



**Οστεοπόρωση.
Η ανάγκη
για νέα φάρμακα!**

**Δρ Αχιλλέας Ε. Γεωργιάδης
Ρευματολόγος
Διευθυντής κέντρου Οστεοπόρωσης
Γυναικολογικό. Νοσ. ΛΗΤΩ, Αθήνα
[www. myoskeletiko.com](http://www.myoskeletiko.com)**

**Ας πάρουμε
τα πράγματα
από την αρχή**

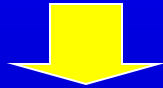
Δράση Οιστρογόνων



οστεοβλάστες

Β Π Μ

Ηρεμία



Διάφορες ουσίες;;;



Διάρκεια αναδόμησης 6 μήνες

Οστική Αναδόμηση

Μείωση Οιστρογόνων

ΒΠΜ

Ηρεμία

Αύξηση της οστεόλυσης



Οστεολυση



Αναστροφή

Αύξηση αριθμού οστεοκλαστών

Μείωση χρόνου για
Αύξηση διαρκείας δράσης τους
ασβεστοποίηση του οστού
Αύξηση ενεργοποιημένων μονάδων



Οστεοπαραγωγή

Οστική Αναδόμηση σε Οστεοπόρωση

Ένας νέος μηχανισμός δράσης



k6128401 www.fotosearch.com

Δράση Οιστρογόνων



οστεοβλάστες

Β Π Μ

Ηρεμία



Διάφορες ουσίες;;;



RankL

**Ουσία που διεγείρει
τους οστεοκλάστες**

**Receptor Activator of
Nuclear Factor Kappa-B
ligand**



OPG

**Ουσία που αναστέλλει
τον RANKL**

Οστεοπροτεγερίνη

**Οστική Αναδόμηση
σε φυσιολογικές
συνθήκες**



Συμπεράσματα για τον RANKL

Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand

- 1. Κυτταροκίνη που ανήκει στην οικογένεια του TNF.**
- 2. Παράγεται από τους οστεοβλάστες !**
- 3. Δρα στους οστεοκλάστες και τους ωριμάζει για οστεόλυση!**
- 4. Αναστέλλεται από την Οστεοπροτεγερίνη (OPG).**
- 5. Υπερπαράγεται όταν μειώνονται τα οιστρογόνα!**

Συμπεράσματα για την Οστεοπροτεγερίνη

1. Κυτταροκίνη που ανήκει στην οικογένεια του TNF.

2. Παράγεται από τους οστεοβλάστες !

3. Συνδέεται με τον RANKL σαν διαλυτός ψευδοϋποδοχέας και τον εξουδετερώνει!

4. Η παραγωγή της αυξάνεται από τα οιστρογόνα!

Δράση Οιστρογόνων



οστεοβλάστες

Β Π Μ

Ηρεμία



Διάφορες ουσίες;;;



RankL



OPG

**Ουσία που διεγείρει
τους οστεοκλάστες**

**Receptor Activator of
Nuclear Factor Kappa-B
ligand**

**Ουσία που αναστέλλει
τον RANKL**

Οστεοπροτεγερίνη

**Θετική Αναδόμηση
σε φυσιολογικές
σε οστεοπόρωση
συνθήκες**

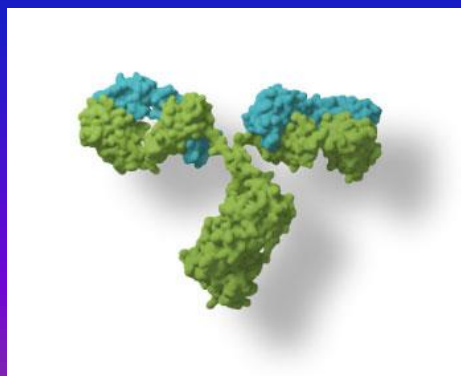
**Ποιες είναι
οι επιλογές μας;**

**α) Να δώσουμε
Οστεοπροτεγερίνη**

**β) Να εξουδετερώσουμε
τον RANKL
με μονοκλωνικό
αντίσωμα**

Τι είναι το Denosumab!

- 1. Πλήρως ανθρώπειο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG)**
- 2. Συνδέεται με τον RANKL και τον αναστέλλει πλήρως!**
- 3. Χορηγείται υποδορίως ανά 6μηνο!**
- 4. Με μεγάλη συγγένεια και ειδικότητα με τον RANKL !**
- 5. Δεν δημιουργεί εξουδετερωτικά αντισώματα!**



**Έχει ο μηχανισμός αυτός
αποτέλεσμα
στην κλινική πράξη;;;**

Η Μελέτη FREEDOM

Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months

**Αποτελεσματικότητα του Denosumab
στη μείωση των σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και
καταγμάτων ισχίου σε γυναίκες με οστεοπόρωση:**

Cummings SR et al. *NEJM* 2009;361(8):756-65.

Σχεδιασμός μελέτης Freedom

Παγκόσμια, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή

Διάρκεια 36 μήνες

**Συγκρίθηκε η ανά 6μηνο υποδόρια χορήγηση Denosumab
με εικονικό φάρμακο σε 7868 ασθενείς
που έπασχαν από μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
($T < -2,5$ στην ΟΜΣΣ ή/και το Ισχίο)**

Κύριο καταληκτικό σημείο

Νέα σπονδυλικά κατάγματα* στους 36 μήνες θεραπείας

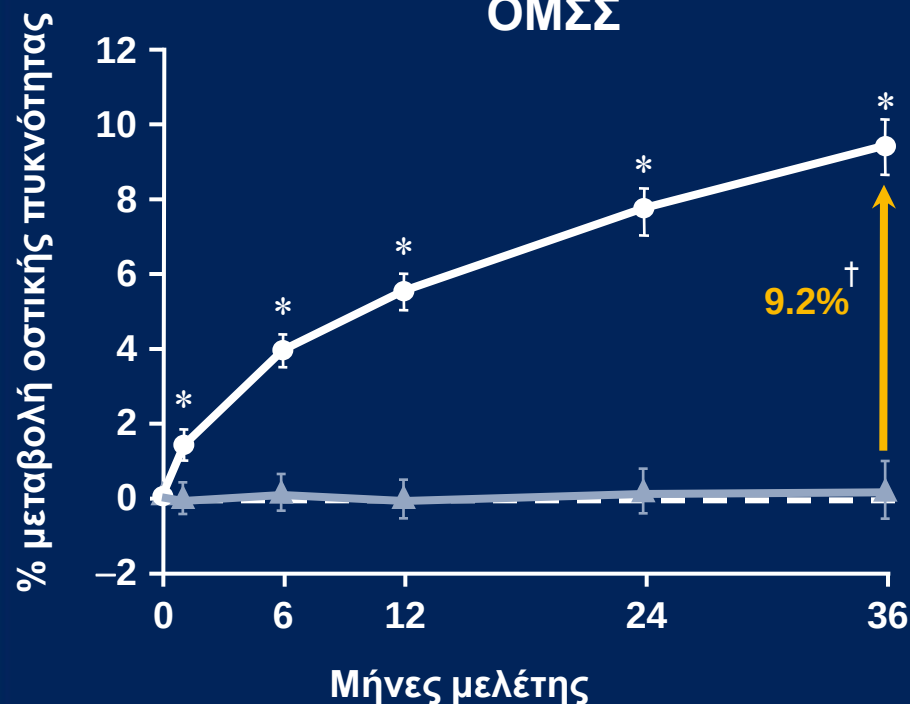
**Οριζόμενα ως αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στο σπονδυλικό σώμα,
το οποίο ήταν φυσιολογικό κατά την έναρξη**

Μεταβολή (%) της οστικής πυκνότητας σε 36 μήνες

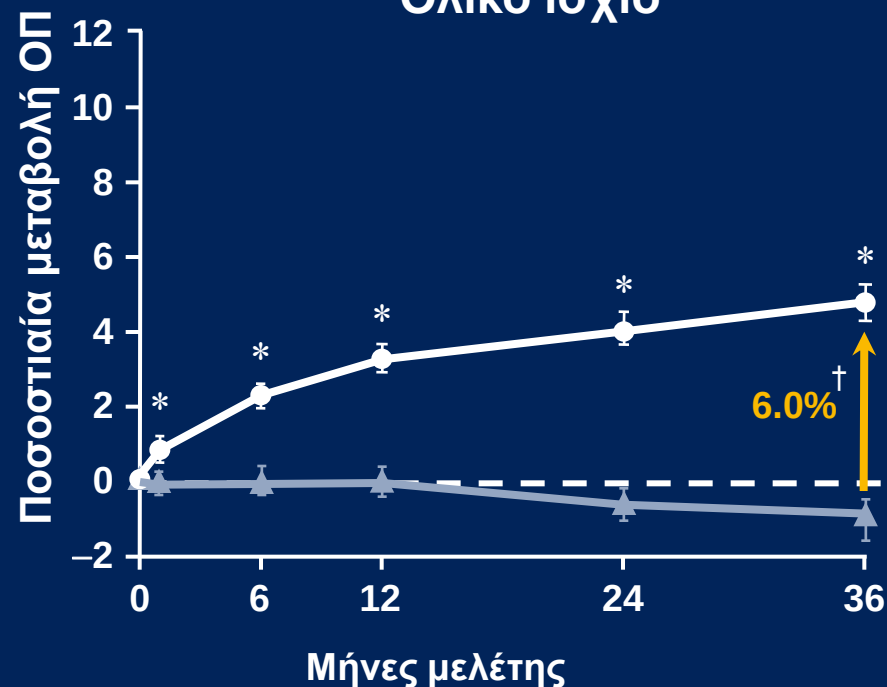
Φάση 3: Η μελέτη FREEDOM

▲ Placebo ● Denosumab 60 mg Q6M

ΟΜΣΣ



Ολικό ισχίο



Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

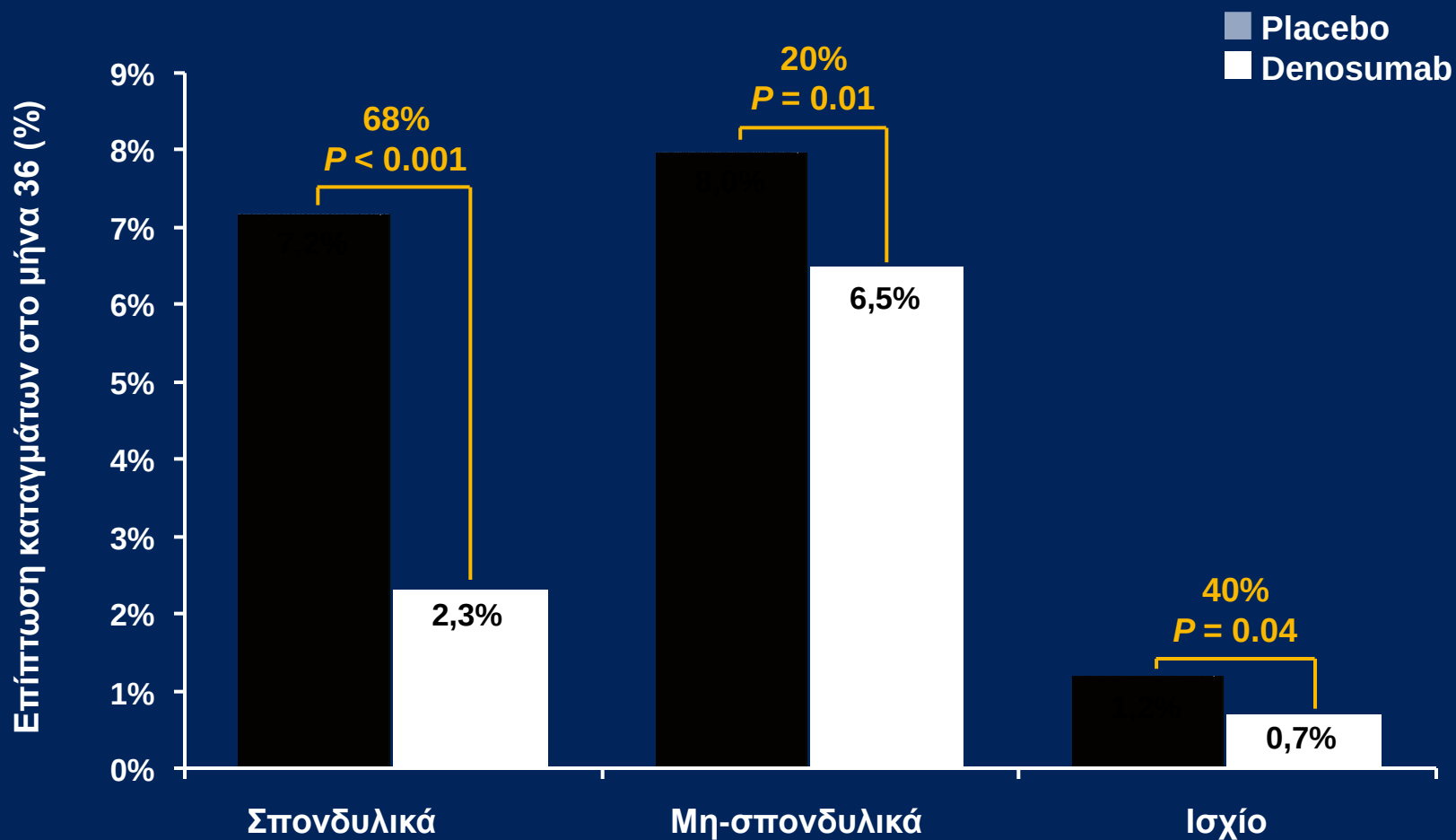
*P < 0.001 for denosumab vs placebo

† denosumab group relative increase in BMD vs placebo at month 36

Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Μείωση του κινδύνου καταγμάτων στους 36 μήνες

Φάση 3: Η μελέτη FREEDOM



Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Placebo, (%) n = 3,876	Denosumab, (%) n = 3,886	
Ανεπιθύμητες ενέργειες			
Λοιμώξεις	2,108 (54.4)	2,055 (52.9)	
Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με συχνότητα ≥ 2% και P ≤ 0.05			
Έκζεμα	65 (1.7)	118 (3.0)	
Πτώση*	219 (5.7)	175 (4.5)	
Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με συχνότητα ≥ 0.1% και P ≤ 0.01			
Κυτταρίτιδα (συμπεριλαμβάνεται το ερυσίπελας)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Διάσειση	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Αποκλείονται οι πτώσεις που έγιναν την ίδια μέρα με το κάταγμα
 Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

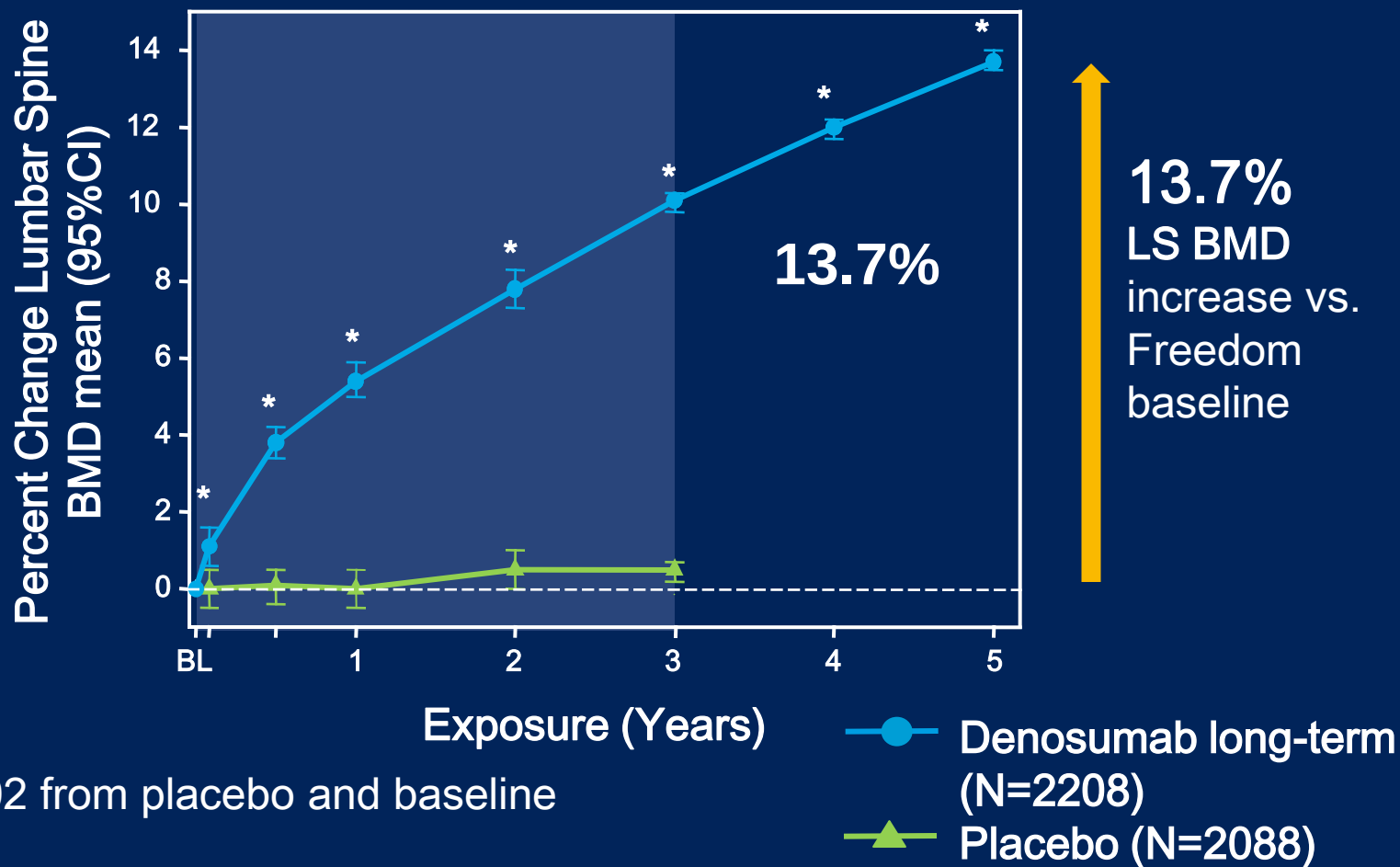
Σχεδιασμός επέκτασης μελέτης Freedom. Μελέτη Extension

Παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή

Διάρκεια 5 χρόνια

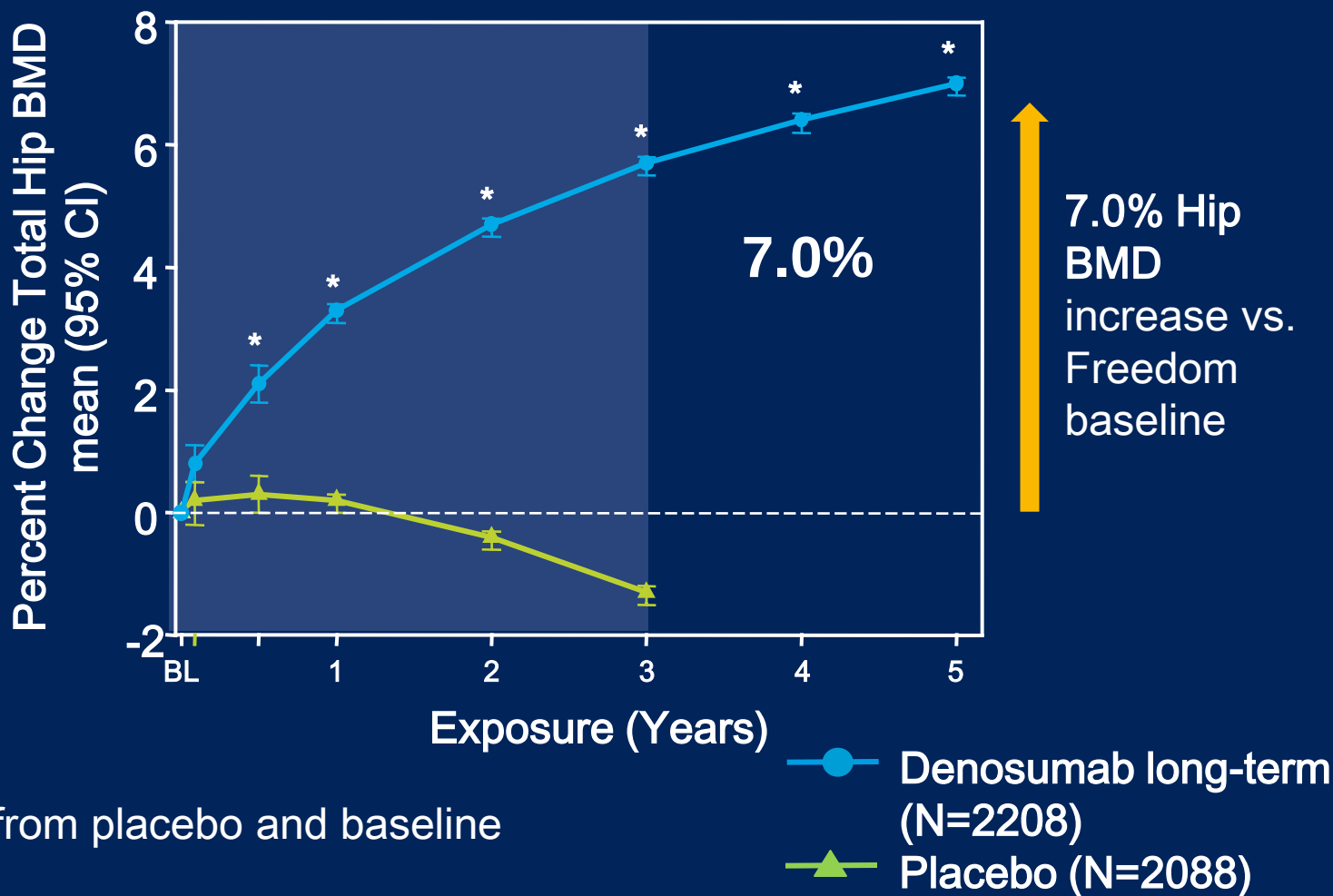
**Όσοι ασθενείς έπαιρναν Placebo
έλαβαν Denosumab
μαζί με αυτούς που έπαιρναν Denosumab
και συνέχιζαν να παίρνουν
(σύνολο 4.540 ασθενείς).**

Επί % αύξηση της Οστικής Πυκνότητας της ΟΜΣΣ



BMD continued to significantly increase in years 4 and 5 with long-term denosumab treatment

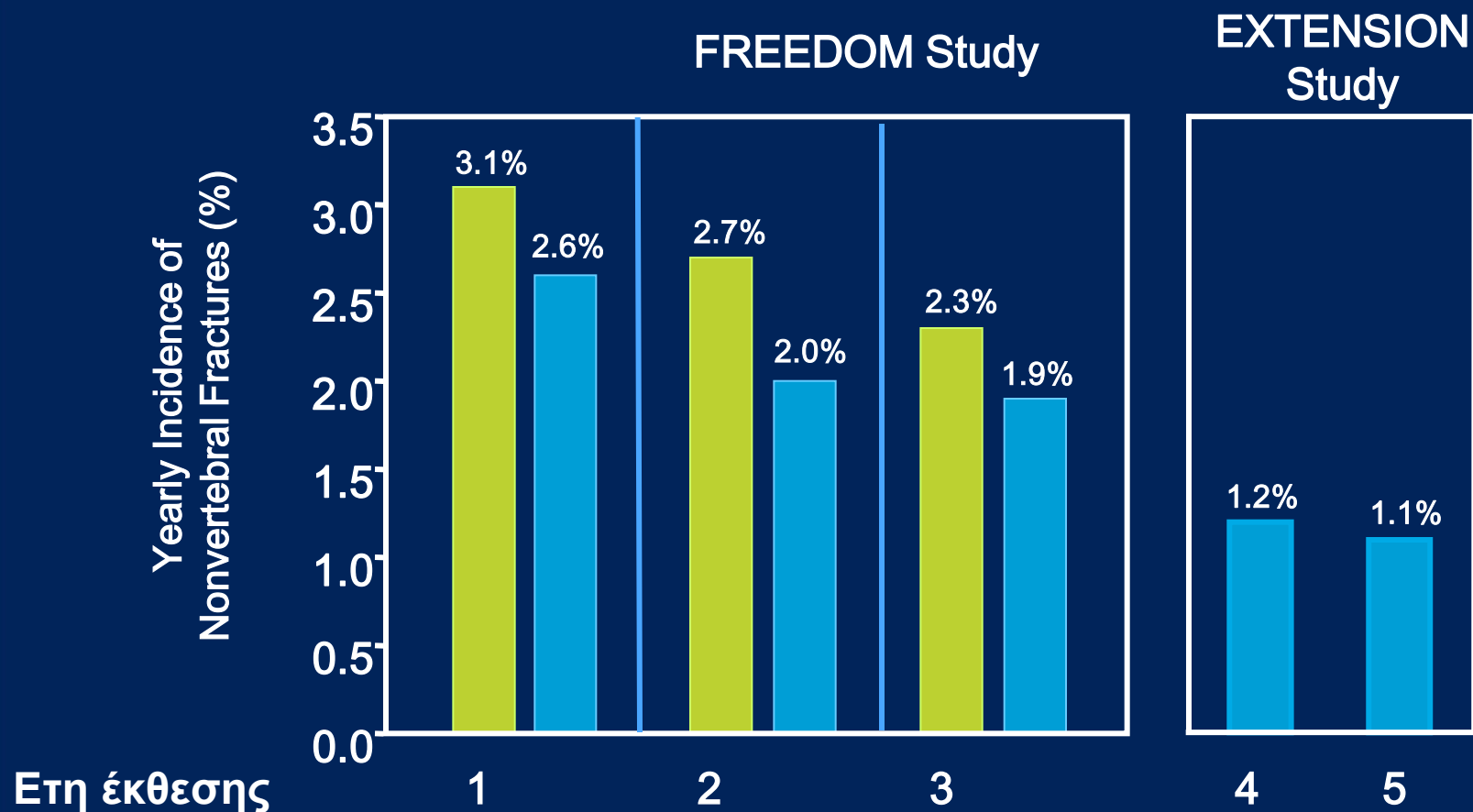
Επί % αύξηση της οστικής πυκνότητας Ολικού Ισχίου



BMD continued to significantly increase in years 4 and 5 with long-term denosumab treatment

Yearly Incidence of Nonvertebral Fractures

Placebo Denosumab



Summary of Serious Adverse Events

	FREEDOM		EXTENSION
	Placebo N = 3883 Rate (Event)	Denosumab N = 3879 Rate (Event)	Denosumab Long-Term N = 2343 Rate (Event)
Serious Adverse Events*	16.4	17.3	15.3
Infections	1.4 (155)	1.8 (194)	1.4 (65)
Cellulitis or Erysipelas	< 0.1 (1)	0.1 (13)	< 0.1 (3)
Malignancies	1.8 (197)	2.0 (219)	2.0 (92)
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0
Atypical fracture	0	0	0

* Rate per 100-Patient-Years

Πρόσφατα (2011) δημοσιεύθηκε η 8ετής επέκταση της μελέτης Freedom

**Συνολική αύξηση της οστικής μάζας
16,5% στην ΟΜΣΣ
και 6,8% στο ισχίο.**

**Η μείωση των καταγμάτων συνεχίστηκε.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αυξήθηκαν!**

**Επειδή κάθε καινούργιο φάρμακο για την οστεοπόρωση
πρέπει να συγκρίνεται με τα διφωσφονικά...**



**Εγιναν δύο μελέτες
η DECIDE και η STAND**

Φάση III: Η μελέτη DECIDE

**πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού
φαρμάκου, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο για 12 μήνες**

Πληθυσμός μελέτης

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα

T-score $\leq$ -2,0 στην ΟΜΣΣ ή το ολικό ισχίο

Καταληκτικά ευρήματα αφού

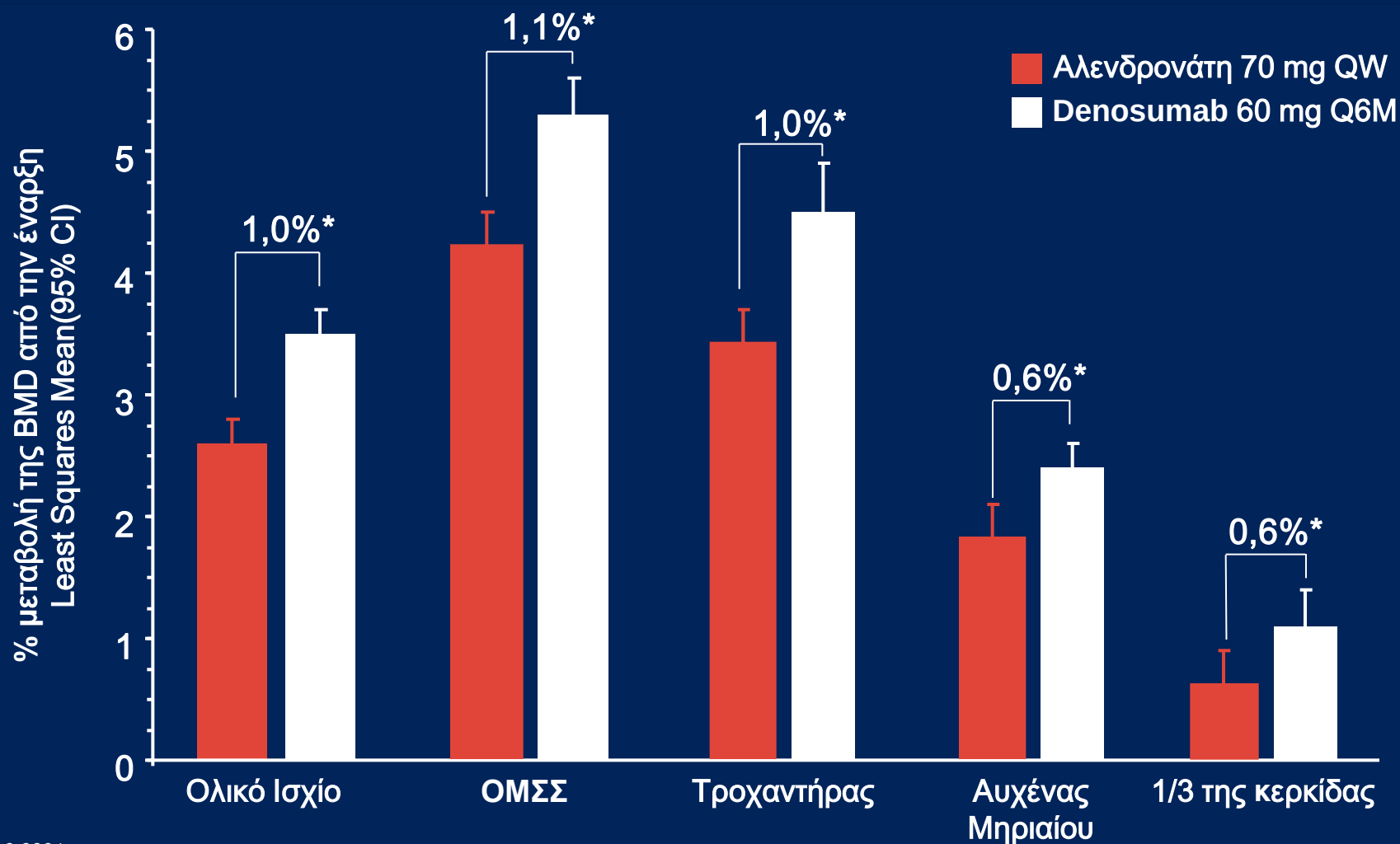
μετρήθηκε η BMD στο ισχίο, ΟΜΣΣ, κερκίδα

στο τέλος του 12ου μήνα

Brown JP, et al. J Bone Miner Res. 2009;24:153-161.

BMD σε όλα τα σκελετικά σημεία - μήνας 12

Φάση 3: Η Μελέτη DECIDE



* $P \leq 0,0001$.

Brown JP, et al. J Bone Miner Res. 2009;24:153-161.

Brown JP, et al. Presented at: 35th Annual European Symposium on Calcified Tissues; May 24-28, 2008; Barcelona, Spain. Late breaking abstract LB2.

© 2009 Amgen. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

Να μην αντιγράφεται ή διανέμεται.

Σύνοψη Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Φάση 3: Η Μελέτη DECIDE

Ανεπιθύμητες ενέργειες, n (%)	Αλενδρονάτη 70 mg QW (n = 586)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 593)
Όλες οι ΑΕ	482 (82,3)	480 (80,9)
Σοβαρές ΑΕ	37 (6,3)	34 (5,7)
Λοιμώξεις	6 (1,0)	9 (1,5)
Κακοήθη Νεοπλάσματα	6 (1,0)	5 (0,9)
Θανατηφόρες	1 (0,2)	1 (0,2)
Είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της αγωγής	22 (3,8)	26 (4,4)
Είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μελέτης	10 (1,7)	8 (1,3)

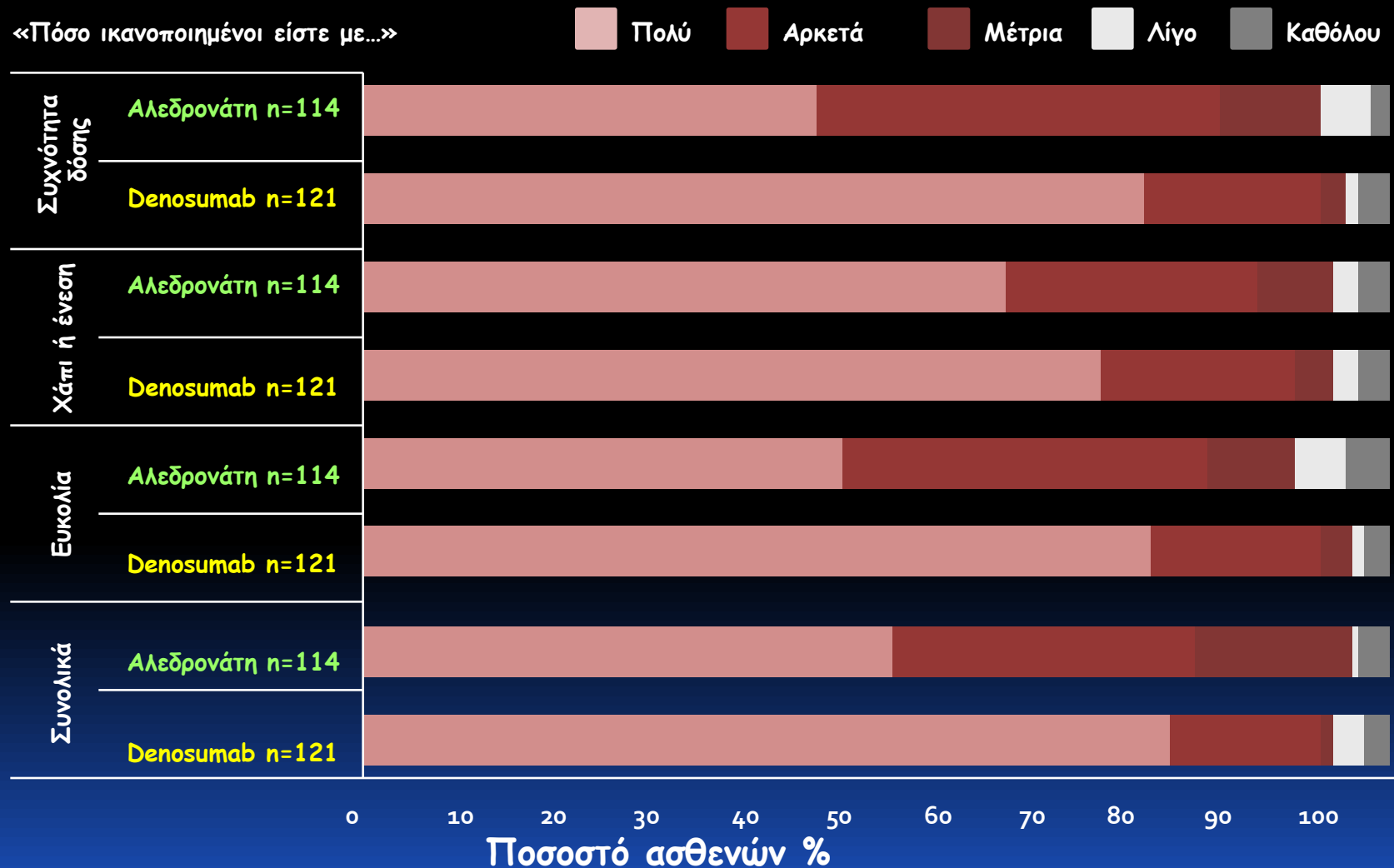
N = αριθμός ασθενών που έλαβαν ≥ 1 δόσεις του δραστικού ερευνητικού προϊόντος.
Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

Τι γίνεται με το αρχικό πρόβλημα τη συμμόρφωση

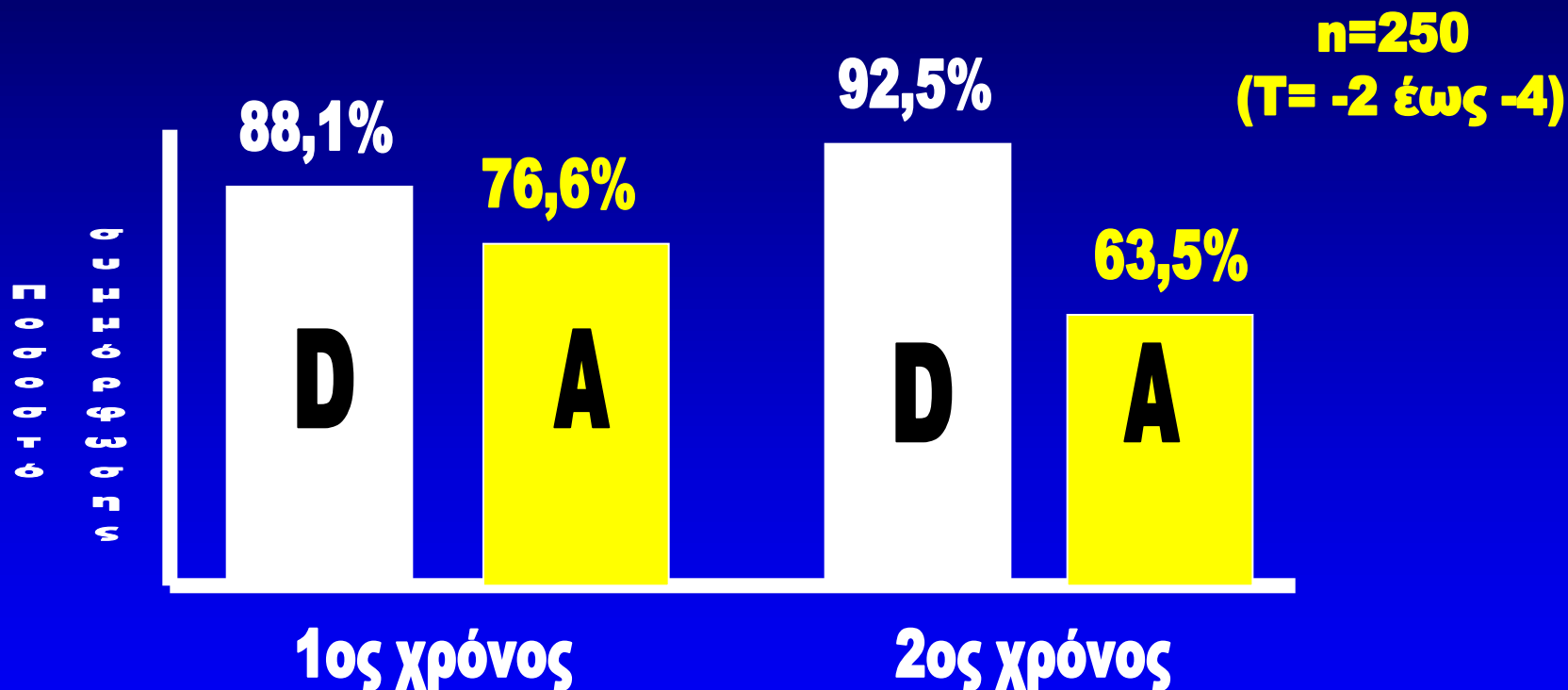


Διορθώνεται ή όχι με το Denosumab;

Συμμόρφωση, προτίμηση, ικανοποίηση γυναικών σε θεραπεία με Denosumab και Αλεδρονάτη



Σύγκριση ποσοστού συμμόρφωσης Denosumab vs Αλενδρονάτης σε 2 χρόνια θεραπείας



Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study:
a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in
postmenopausal women

Freemantel N. et al. Osteoporosis Int 2011 Sep 17

Συμπέρασμα

**Το θεραπευτικό
αποτέλεσμα
κάθε θεραπείας
είναι ανάλογο
της συμμόρφωσης
του ασθενούς**



**Το κείμενο της ομιλίας είναι δημοσιευμένο
στον ιστότοπο**



**Ευχαριστώ πολύ
για τη προσοχή σας !!!**

