομικό αντίκτυπο στην ΕΕ να εκτιμάται ότι θα είναι περίπου **46 δισεκατομμύρια € έως το 2025.**

Κοινωνική επιβάρυνση



Σχεδόν όλες οι ηλικιωμένες γυναίκες που ερωτήθηκαν θα αντάλλασσαν σχεδόν ολόκληρο το προσδόκιμο ζωής τους για να αποφύγουν την κατάσταση εισαγωγής σε γηροκομείο, προτιμώντας 6 μήνες πλήρους υγείας από 10 χρόνια που απαιτούν εντατική βοήθεια σε μια μονάδα μακροχρόνιας περίθαλψης.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

- **ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ:**
- SERMs (ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ, ΒΑΖΕΔΟΞΙΦΑΙΝΗ)
- ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ (ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ, ΡΙΣΕΔΡΟΝΑΤΗ, ΙΜΠΑΝΔΡΟΝΑΤΗ, ΖΟΛΕΝΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ)
- DENOSUMAB
- **ΟΣΤΕΟΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ:**
- ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ

Osteoporosis Int
DOI 10.1007/s00198-012-2074-y
POSITION PAPER

European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women

J. A. Kanis · E. V. McCloskey · H. Johansson · C. Cooper · R. Rizzoli · J.-Y. Reginster ·
on behalf of the Scientific Advisory Board
of the European Society for Clinical and Economic
Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis
(ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors
of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

Received: 25 June 2012 / Accepted: 25 June 2012
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012

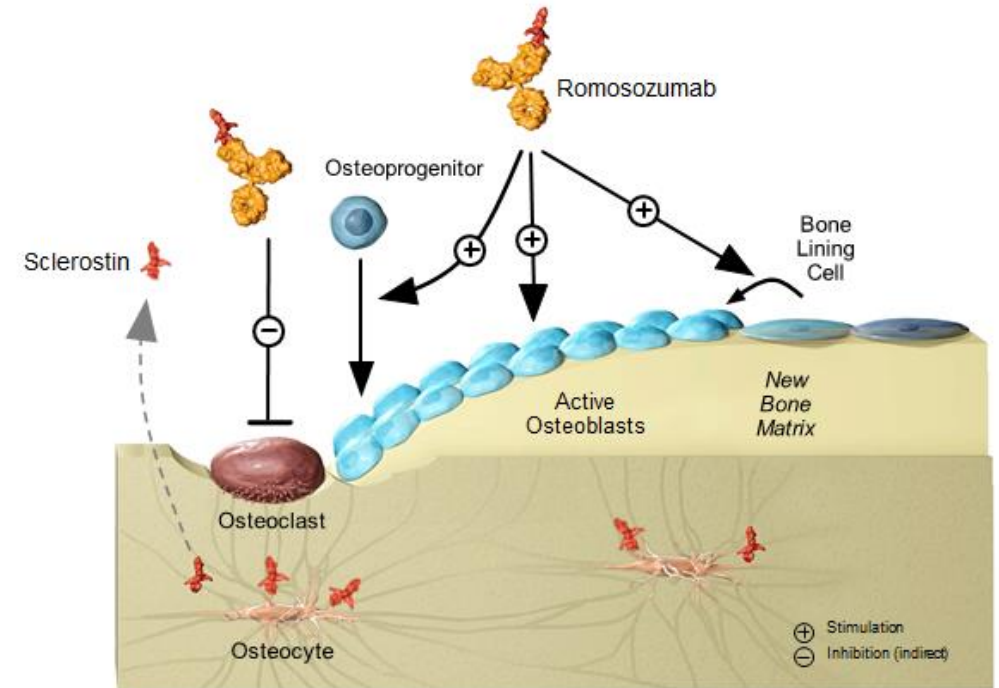
ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ

- Το μόνο οστεοπαραγωγικό φάρμακο που έχει λάβει ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης παγκοσμίως
- Θεραπεία για 2 έτη μόνο στη ζωή ενός ανθρώπου
- Χορήγηση με υποδόρια ένεση καθημερινά- λήψη ανεξάρτητη από Γαστρεντερικό

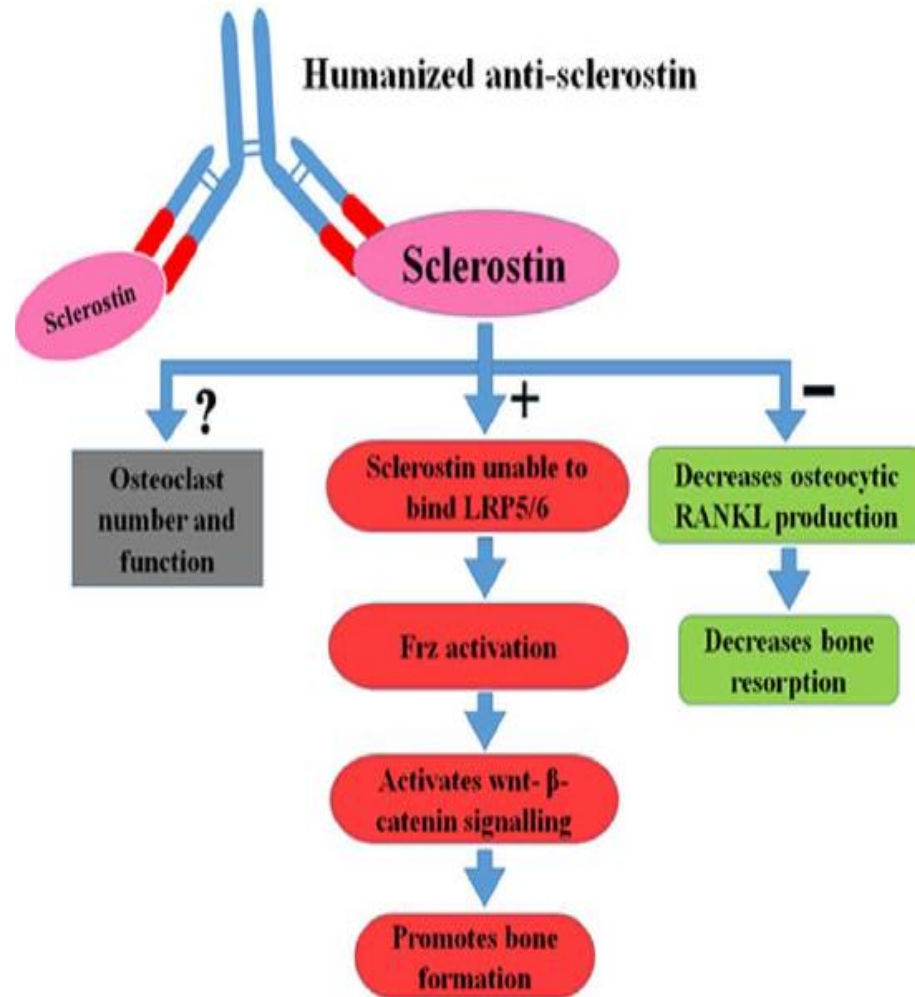
Romosozumab :
Μονοκλωνικό αντίσωμα,
αναστολέας της σκληροστίνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Το Romosozumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που δεσμεύει και αναστέλλει τη σκληροστίνη, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή οστίτη ιστού λόγω της ενεργοποίησης των επενδυματικών κυττάρων του φλοιού, αυξάνοντας την παραγωγή θεμέλιας ουσίας των οστών από οστεοβλάστες
- Επιπλέον, το romosozumab οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση των μεσολαβητών των οστεοκλαστών, μειώνοντας έτσι έμμεσα την απορρόφηση των οστών
- Μαζί, αυτή η διπλή επίδραση της αύξησης του σχηματισμού των οστών και της μείωσης της απορρόφησης των οστών οδηγεί σε αύξηση της οστικής μάζας, βελτιώσεις στη δομή και τη δύναμη των οστών

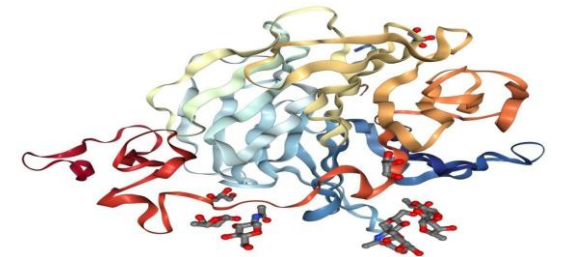


Romosozumab Exerts a Dual Effect on Bone, Increasing Bone Formation and Decreasing Bone Resorption



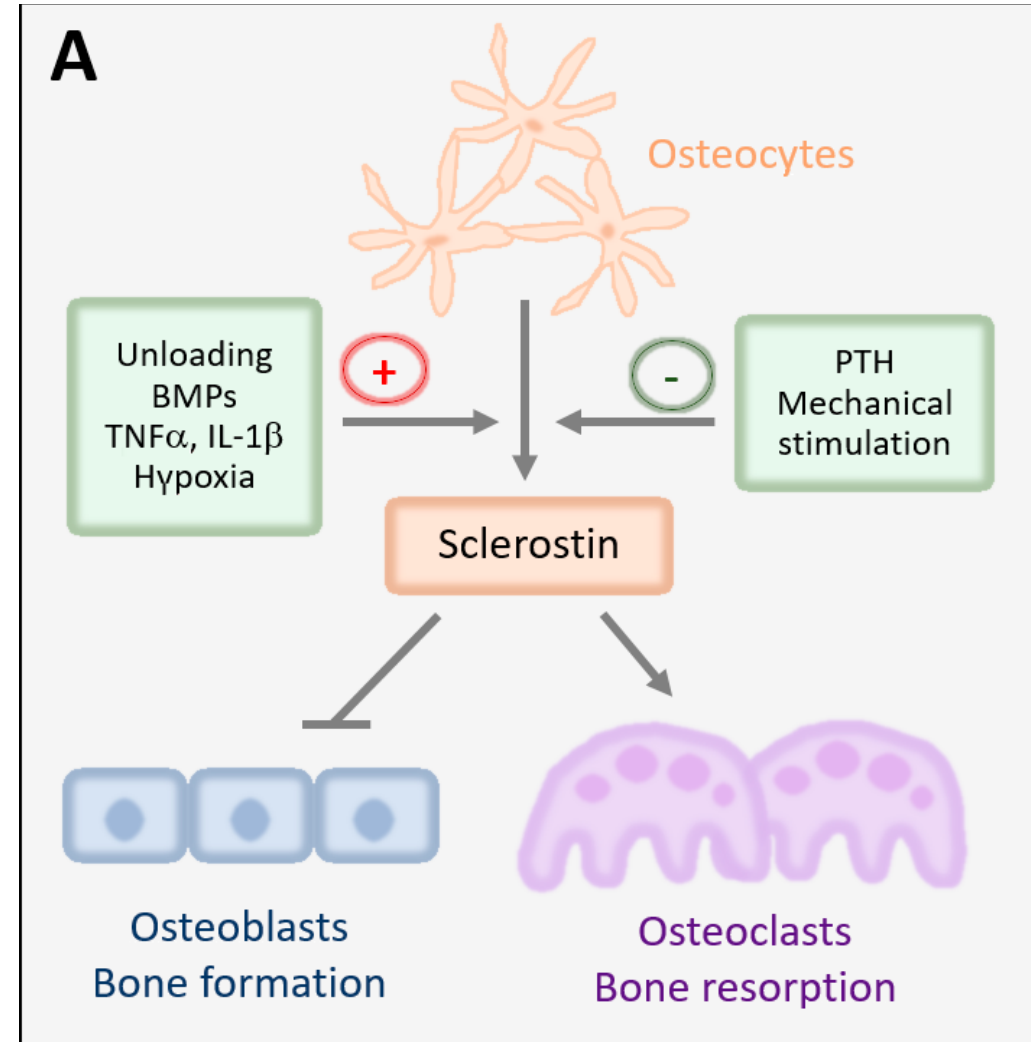
ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗ

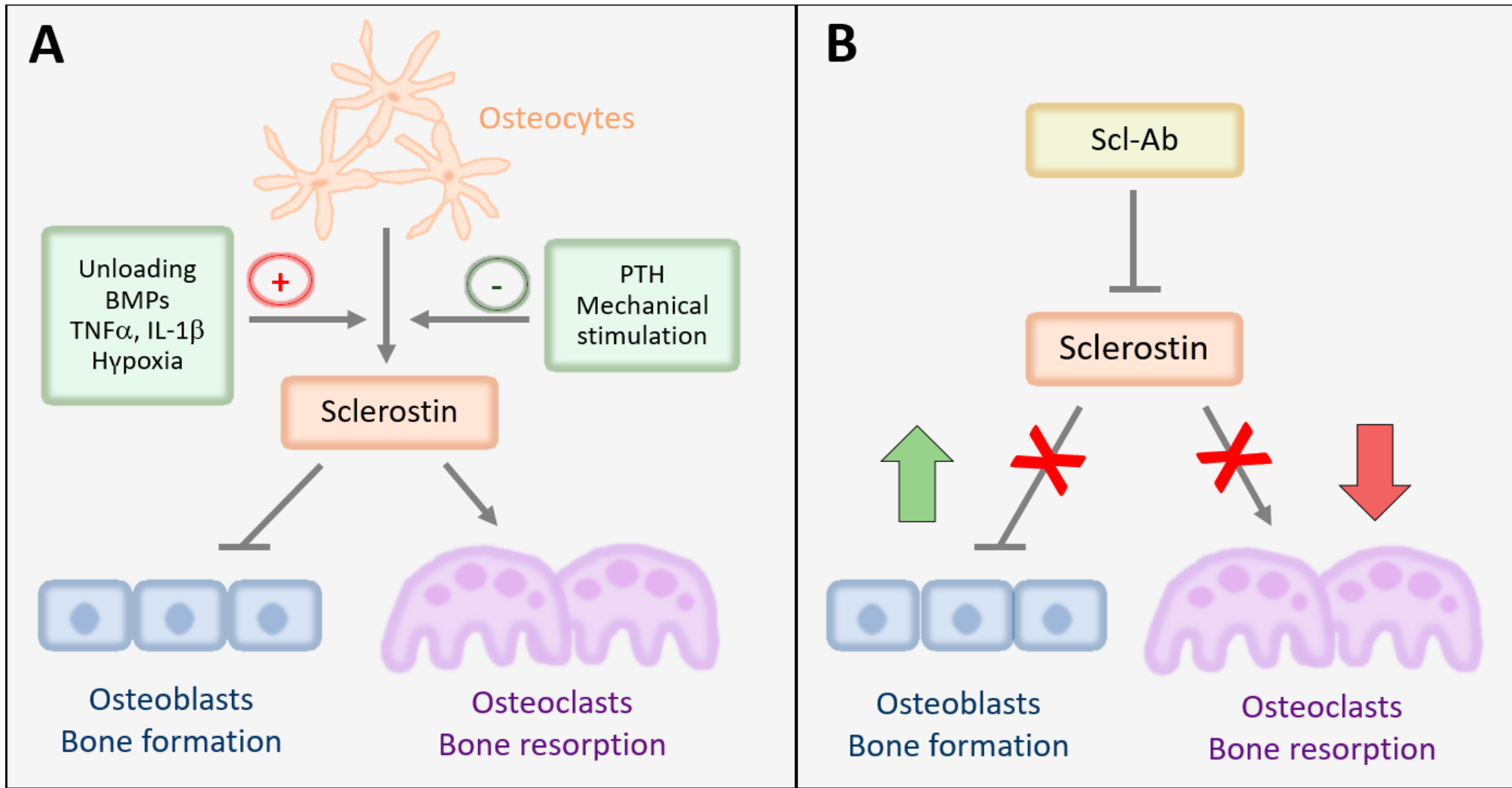
- Αποτελεί **γλυκοπρωτεΐνη** της οικογένειας **DAN**, (Differential screening – selected gene Aberrant in Neuroblastoma)
- Κωδικοποιείται από το γονίδιο **SOST** που **εδράζεται στο χρωμόσωμα 17q12-21**.
- **Η έκφραση του γονιδίου SOST** επηρεάζεται από τη δράση πολλών παραγόντων:
 - μηχανική φόρτιση,
 - ορμόνες του φύλου,
 - PTH,
 - κορτικοστεροειδή,
 - παθολογικές καταστάσεις των οστών, πχ κακοήθειες του οστίτη ιστού,
 - λήψη διφωσφονικών.
- Σε υγιή πληθυσμό παρατηρείται συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο.



ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗ

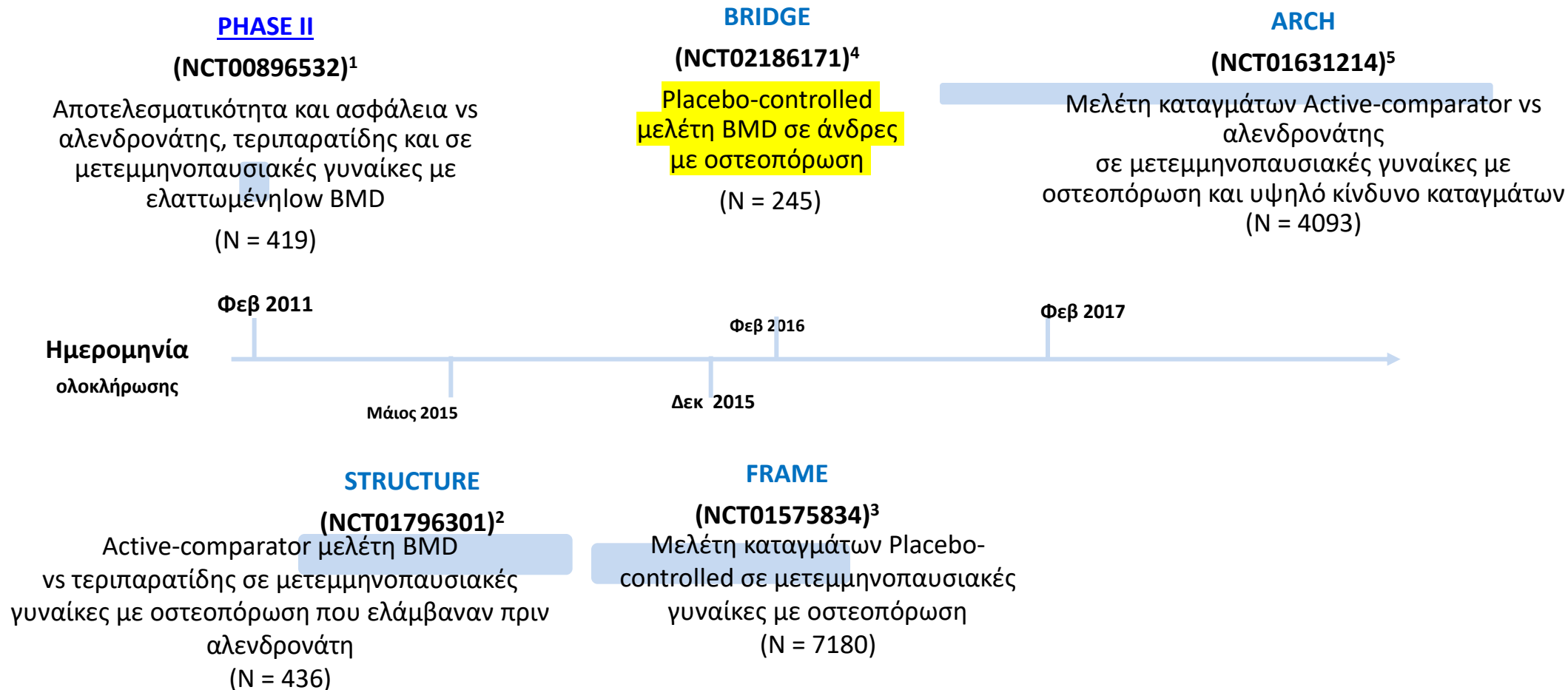
- Δρα ως ανταγωνιστής του κανονικού μονοπατιού Wnt/ β -catenin και συνεπώς αναστέλλει τον οστικό σχηματισμό.
- Σε επίπεδο **οστεοβλαστών**
 - αναστέλλει τη διαφοροποίηση,
 - προάγει την απόπτωση,
 - και προλαμβάνει την υπερβολική σύνθεση οστεοειδούς μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης.
- Σε επίπεδο **οστεοκλαστών**: ενεργοποιεί τη δραστηριότητα τους κυρίως μέσω διέγερσης της έκκρισης του παράγοντα RANKL.





Osteoporosis Treatment with Anti-Sclerostin Antibodies—Mechanisms of Action and Clinical Application Rauner, M.; Taipaleenmäki, H.; Tsourdi, E.; Winter, E.M. Osteoporosis Treatment with Anti-Sclerostin Antibodies—Mechanisms of Action and Clinical Application. J. Clin. Med. 2021,

Κλινικό πρόγραμμα Romosozumab



*Δεν συμπεριλαμβάνονται όλες οι κλινικές μελέτες του romosozumab.

BMD = bone mineral density.

1. McClung MR, et al. *N Engl J Med* 2014;370:412–20; 2. Langdahl BL, et al. *Lancet* 2017;390:1585–94; 3. Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43; 4. Lewiecki EM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3183–93; 5. Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

Phase III – STRUCTURE

romosozumab έναντι τεριπαρατίδης για 12 μήνες με προηγούμενη χρήση
ΔΦ(ΑΛΕΔΡΟΝΑΤΗΣ)

- STRUCTURE was an international Phase III, randomised, open-label, active-controlled study to assess the effect of treatment with romosozumab 210 mg QM vs teriparatide 20 µg QD for 12 months in 436 postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture previously transitioning from bisphosphonate therapy¹
- The primary endpoint was percentage change from baseline in areal BMD at the total hip through 12 months¹
- A post-hoc analysis assessed the relationship between P1NP and BMD in bisphosphonate-treated patients who subsequently received romosozumab or teriparatide²

BMD = bone mineral density; P1NP = pro-collagen type 1 N propeptide; QD = daily; QM = monthly.

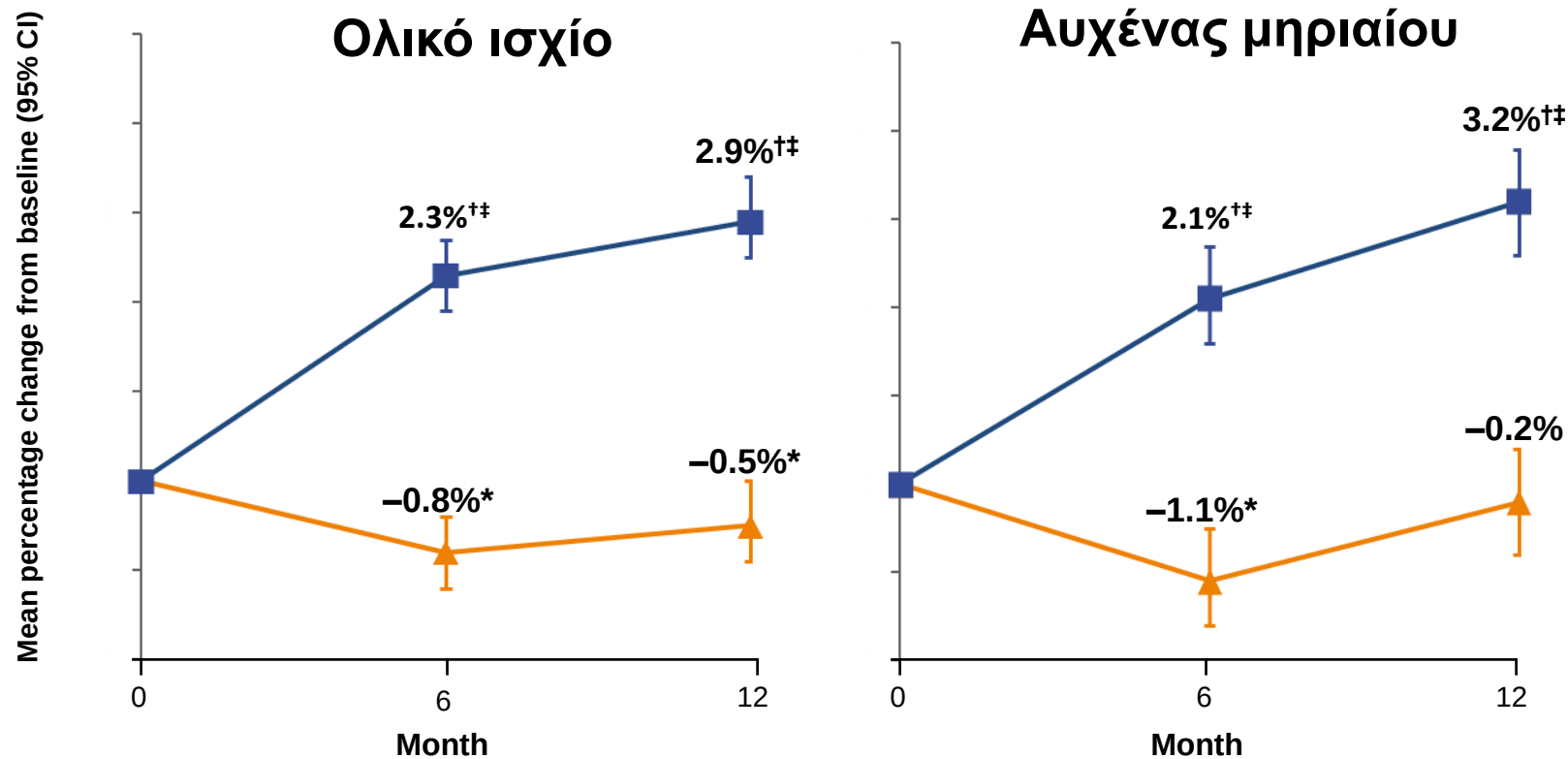
1. Langdahl BL, *et al. Lancet* 2017;390:1585–94; 2. Takada J, *et al. J Bone Miner Metab* 2019; doi: 10.1007/s00774-019-01057-1. [Epub ahead of print].

STRUCTURE

μεταβολές BMD ολικού ισχίου και αυχένα μηριαίου μετά
τεριπαρατίδη ή romosozumab

★ Teriparatide (n = 209)

■ Romosozumab (n = 206)



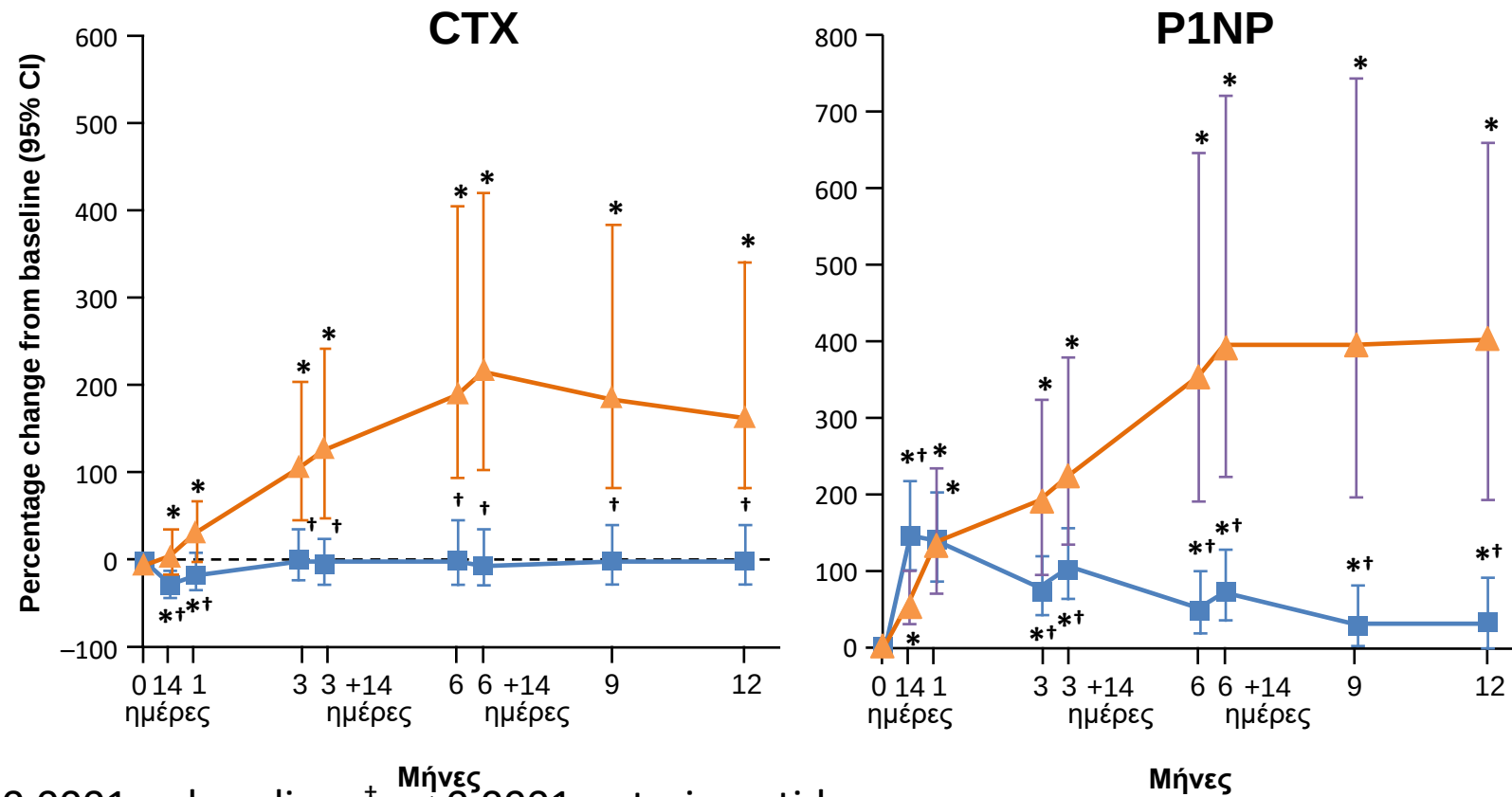
*p < 0.05 versus baseline. †p < 0.0001 versus baseline. ‡p < 0.0001 versus teriparatide.

Adapted from: Langdahl BL, *et al. Lancet* 2017;390:1585–94.

STRUCTURE

ποσοστιαία μεταβολή δεικτών P1NP και CTX σε 12 μήνες

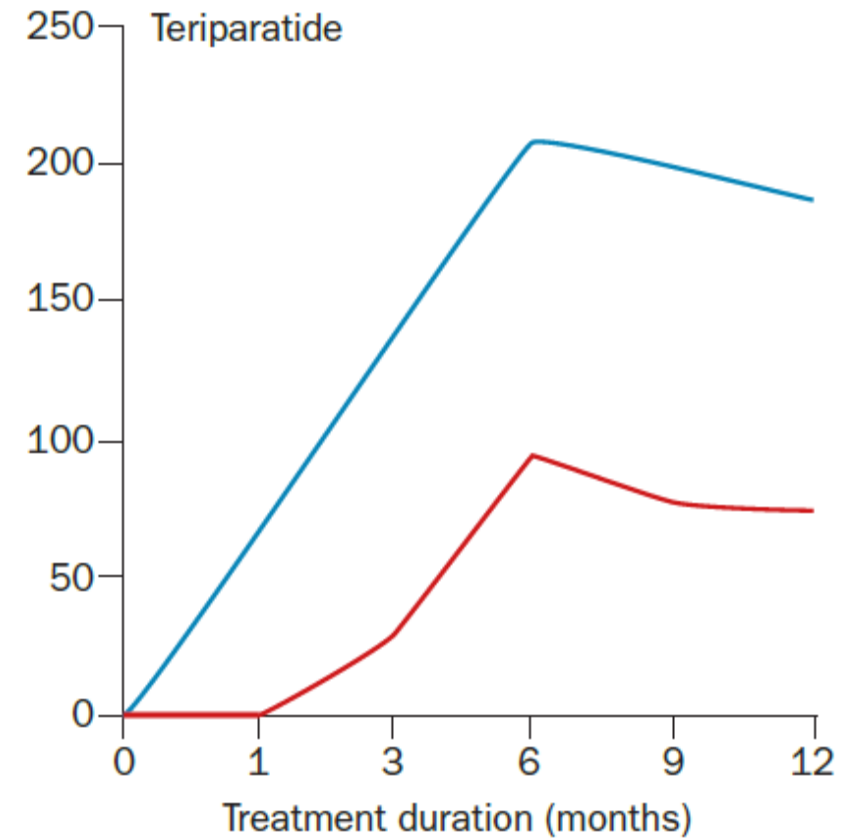
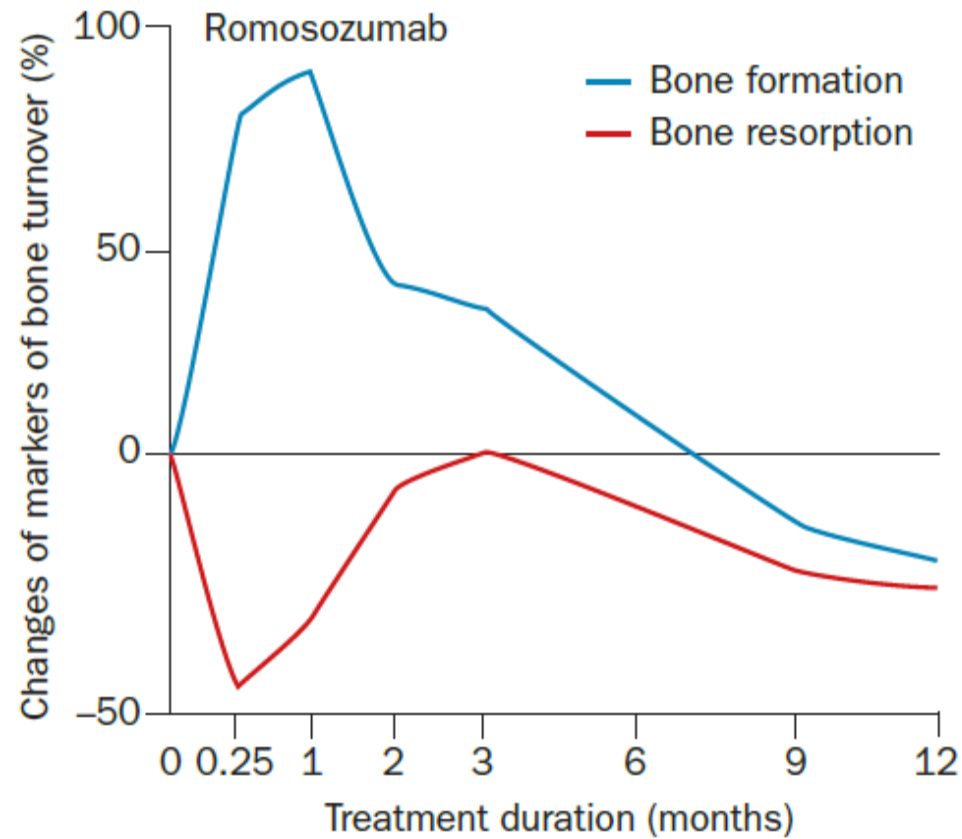
—▲— Teriparatide (n = 213) —■— Romosozumab (n = 215)



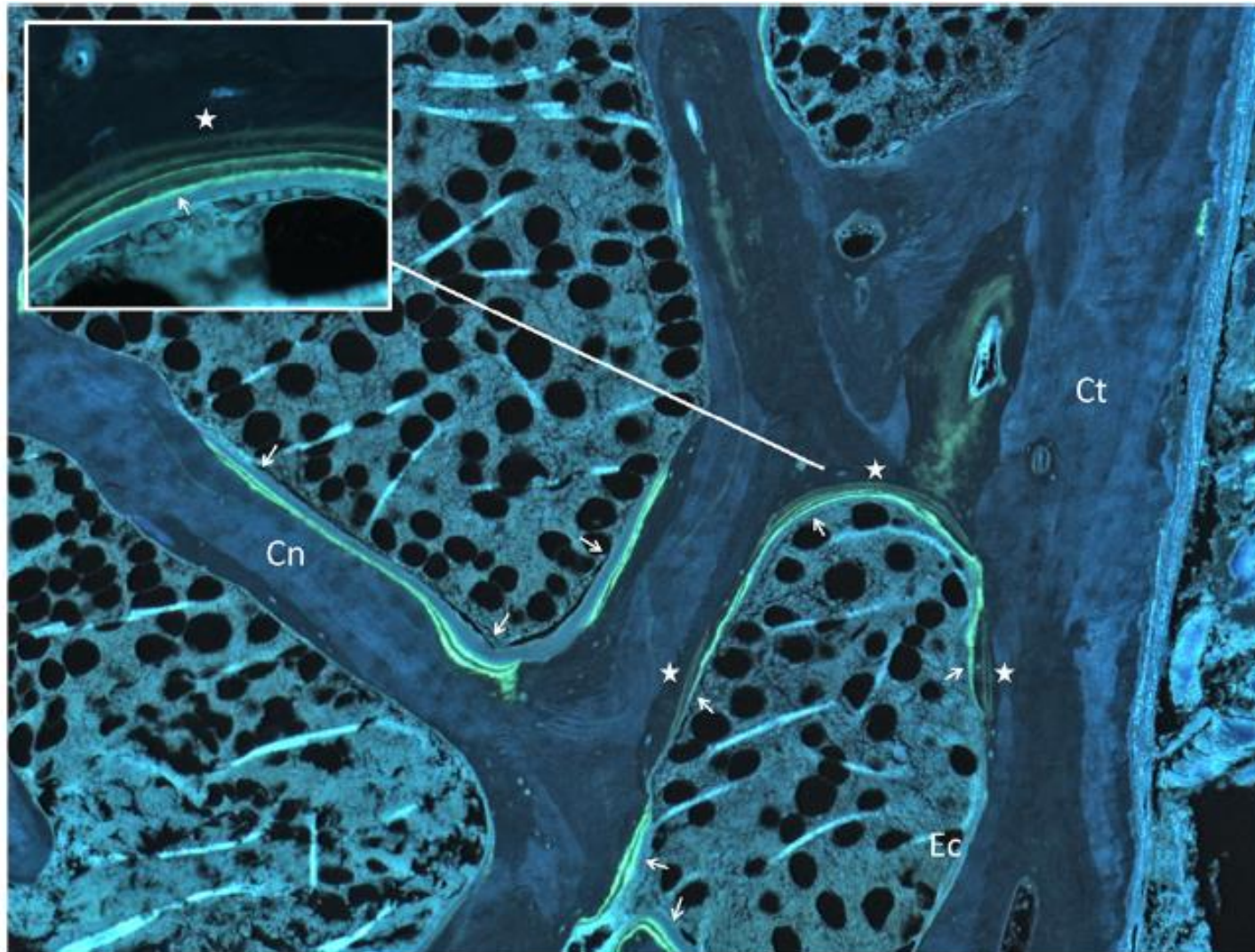
*p < 0.0001 vs baseline. †p < 0.0001 vs teriparatide.

Adapted from: Langdahl BL, *et al. Lancet* 2017;390:1585–94.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ



Αποτελέσματα της χρήσης romososumab BMD ΣΕ 2 μήνες



STRUCTURE: Subject Incidence of Adverse Events Through 12 Months

	Teriparatide (n = 214)	Romosozumab (n = 218)
All adverse events	148 (69%)	164 (75%)
Serious adverse events	23 (11%)	17 (8%)
Adverse events		
Arthralgia*	13 (6%)	22 (10%)
Hypercalcaemia*	22 (10%)	2 (<1%)
Hypocalcaemia†	0	3 (1%)
Injection-site reaction‡	6 (3%)	17 (8%)
Nasopharyngitis*	22 (10%)	28 (13%)
Leading to discontinuation of investigational product§	12 (6%)	6 (3%)
Death¶	1 (< 1%)	1 (<1%)

Data are number of patients (%). Denominator is number of patients who received at least one dose of investigational product.

*Events reported as 10% or higher in either treatment group. †Includes events reported as hypocalcaemia and decreased blood calcium concentration.

‡Reported as different types of injection-site reactions with the most frequent as injection-site pain in the romosozumab group. §Adverse events leading to study discontinuation in each treatment group were single event types with no particular pattern. ¶There were two deaths during the trial, unrelated to investigational product; one participant with leukaemia in the romosozumab group had a haemorrhage and one participant in the teriparatide group had a gastrointestinal haemorrhage.

Adapted from: Langdahl BL, et al. *Lancet* 2017;390:1585–94.

Phase III – FRAME
*Romosozumab vs placebo ΣΕ ΜΕΤΕΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ*

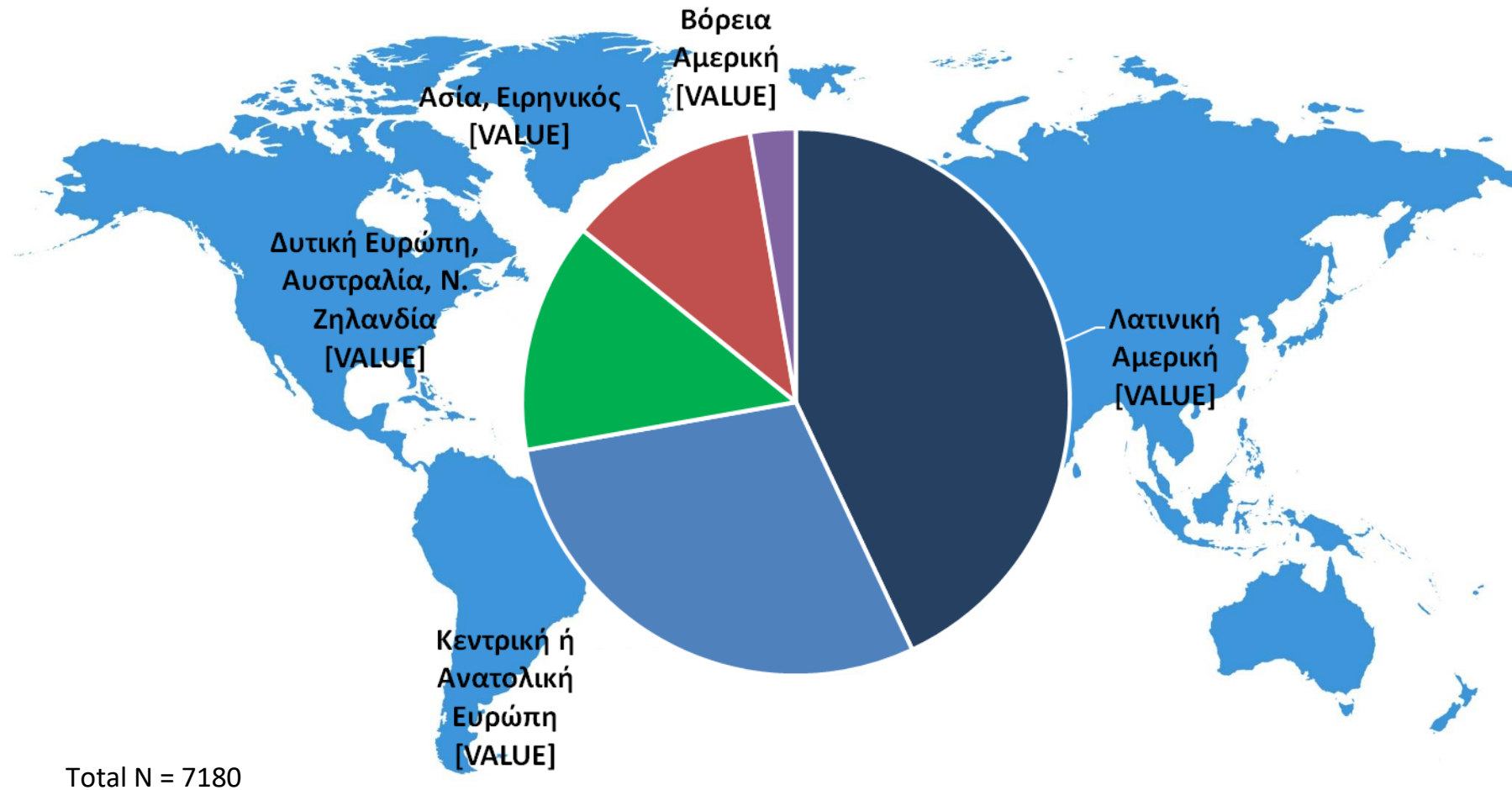
FRActure Study in Postmenopausal WoMen with OstEoporosis (FRAME)

F Cosman, DB Crittenden, JD Adachi, N Binkley, E Czerwinski, S Ferrari, LC Hofbauer, E Lau, EM Lewiecki, A Miyauchi, CAF Zerbini, CE Milmont, L Chen, J Maddox, PD Meisner, C Libanati, A Grauer

N Engl J Med 2016;375:1532–43.

FRAME

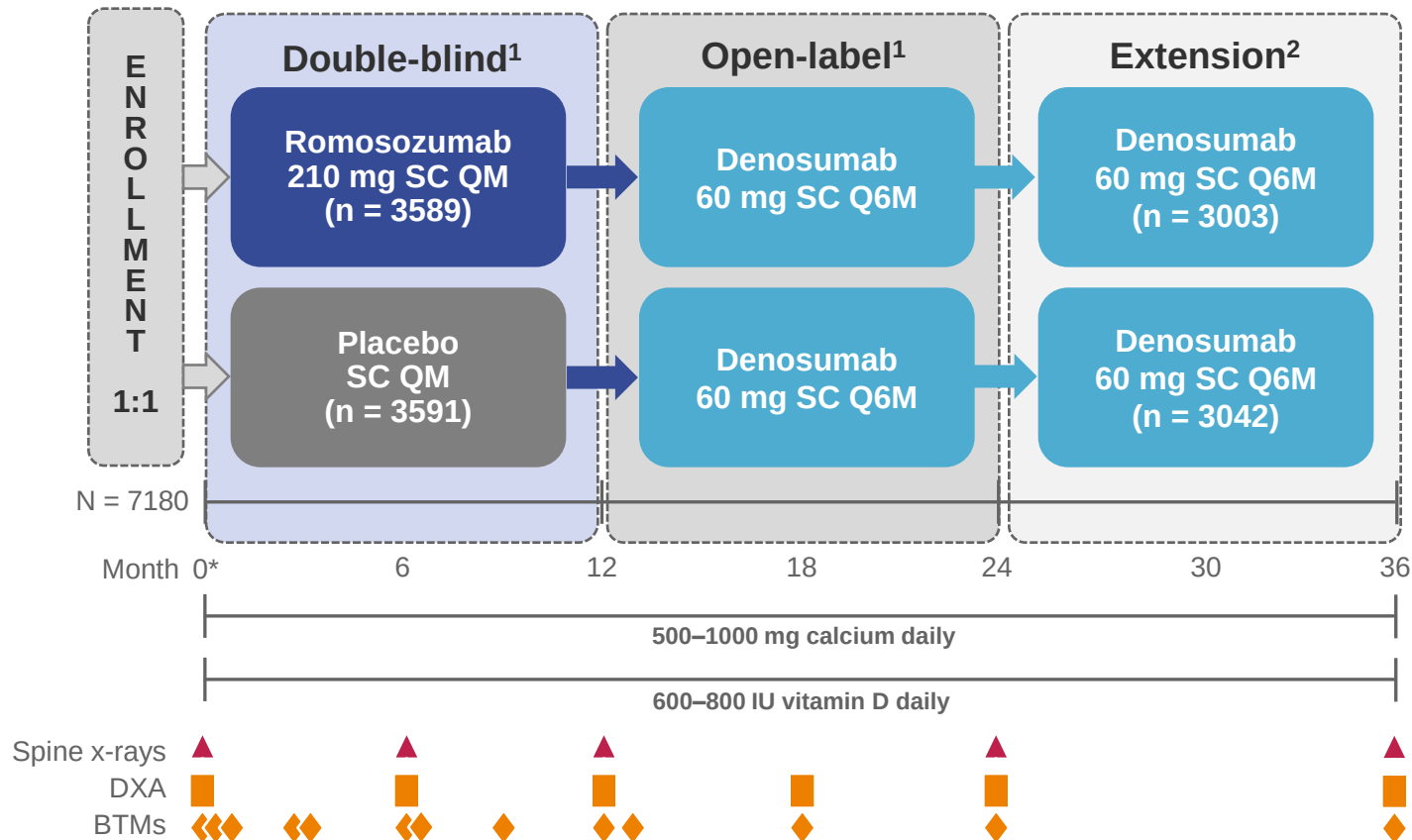
Συμμετοχή ανά γεωγραφική περιοχή



Adapted from: Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

FRAME Phase III Study Design

FRActure study in postmenopausal wo**M**en with ost**E**oporosis



Inclusion¹

- Postmenopausal women age 55–90 years
- BMD T-score –2.5 to –3.5 at TH or FN

Exclusion¹

- BMD T-score <–3.5 at TH or FN
- History of hip fracture, or any severe or >2 moderate VFx
- Recent OP therapy (washout period varied by agent)

Co-primary endpoints¹

- Subject incidence of new VFx through 12 and 24 months

*A loading dose of 50,000–60,000 IU vitamin D was given to subjects with a baseline serum 25(OH) vitamin D level of ≤40 ng/mL. BMD = bone mineral density; BTM = bone turnover markers; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; FN = femoral neck; IU = international unit; OP = osteoporosis; QM = monthly; Q6M = every 6 months; TH = total hip; VFx = vertebral fracture.

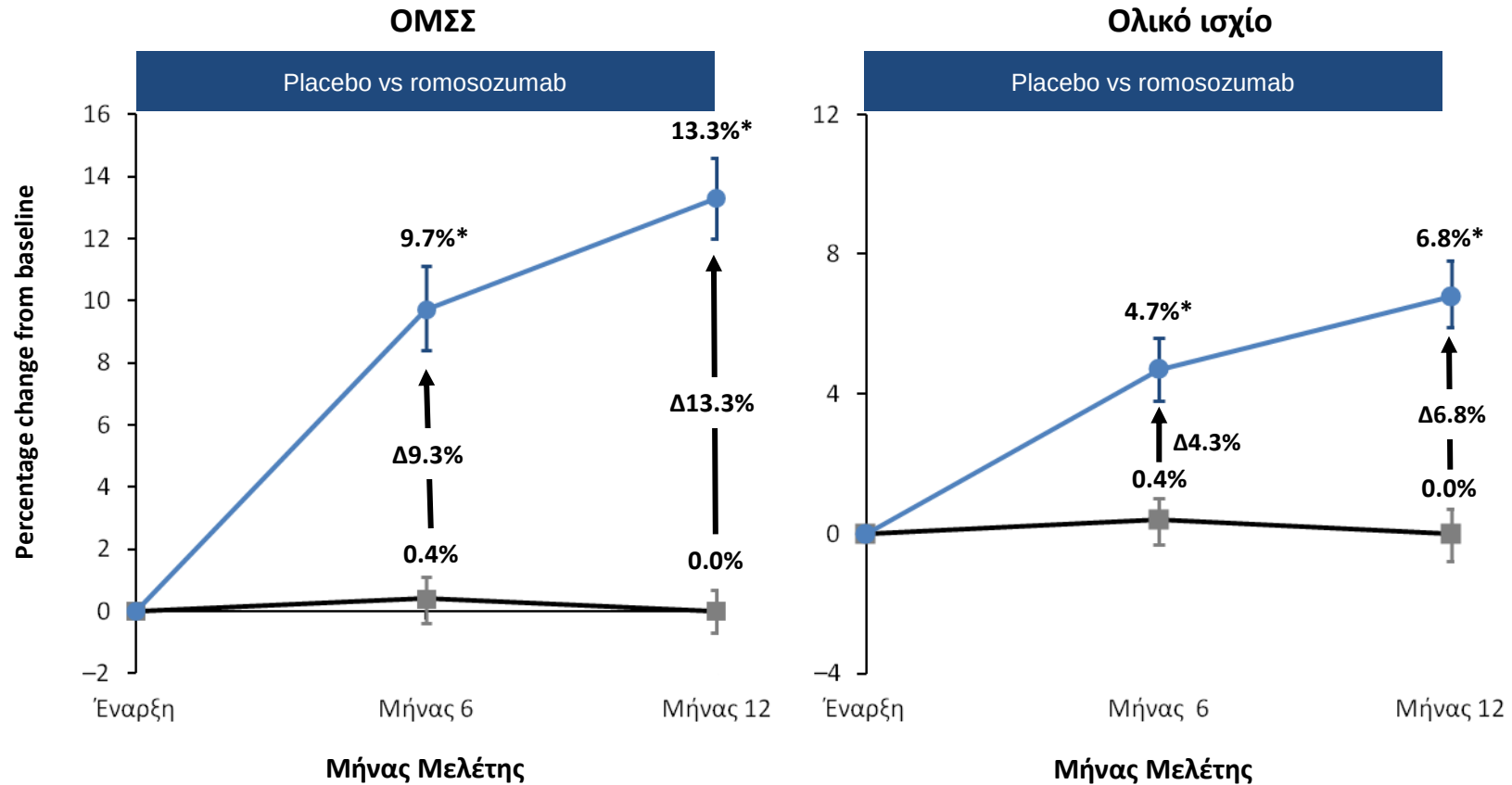
Adapted from: 1. Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43 and 2. Lewiecki EM, et al. *J Bone Miner Res* 2019;34:419–28, Supplementary Material.

FRAME

BMD ΟΜΣΣ και ολικού ισχίου στους 12 μήνες

— Placebo (n = 61) — Romosozumab (n = 65)

— Placebo (n = 62) — Romosozumab (n = 66)

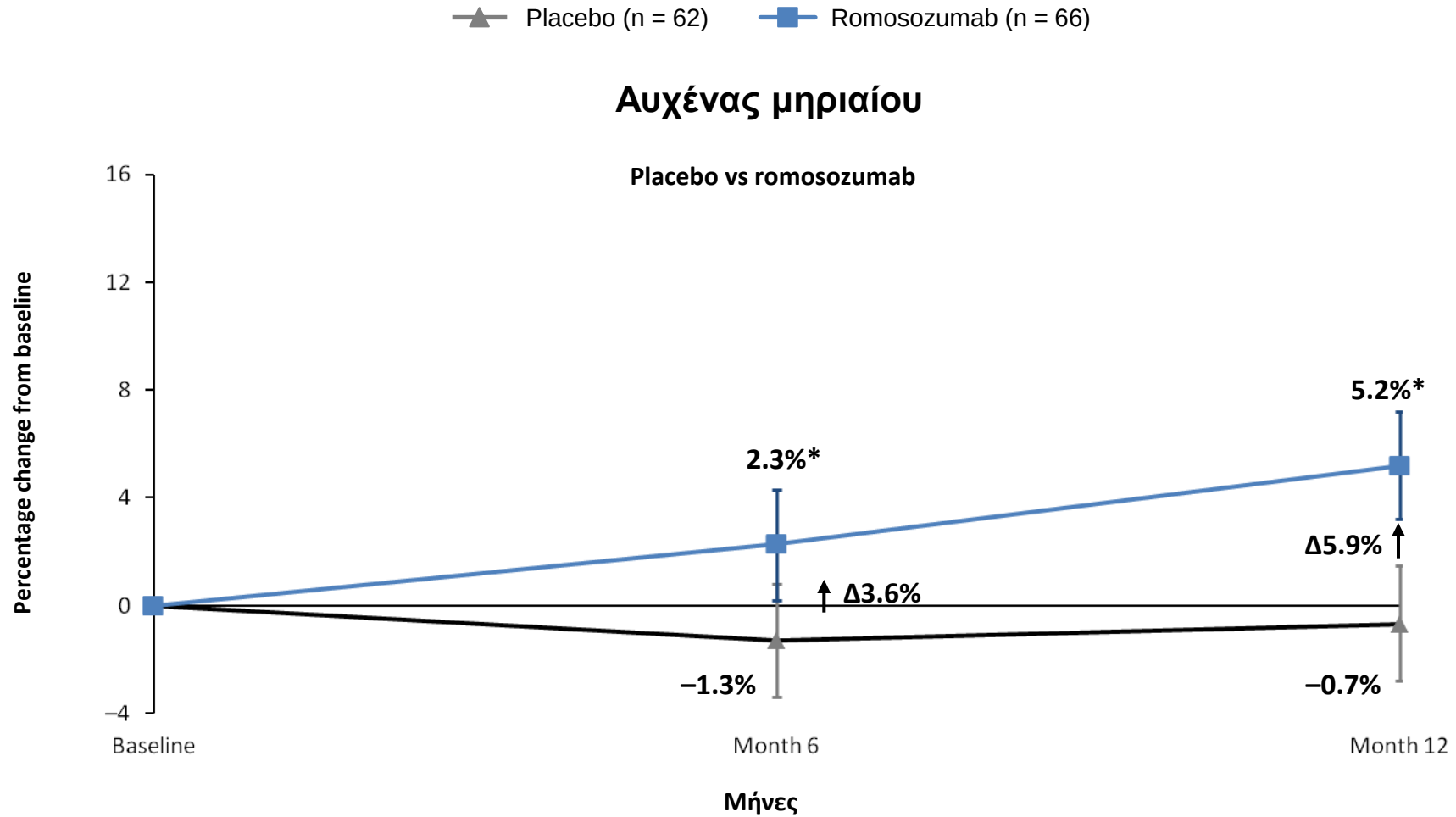


*p < 0.001 versus placebo.

Adapted from: Cosman F, *et al. N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

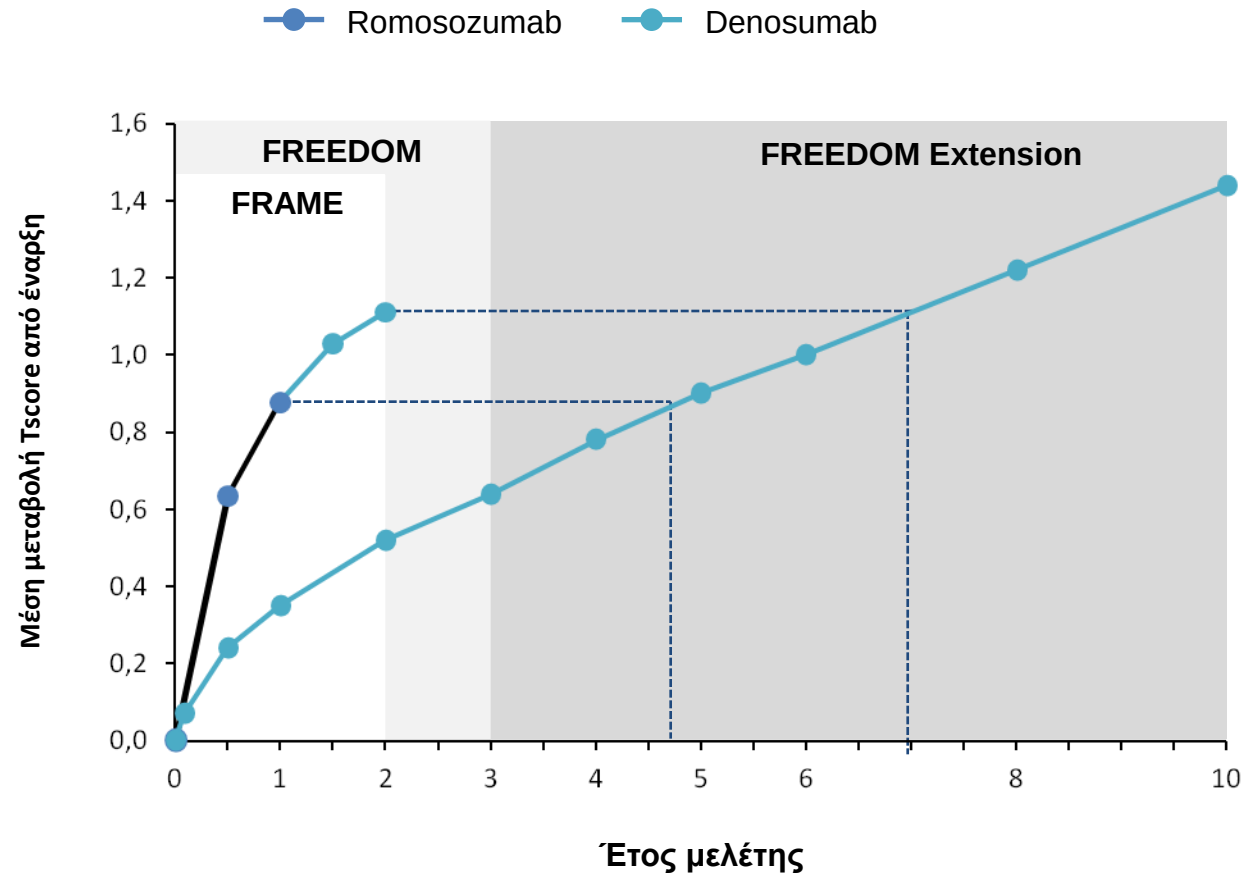
FRAME

BMD αυχένα μηριαίου στους 12 μήνες



Data are least square means (95% CI) adjusted for relevant baseline covariates.* $p < 0.001$ versus placebo.
BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; Δ = difference. Adapted from:
Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

Αύξηση T-score στην ΟΜΣΣ στην FRAME σε σχέση με τη FREEDOM και την επέκτασή της

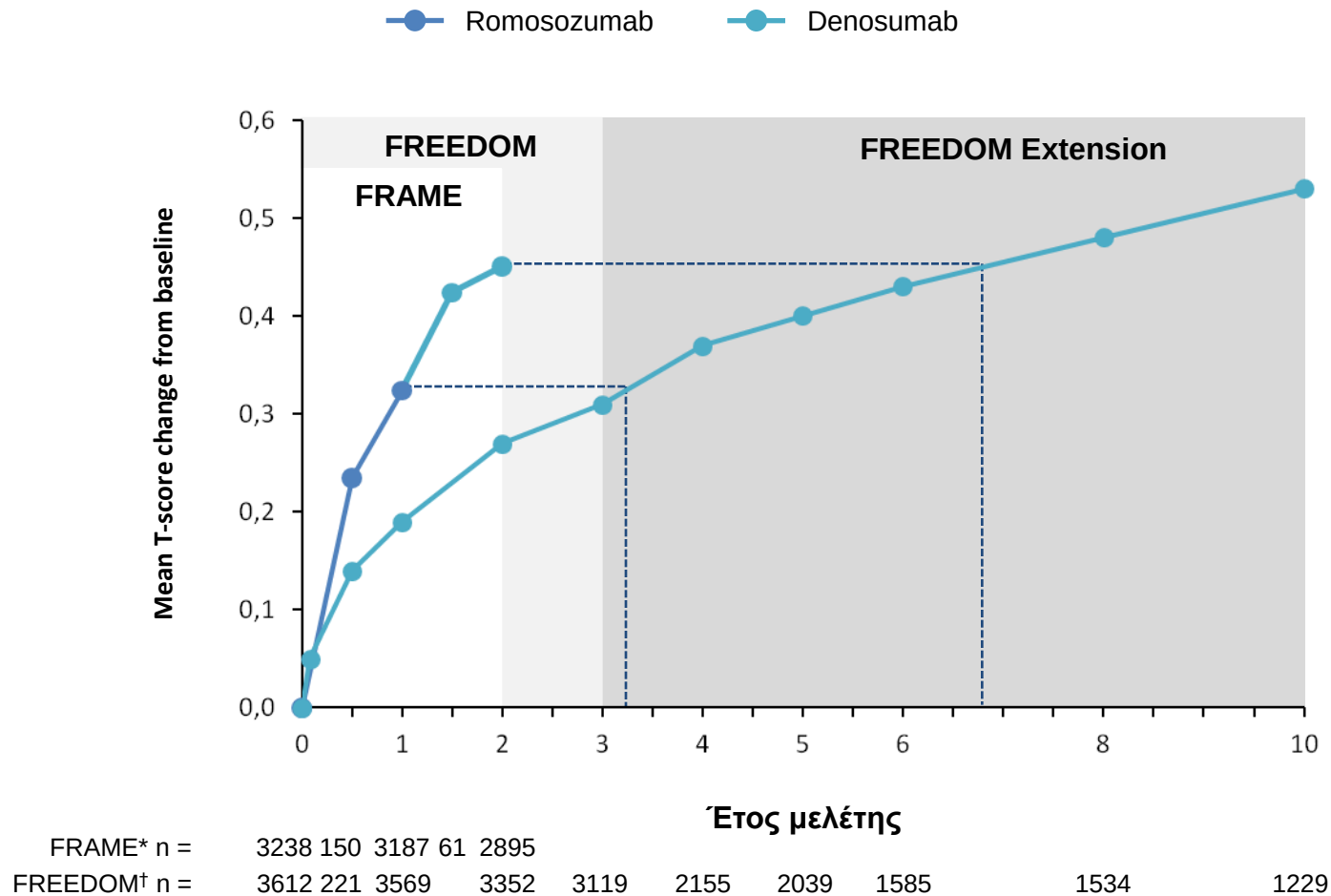


FRAME* n =	3170	150	3141	59	2855						
FREEDOM† n =	3261	222	212	206	3158	2166	2059	1605		1565	1263

*

Adapted from: Cosman F, *et al. J Bone Miner Res* 2018;33:1219–26.

Αύξηση T-score στο ολικό ισχίο στην FRAME σε σχέση με τη FREEDOM και την επέκτασή της



*BMD was measured more frequently (months 6 and 18) in a subset of patients from FRAME who participated in a DXA substudy; additionally, BMD was measured at Month 6 in women from Argentina.

†BMD was measured more frequently in a subset of patients from FREEDOM who participated in a DXA substudy.

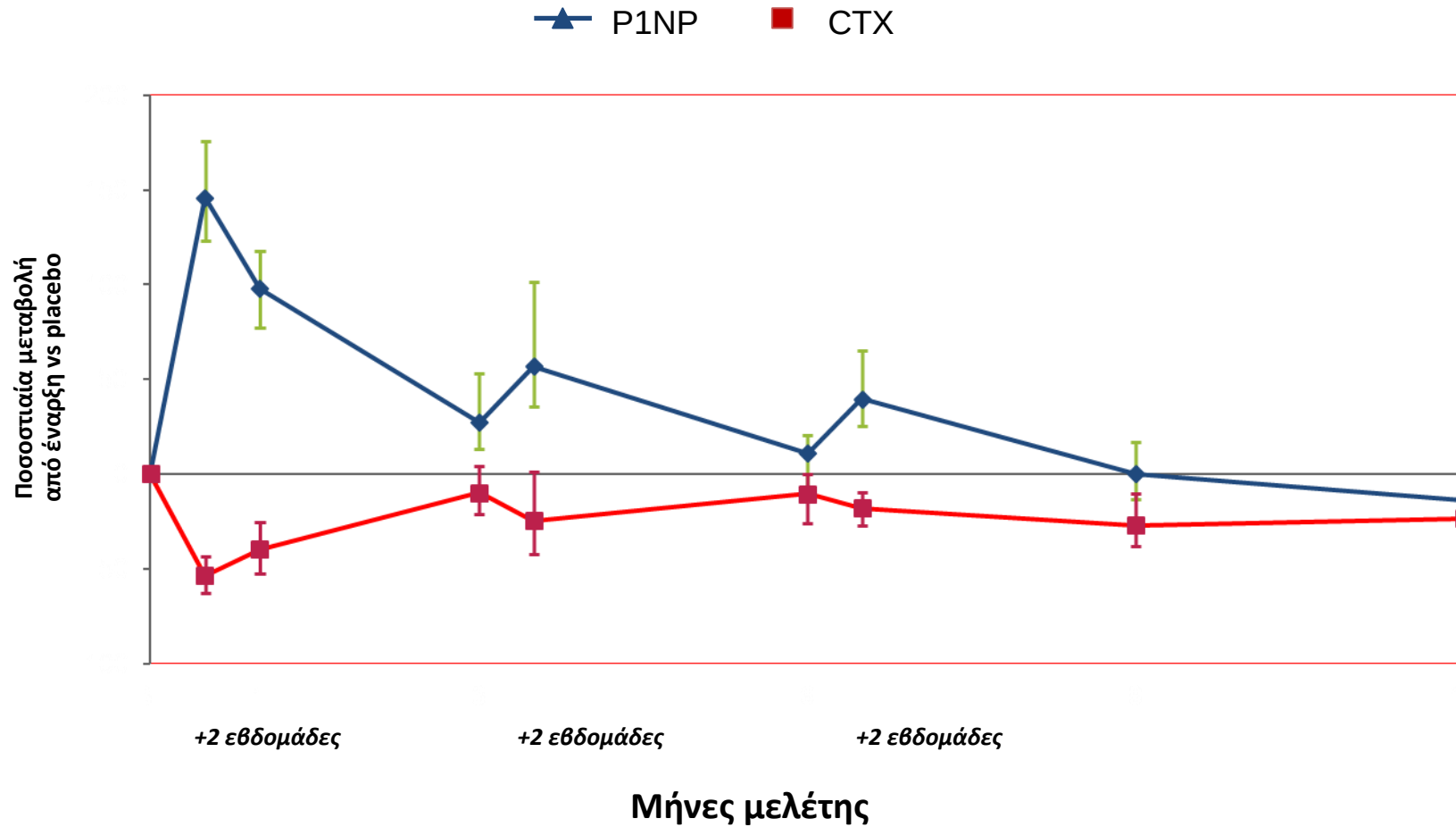
n = number of patients with a baseline and at least one post-baseline DXA BMD measurement; n = number of patients with evaluable data at the time point of interest.

BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry.

Adapted from: Cosman F, et al. *J Bone Miner Res* 2018;33:1219–26.

FRAME

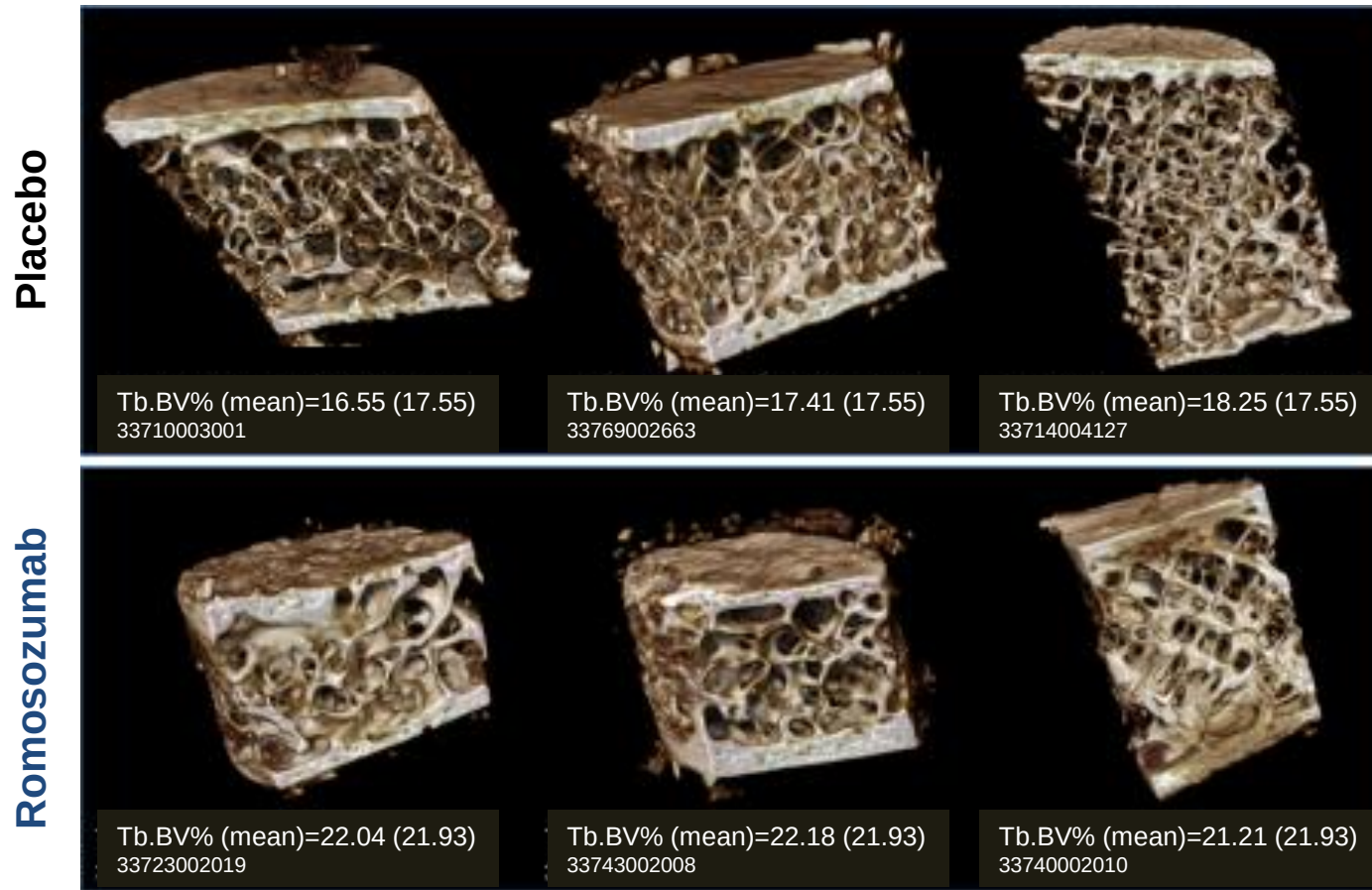
Ποσοστιαία μεταβολή δεικτών romosozumab vs. placebo



P1NP, romosozumab n = 62, placebo n = 62; CTX, romosozumab n = 61, placebo n = 62. Data presented as bootstrapped median treatment difference and 95% CI.

FRAME

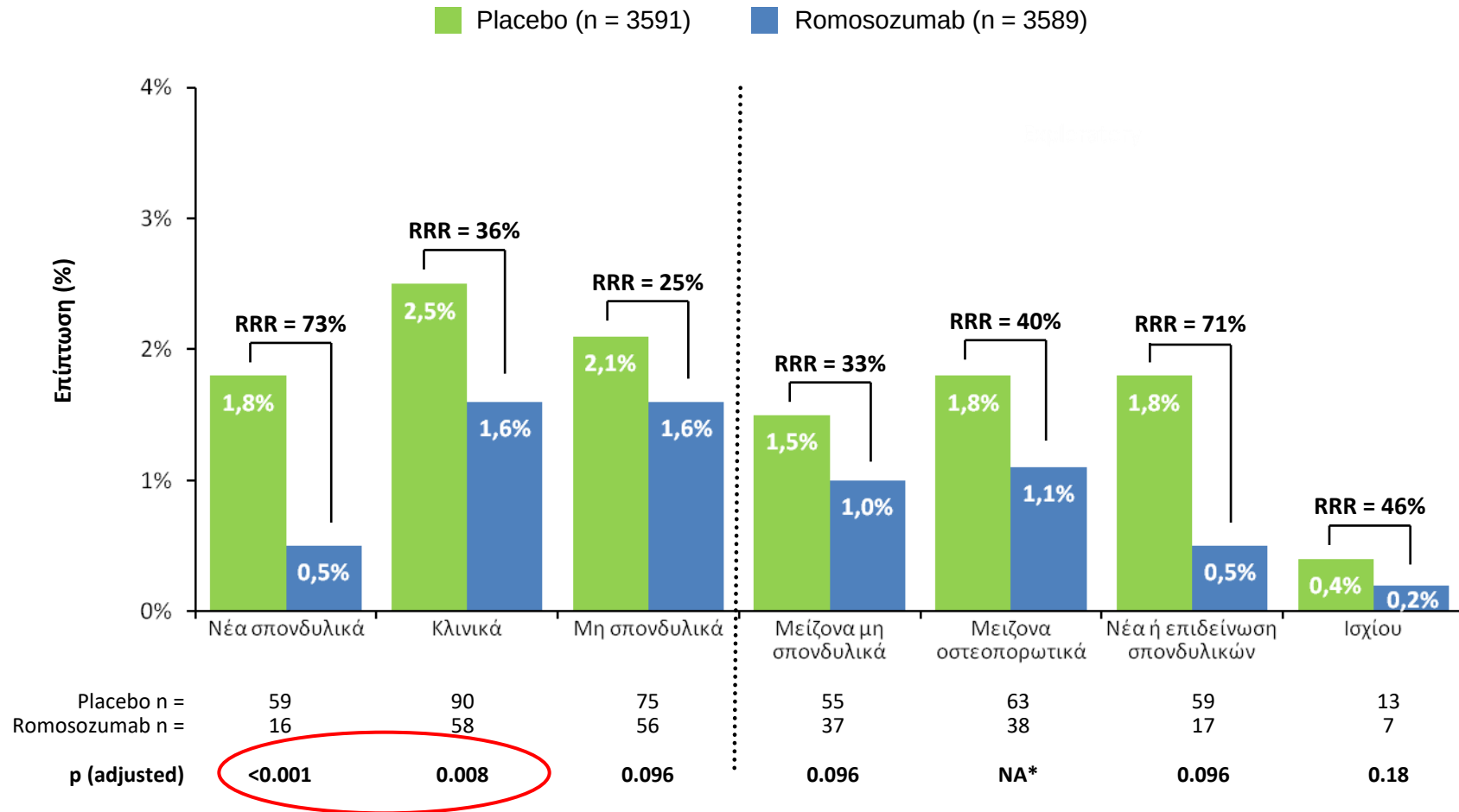
μεταβολή οστικής μάζας και μικροαρχιτεκτονικής σε μCT στους 12 μήνες



1. Chavassieux P, *et al.* *J Bone Miner Res* 2019;34:1597–608; 2. Roux J-P, *et al.* Poster presented at ASBMR 2017, 8–11 Nov, Denver, Colorado US. (#MO0664)

FRAME

καταληκτικά σημεία καταγμάτων - 12 μήνες



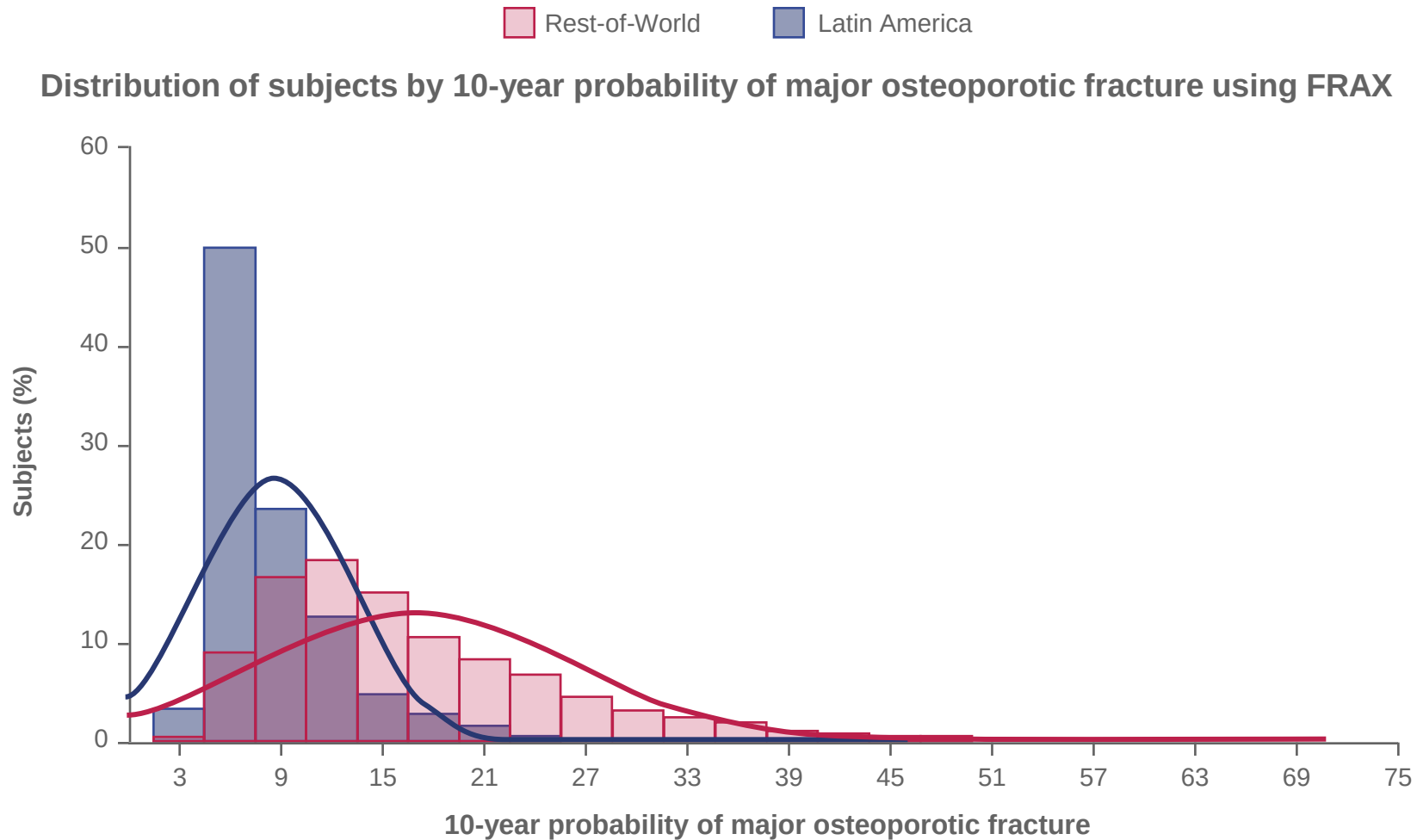
Adapted from: Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

Blame the Latinos.....

12 μήνες, all				
	Romo	Placebo	p	RRR
Σπονδυλικά	0,5%	1,8%	<0,001	73%
Μη σπονδυλικά	1,6%	2,1%	NS	25%
Ισχίο	0,2%	0,4%	NS	56

12 μήνες: Latin America (40%) Vs All others (60%)					
	Romo	Placebo	p	HR	FRAX
Μη σπονδυλικά Latin America	1,5%	1,2%	NS	↑25%	8,7%
Μη σπονδυλικά All others	1,6%	2,7%	0,04	↓42%	17%

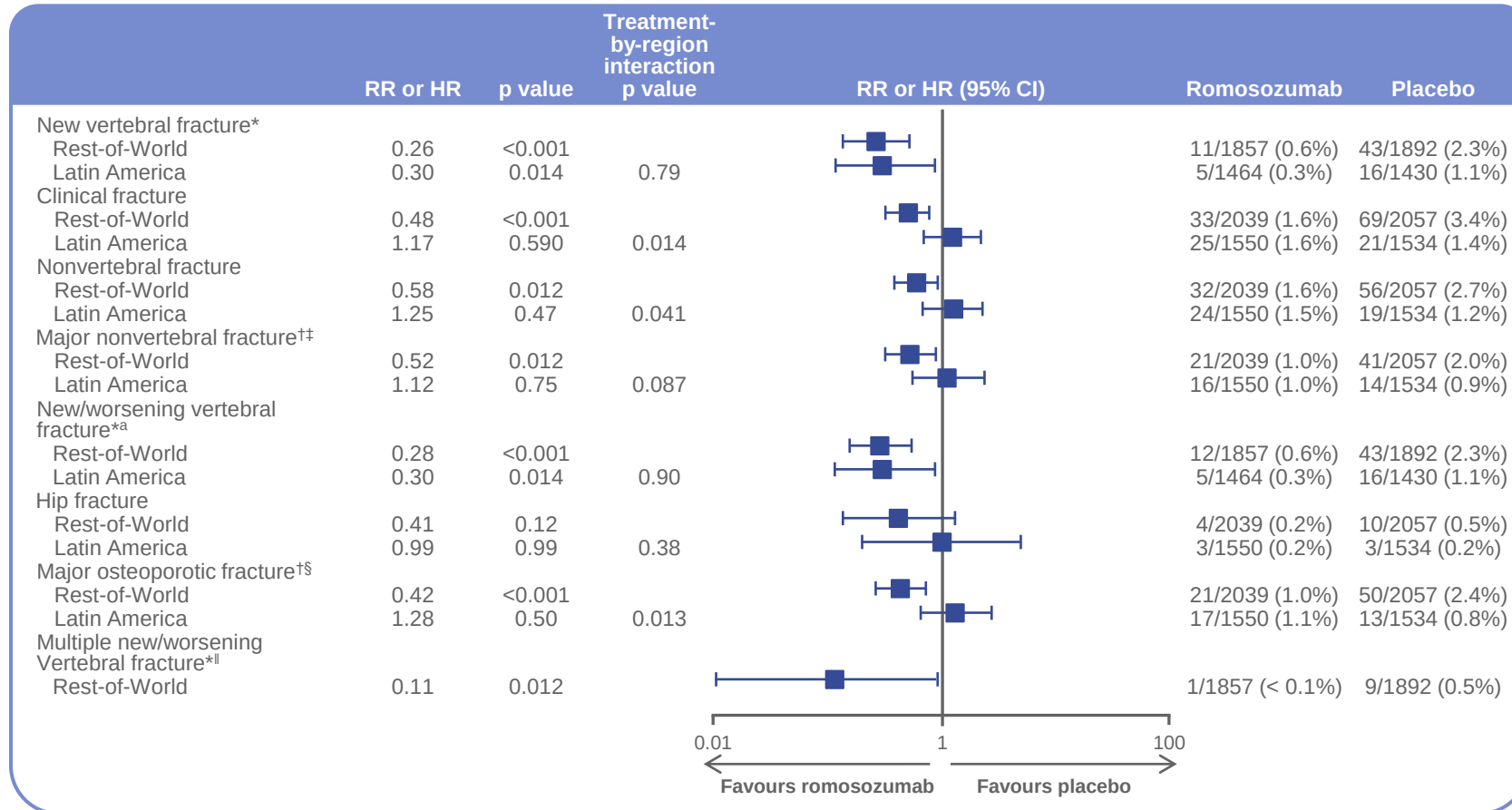
FRAME: Latin American Subjects Generally had Low Fracture Risk and a Narrow Range of Baseline FRAX Scores



Country-specific FRAX models were used to calculate 10-year probability of fracture risk with the exception of the Dominican Republic and Latvia, where the models from Colombia and Estonia were used.

Adapted from: Cosman F, et al. *J Bone Miner Res* 2018;33:1407–16.

FRAME: Effect of 12 Months of Romosozumab Treatment on Fracture in Rest-of-World Versus Latin America

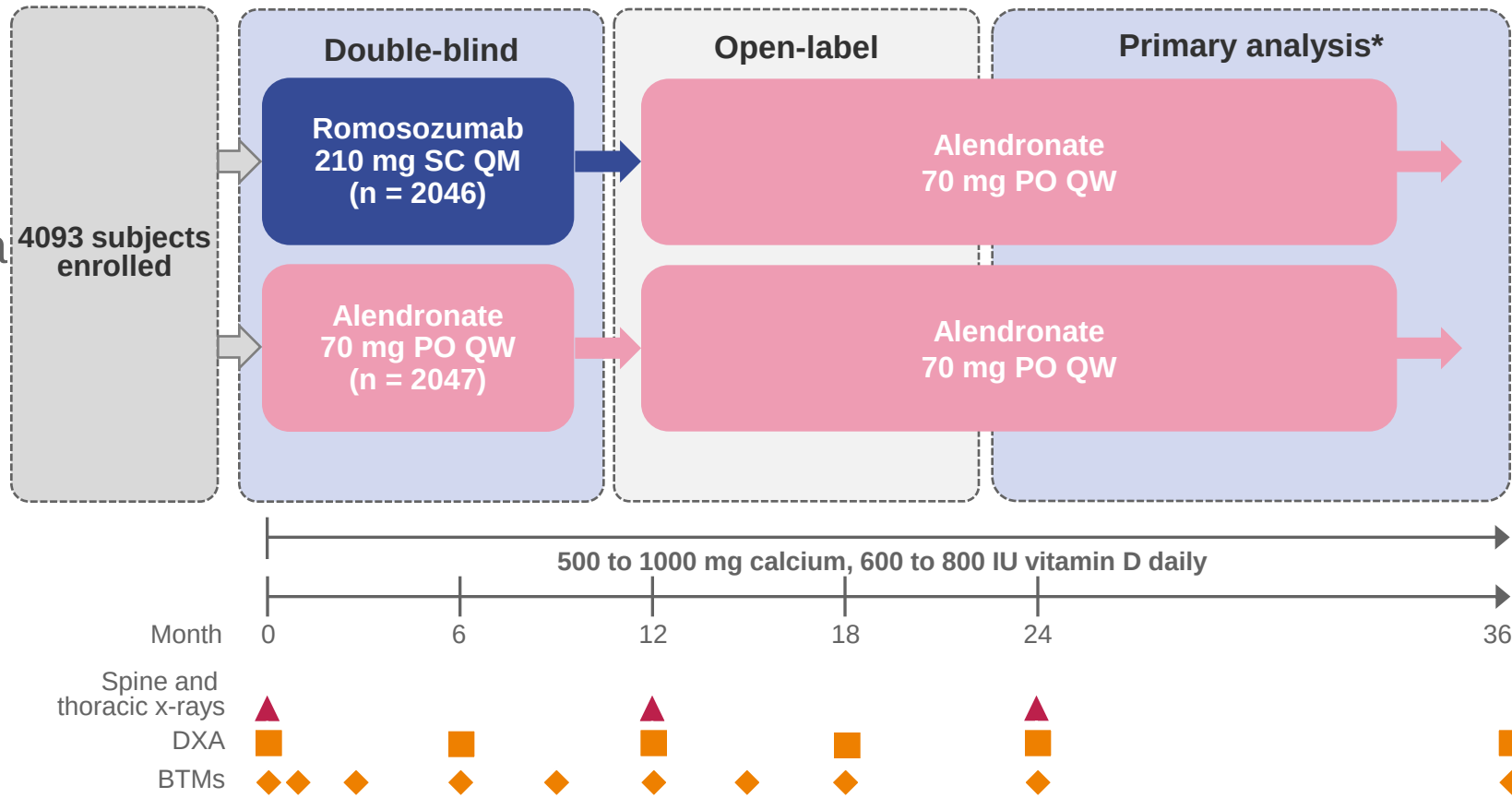


*Risk ratio was based on Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p values were based on a logistic regression model, adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. †HR and p values were based on a Cox proportional hazards model, adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. ‡Major nonvertebral fracture included fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm and hip. §Major osteoporotic fracture included clinical vertebral fractures and fractures of the hip, forearm and humerus, regardless of trauma severity. ||No events were observed in Latin America through 12 months of the study.
 Latin America: Colombia, Brazil, Argentina, Dominican Republic, Mexico. Rest-of-World: Central/Eastern Europe, Western Europe and Australia/New Zealand, Asia Pacific, North America. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; RR = risk ratio.
 Adapted from: Cosman F, et al. *J Bone Miner Res* 2018;33:1407–16.

ARCH Phase III Study Design

Μελέτη καταγμάτων rom vs αλενδρονάτης
σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και υψηλό κίνδυνο
καταγμάτων (N = 4093)

Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture

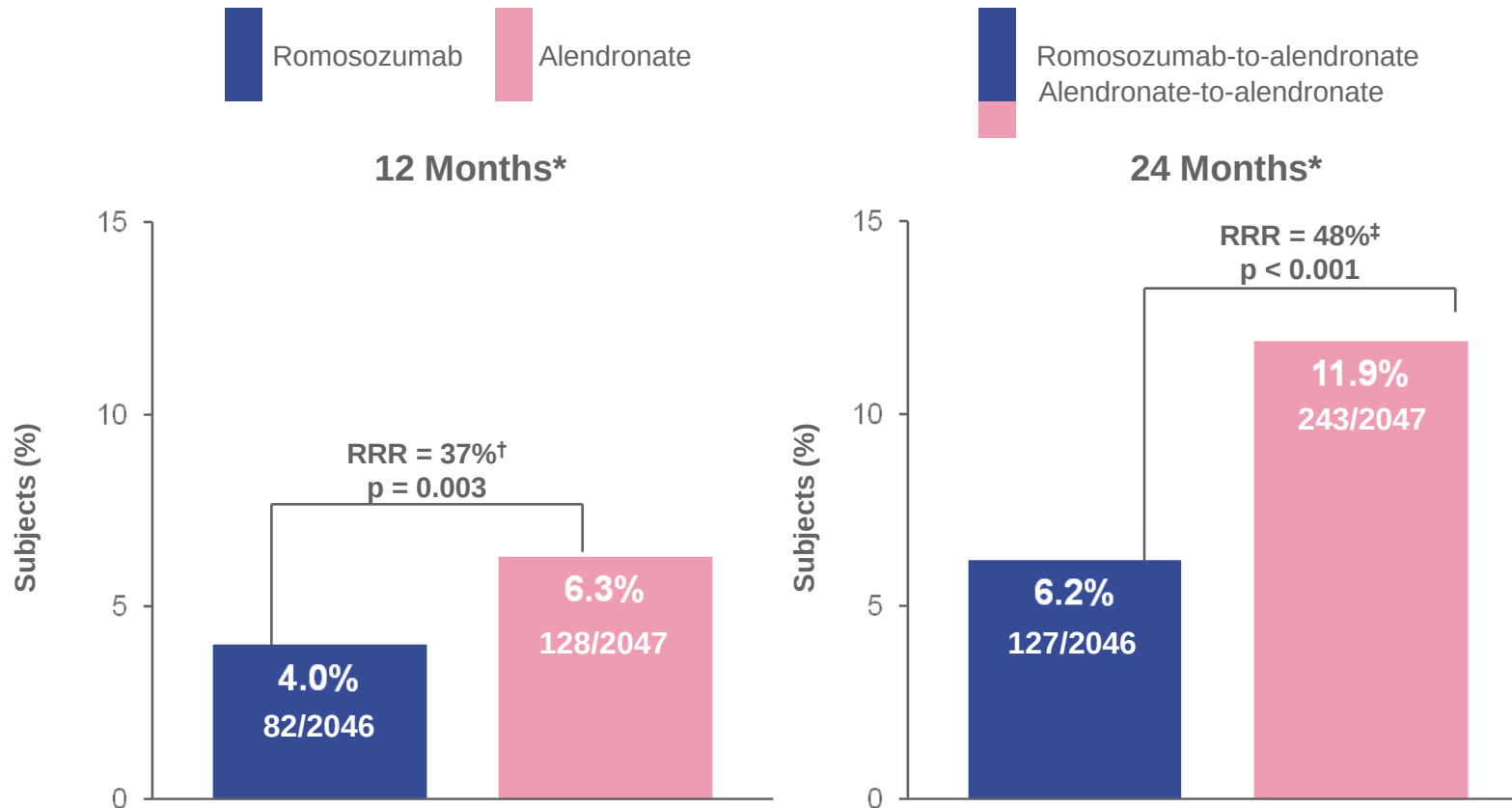


*Median time on study at primary analysis was 33 months (IQR: 27–40).

BTM = bone turnover marker; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; IQR = interquartile range; IU = international unit; PO = orally; QM = monthly; QW = weekly; SC = subcutaneous.

Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

ARCH: Incidence of New Vertebral Fracture Through Month 24



n/N1 = number of subjects with fractures/number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures.

*Missing fracture status was imputed by multiple imputation for patients without observed fracture at an earlier time point. n and % are based on the average across five imputed datasets.

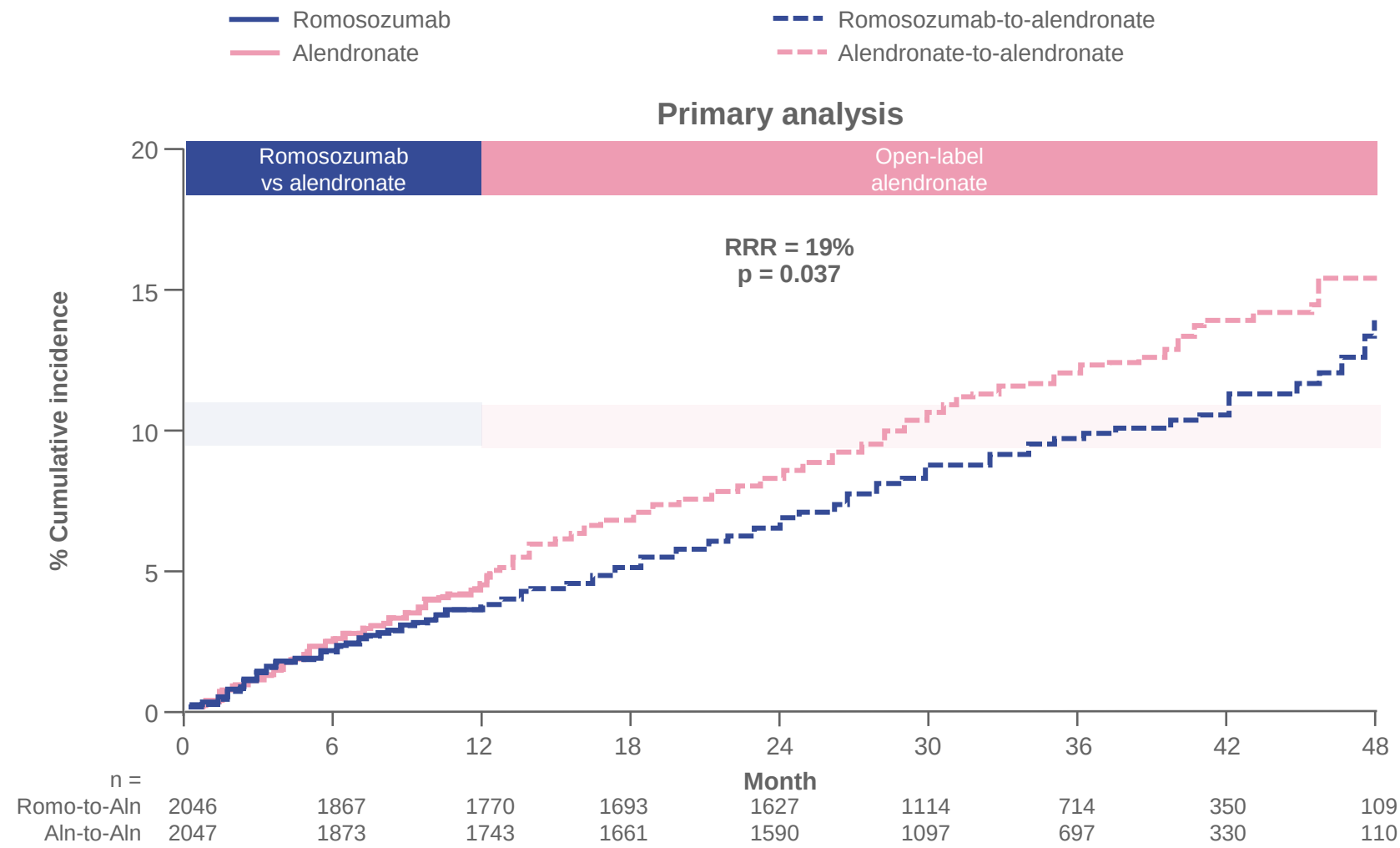
†RRR at 12 months by LOCF: 36% (nominal p = 0.008): Romosozumab: 3.2% (55/1696) vs alendronate: 5.0% (85/1703).

‡RRR at 24 months by LOCF: 50% (nominal p < 0.001): Romosozumab-to-alendronate: 4.1% (74/1825) vs alendronate-to-alendronate: 8.0% (147/1843).

LOCF = last observation carried forward; RRR = relative risk reduction.

Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

ARCH: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

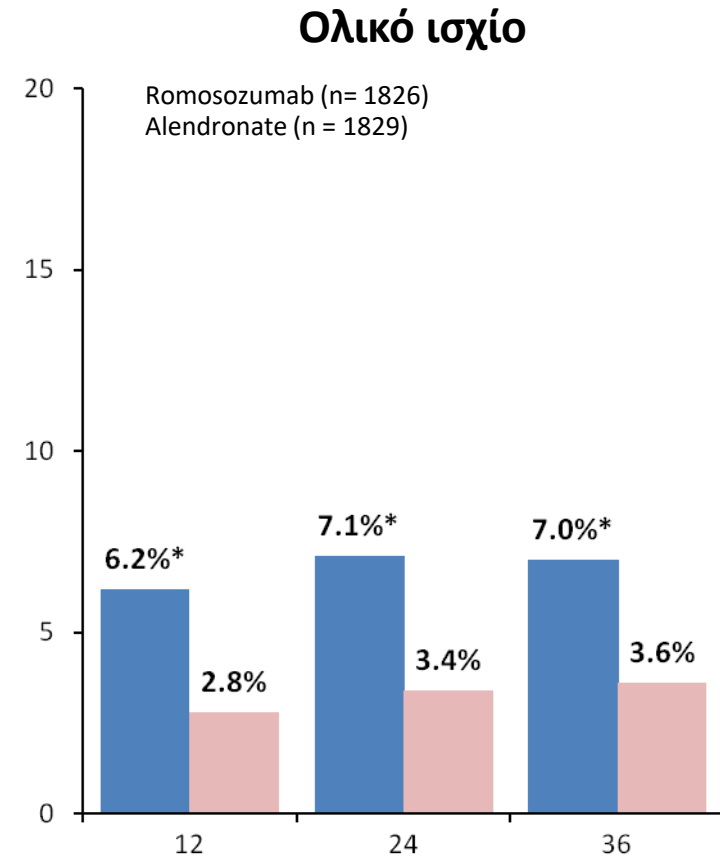
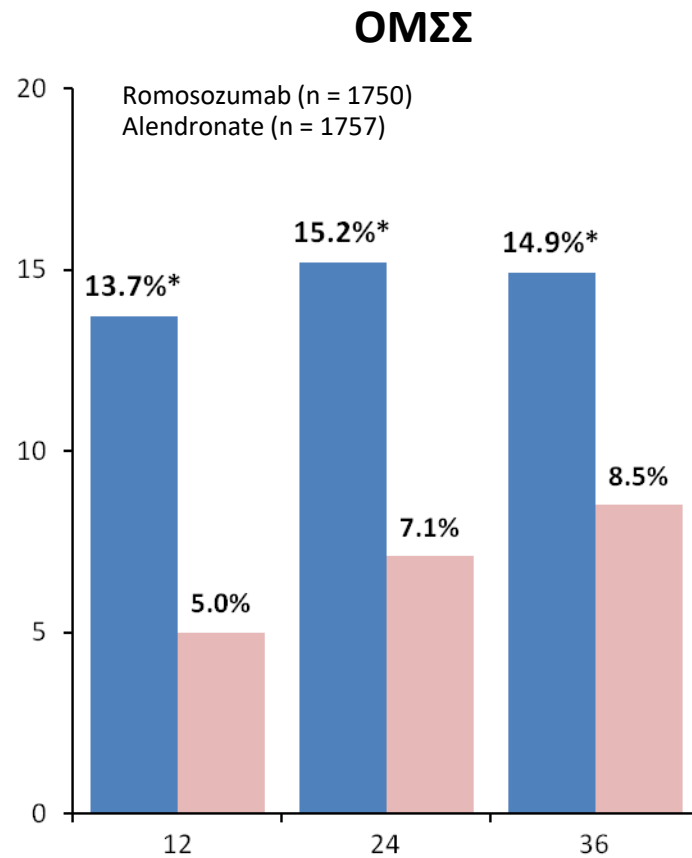


*Secondary endpoint. n = number of subjects at risk for event at time point of interest.
Aln = alendronate; Romo = romosozumab; RRR = relative risk reduction.
Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

ARCH

μεταβολή BMD ΟΜΣΣ και ολικού ισχίου στους 36 μήνες

Romosozumab-to-alendronate Alendronate-to-alendronate



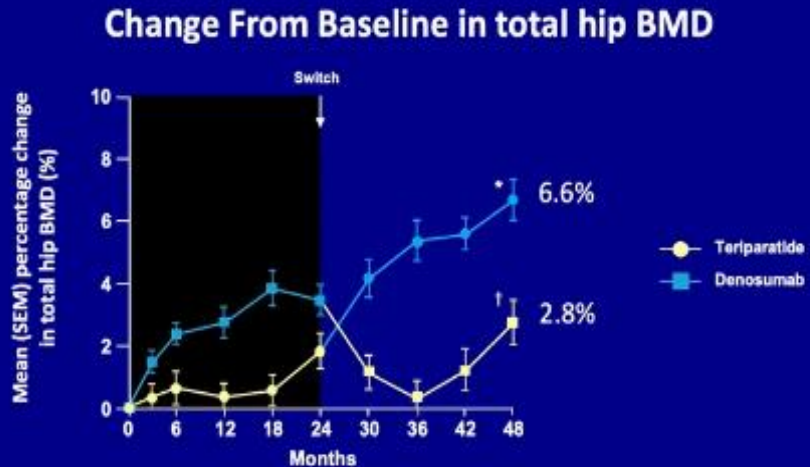
*p < 0.001 adjusted for multiplicity.

Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕ ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ

- Στην μετάβαση από το Denosumab στο ROMO **δεν παρατηρείται** η παροδική μείωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο όπως με την μετάβαση στην τεριπαρατιδη.

Denosumab and Teriparatide: Difference in Hip BMD Gain by Treatment Sequence



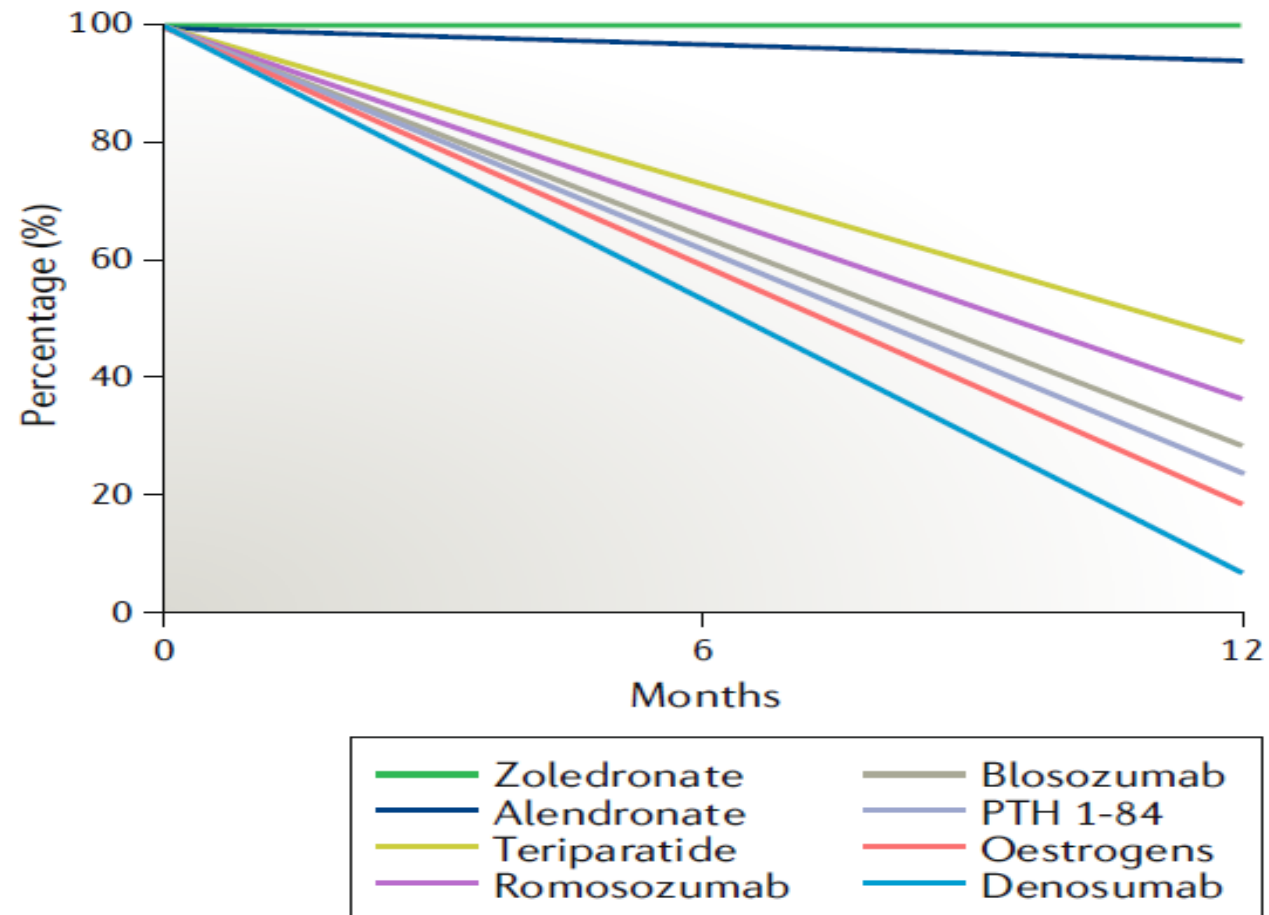
4-year gain in femoral neck BMD: 8.3% with teriparatide first vs 4.9% with denosumab first

* $P < 0.05$ versus the other group. † $P < 0.0005$ versus the other group

Adapted from Leder BZ, et al. Lancet 2015;386:1147–55.

SEM, standard error of mean.

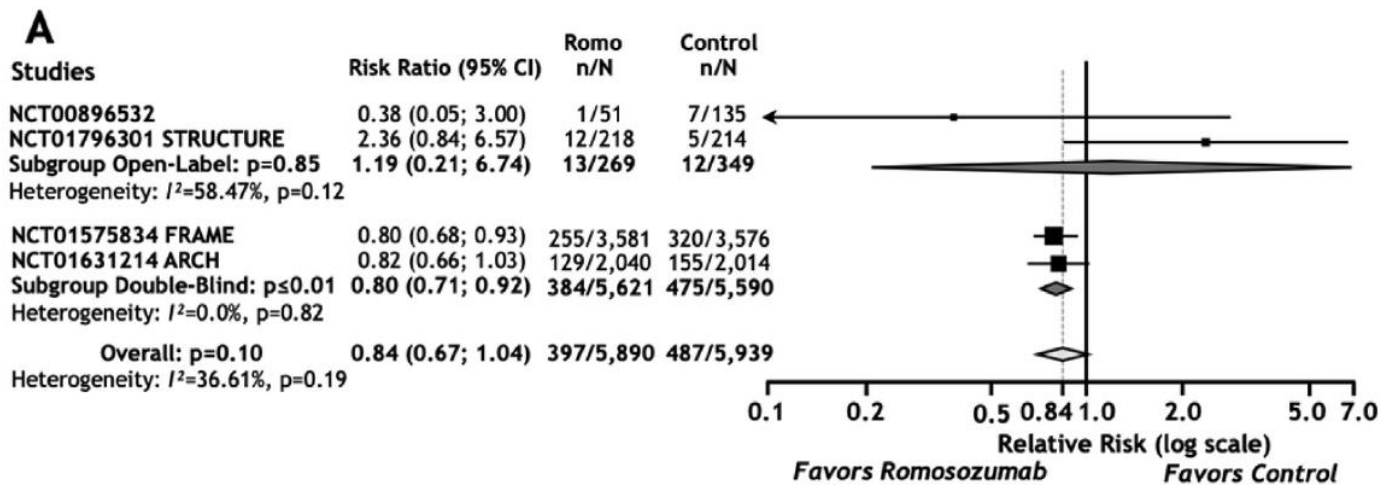
ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΟΜΣΣ 1 ΧΡΟΝΟ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.



Μεταανάλυση οστεοπορωτικών φαρμάκων για πρόληψη καταγμάτων σε καυκάσιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα

- By Bayesian random effects network meta-analysis stratified by prevalent vertebral fracture (PVF).
- **Conclusion**
- Different effective drugs should be used to prevent fragility fractures according to postmenopausal women with or without PVF, and
- **Romosozumab is the only one which can reduce clinical and vertebral fractures in both of the two populations.**

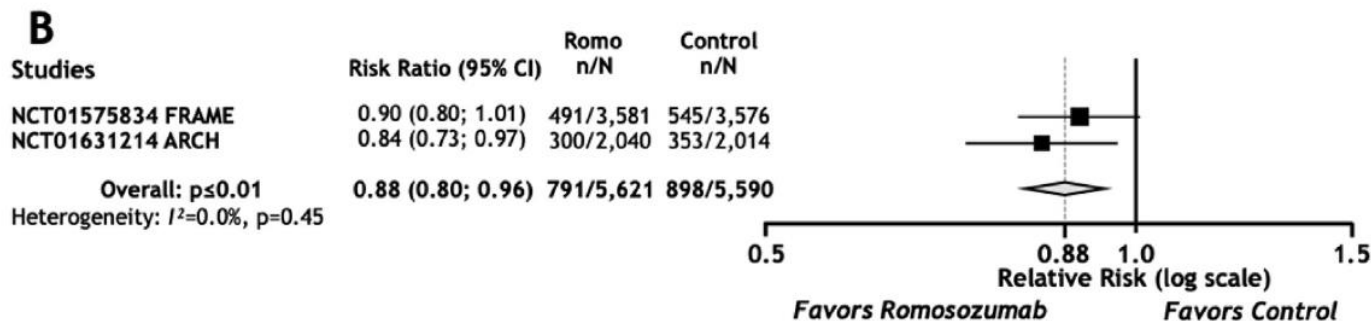
Κίνδυνος πτώσεων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αγωγή romosozumab: πρώιμα αποτελέσματα ΤΚ ΜΕΛΕΤΩΝ



ginal article

sk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: eliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled als

Osteoporosis and Sarcopenia 6 (2020) 20–26



This analysis indicates that **romosozumab has a tendency to reduce** risk of falls in post-menopausal women with osteoporosis.

ARCH

σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα

Σύμβαμα	Μήνας 12: Double-blind period		Πρωτεύουσα ανάλυση: Double-blind και open-label περίοδος*	
	Romosozumab (n = 2040)	Αλενδρονάτη (n = 2014)	Romosozumab σε αλενδρονάτη (n = 2040)	Αλενδρονάτη σε αλενδρονάτη (n = 2014)
Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν	262 (12.8%)	278 (13.8%)	586 (28.7%)	605 (30.0%)
Σχετιζόμενο σοβαρό καρδιοαγγειακό (CV) συμβάν [†]	50 (2.5%)	38 (1.9%)	133 (6.5%)	122 (6.1%)
Ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο	16 (0.8%)	6 (0.3%)	30 (1.5%)	20 (1.0%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	16 (0.8%)	7 (0.3%)	45 (2.2%)	27 (1.3%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	4 (0.2%)	8 (0.4%)	12 (0.6%)	23 (1.1%)
Θάνατος	17 (0.8%)	12 (0.6%)	58 (2.8%)	55 (2.7%)
Μη στεφανιαία επαναγγείωση	3 (0.1%)	5 (0.2%)	6 (0.3%)	10 (0.5%)
Περιφερικό αγγειακό ισχαιμικό συμβάν που δεν χρήζει επαναγγείωση	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Θάνατος	30 (1.5%)	21 (1.0%) [‡]	90 (4.4%)	90 (4.5%) [‡]

[†]Serious CV adverse events were adjudicated by the Duke Clinical Research Institute. CV deaths include fatal events that were adjudicated as being CV-related or undetermined (and, therefore, possibly CV-related).

[‡]One patient had a non-treatment-related serious adverse event of pneumonia that was incorrectly flagged as death in the primary analysis snapshot and was not included in the analysis of fatal events.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- Ήπιες τοπικές αντιδράσεις στη θέση των ενέσεων έχουν αναφερθεί στο 4.4%-5.2 στην ομάδα του romosozumab και στο 2.6%-2.9% στην ομάδα έλεγχου.
- Στην μελέτη FRAME αναφέρθηκε
 - 1 περίπτωση Οστεονέκρωσης γνάθου
 - και 1 άτυπου κατάγματος μηριαίου.
- Δεν υπάρχει αντένδειξη για την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η καρκίνο .

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- Στην μελέτη ARCH αναφέρθηκαν περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα του romosozumab (50-2.5%) σε σύγκριση με την ομάδα της αλενδρονάτης (38-1.9%).
- Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η διαφορά οφείλεται :
 - στη χορήγηση του ROMO σε ένα πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με τον διπλάσιο πληθυσμό της μελέτης FRAME όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά ,
 - στην θεωρητική καρδιοπροστατευτική δράση της αλενδρονάτης
 - η μόνο στη τύχη, γιατί οι αριθμοί των συμβάντων είναι μικροί χωρίς η μελέτη να έχει τη δύναμη να ανιχνεύσει τέτοια τελικά σημεία

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

- **FDA box** warning για την μη χορήγηση του ROMO σε ασθενείς που έπαθαν έμφραγμα ή ΑΕΕ τον προηγούμενο χρόνο.
- **EMA** μη χορήγηση σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος ή ΑΕΕ ανεξάρτητα από το πότε συνέβη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Όλα τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης μπορούν να μεταβάλλουν θετικά την Οστική πυκνότητα, να βελτιώνουν την Οστική αντοχή και μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος αλλά
- Μόνο τα αναβολικά φάρμακα δημιουργούν νέο οστό και επαναφέρουν τουλάχιστον μερικά την αποδομημένη σκελετική δομή.
- **ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΑ**
- Το romosozumab είναι ο πρώτος θεραπευτικός παράγοντας που ταυτόχρονα επιφέρει αύξηση της οστικής παραγωγής και μείωση της οστικής απορρόφησης
- Οι αυξήσεις της οστικής πυκνότητας που επιτυγχάνονται με το romosozumab σε **1 έτος θεραπείας** είναι **οι μεγαλύτερες από τις αυξήσεις** όλων των λοιπών διαθέσιμων θεραπειών για την οστεοπόρωση
- Το romosozumab εμφανίζει μεγαλύτερη ελάττωση του κινδύνου κατάγματος σε όλα τα σκελετικά σημεία συγκριτικά με την αντιοστεοπορωτική θεραπεία αναφοράς (αλενδρονάτη)



Ευχαριστώ πολύ για την υπομονή σας