

«Μακροχρόνια διαχείριση της Οστεοπόρωσης με το Denosumab: Συζήτηση κλινικών περιστατικών»

Γρηγόριος Σακελλαρίου
Αναπλ. Δντης Ρευματολογικής Κλινικής 424 ΓΣΝΕ

Σύγκριση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή για την παρουσίαση από AMGEN

Περίπτωση 1

Γυναίκα καπνίστρια 66 ετών μετά α/α έλεγχο για πρόσφατη οσφυαλγία, βρίσκεται # O2 και # Θ11

DEXA: LB Tsc= -3.2, FN Tsc= -2.7

FRAX: 22% για μείζον ΟΠ#, 11% για ΟΠ# ισχίου

Αποκλεισμός 2^{ους} ΟΠ

Συννοσηρότητα (-)

Ερώτηση 1

Ποιά η καταλληλότερη αγωγή για έναρξη θεραπείας σε αυτήν την ασθενή;

α. BPs pos

β. BPs iv

γ. Denosumab

δ. Teriparatide

Αντικαταγματική δράση φαρμάκων διαθέσιμων για τη θεραπεία της ΟΠ

Φαρμακευτική αγωγή	Αντικαταγματική δράση		
	Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου
Αλενδρονάτη	+	+	+
Ρισεδρονάτη	+	+	+
Ιμπανόδρονάτη	+	+*	
Ζολεδρονάτη	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Ραλοξιφαίνη	+		
Βαζεδοξιφαίνη	+	+*	
Ρανελικό στρόντιο (αγωγή 2 ^{ης} γραμμής)	+	+	+*
Τεριπαρατίδη	+	+	

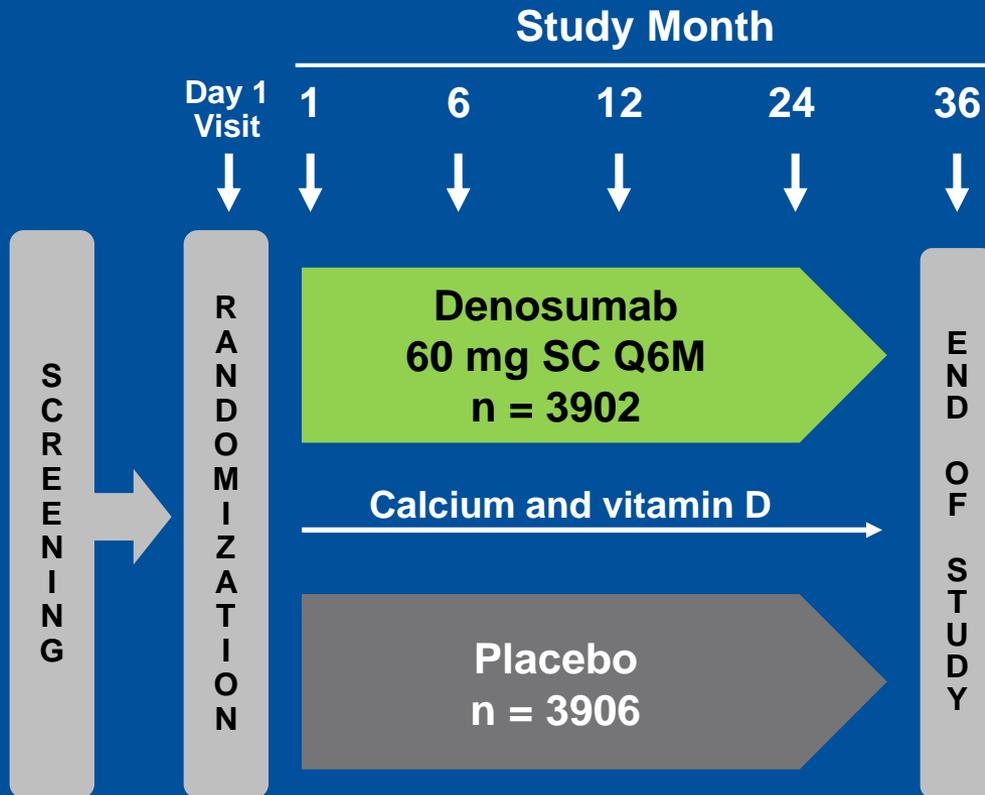
**Η επίδραση του Denosumab
στα κατάγματα - σπονδυλικά,
μη σπονδυλικά και ισχίου - σε
γυναίκες με ΟΠ**

The FREEDOM Trial

*Fracture REduction Evaluation of
Denosumab in Osteoporosis Every
6 Months*

Σχεδιασμός μελέτης

Phase 3: The FREEDOM Trial



Study population

- 7808 postmenopausal women
- T-score < -2.5 at the lumbar spine or total hip and not < -4.0 at either site
- Exclusion any severe or > 2 moderate vertebral fractures

Primary endpoint

- New vertebral fracture over 36 months

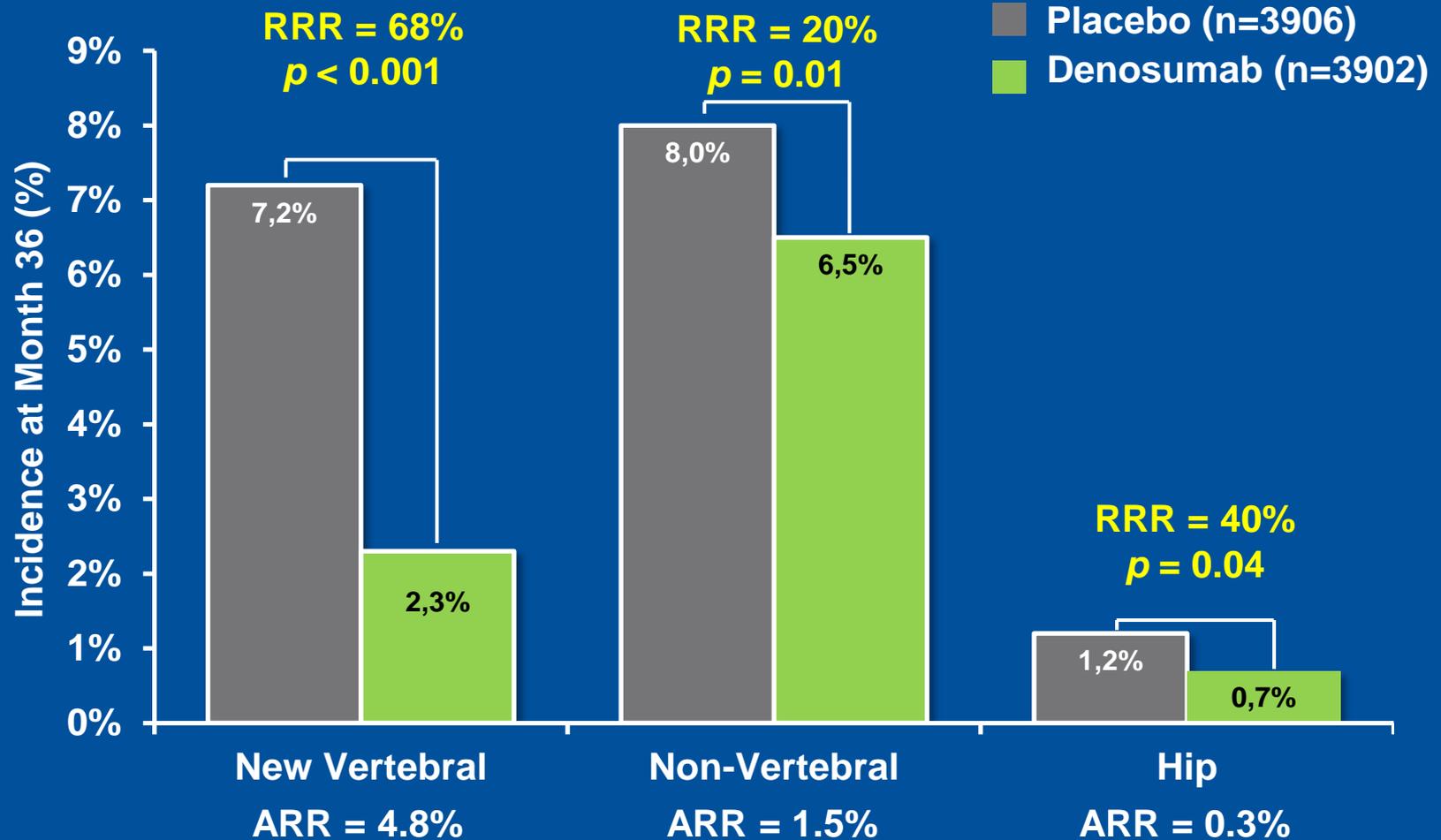
Secondary endpoints

- Non-vertebral fracture
- Hip fracture

International, placebo-controlled study

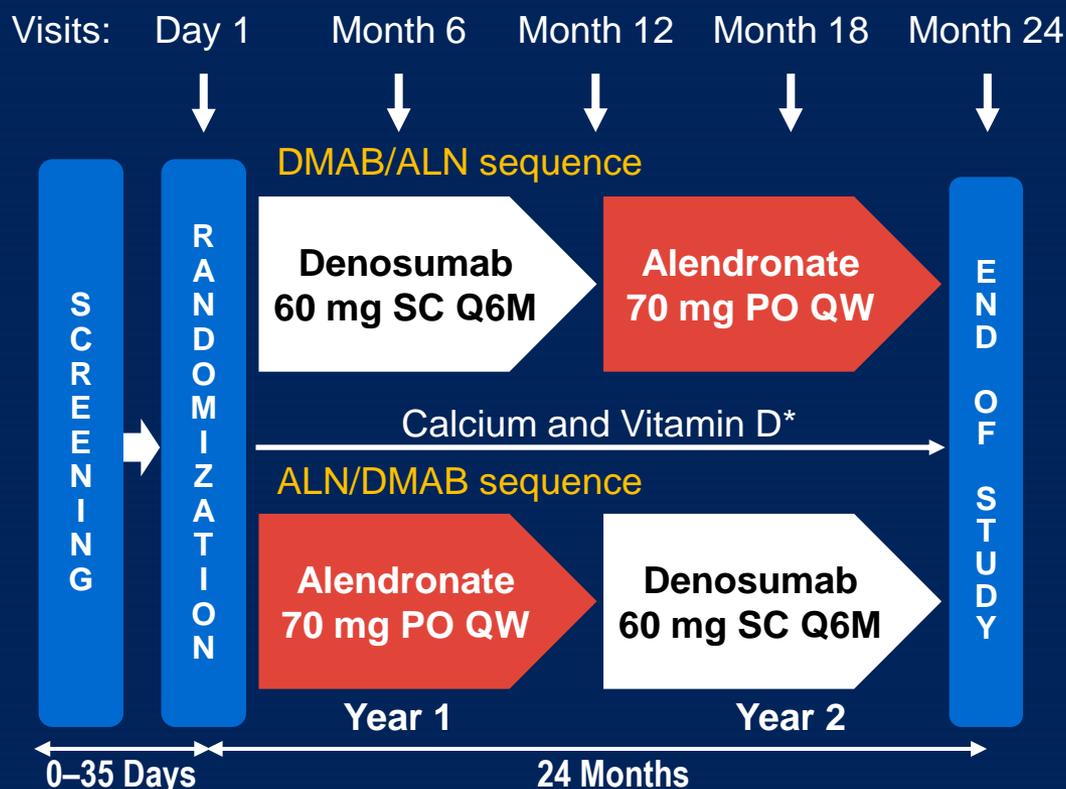
Το Denosumab ελάττωσε σημαντικά το κίνδυνο καταγμάτων στους 36 μήνες

Phase 3: The FREEDOM Trial



Σχεδιασμός

DAPS Study



Study population

- Postmenopausal women ≥ 55 years
- BMD T-scores ≤ -2.0 to ≥ -4.0 at the spine, hip, or femoral neck

Objectives

- To evaluate adherence (including compliance and persistence)
- To also evaluate patient treatment beliefs, preference, satisfaction, and bother

Primary endpoint

- Adherence during the first year

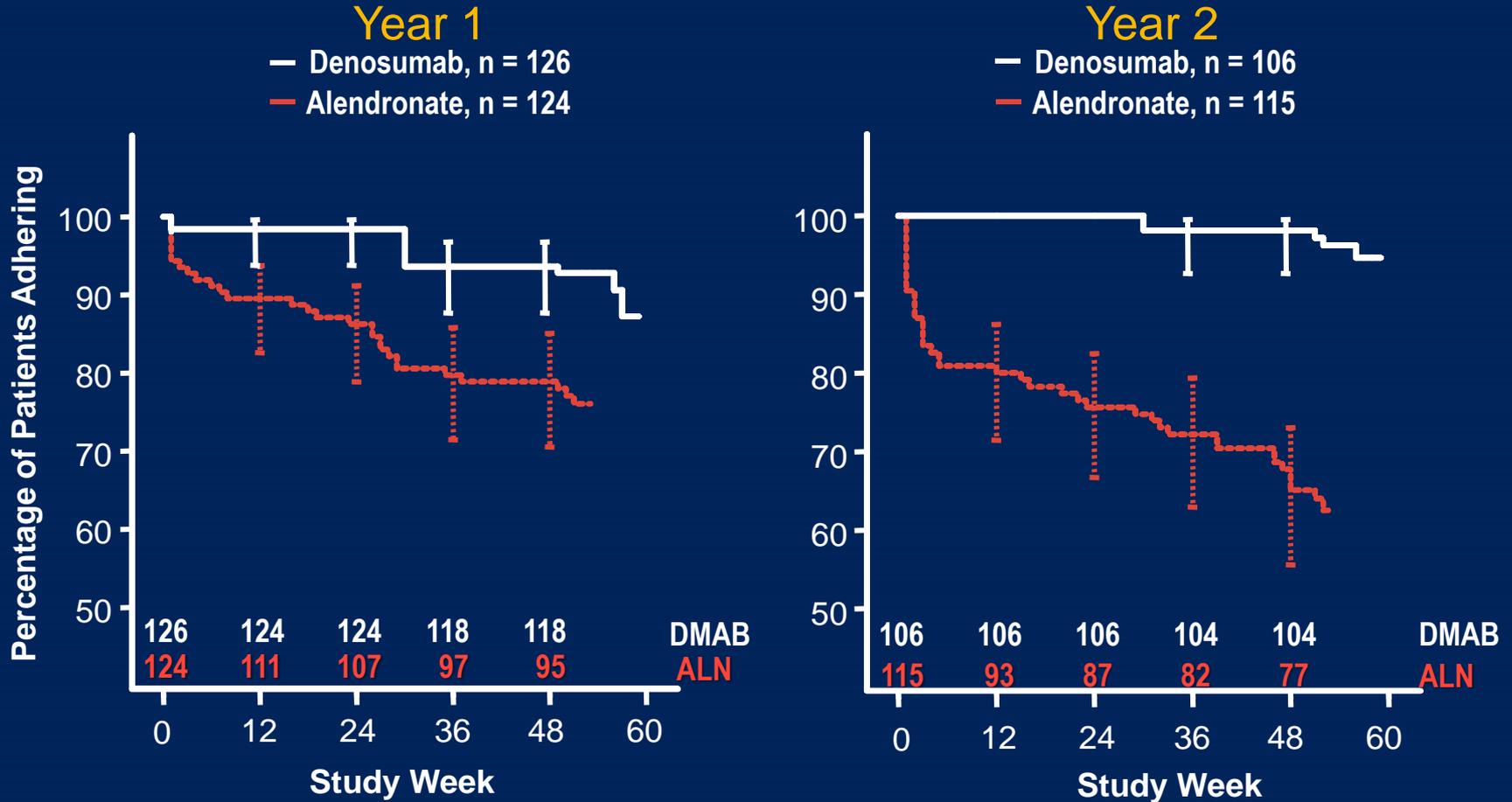
▪ Open-label, randomized, cross-over study

*All subjects were instructed to take daily supplements of $\geq 1,000$ mg calcium and ≥ 400 IU vitamin D.

DMAB = denosumab; ALN = alendronate; SC = subcutaneous; Q6M = once every 6 months; PO = by mouth; QW = once a week; BMD = bone mineral density

Συμμόρφωση κατά τη διάρκεια του έτους

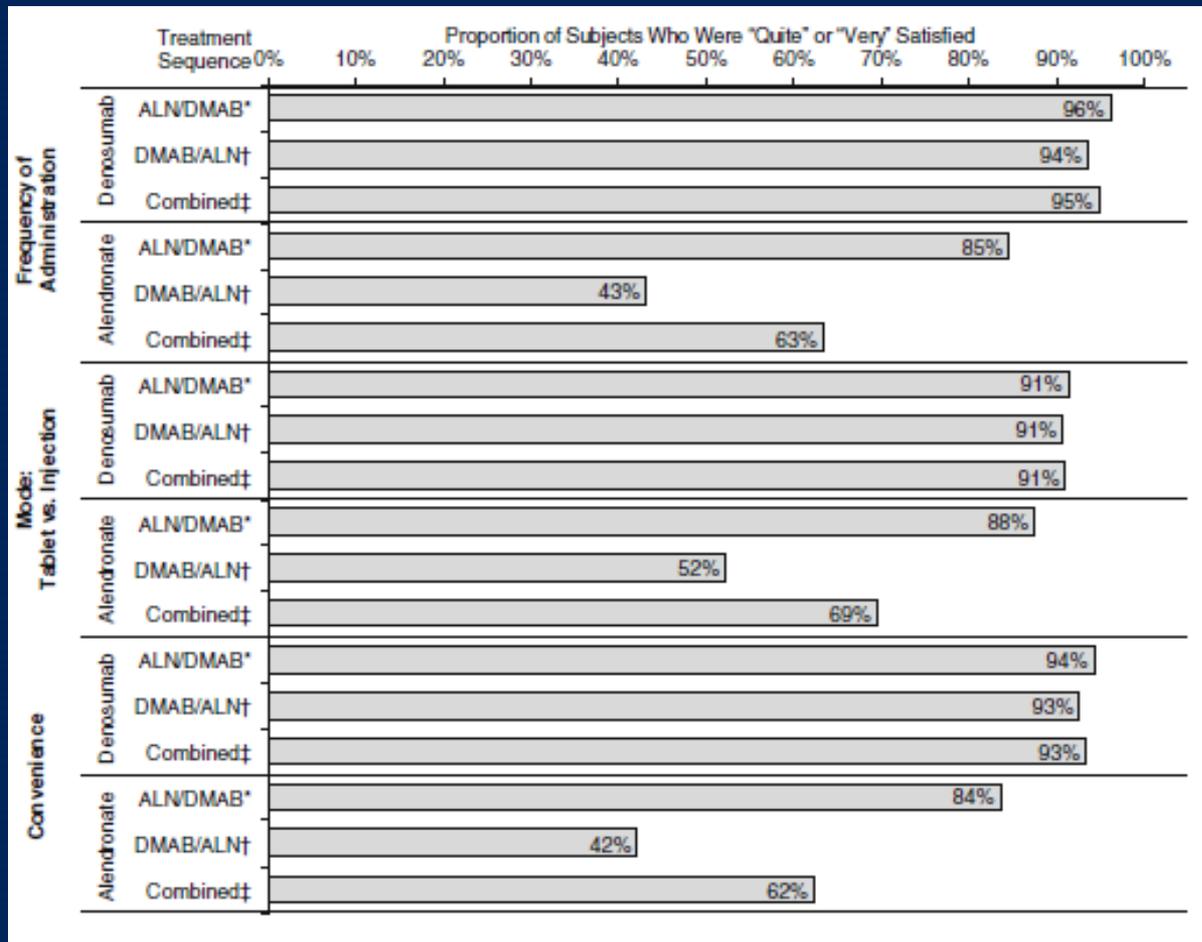
DAPS study



For each treatment group, time points with > 95% cumulated subjects were excluded.

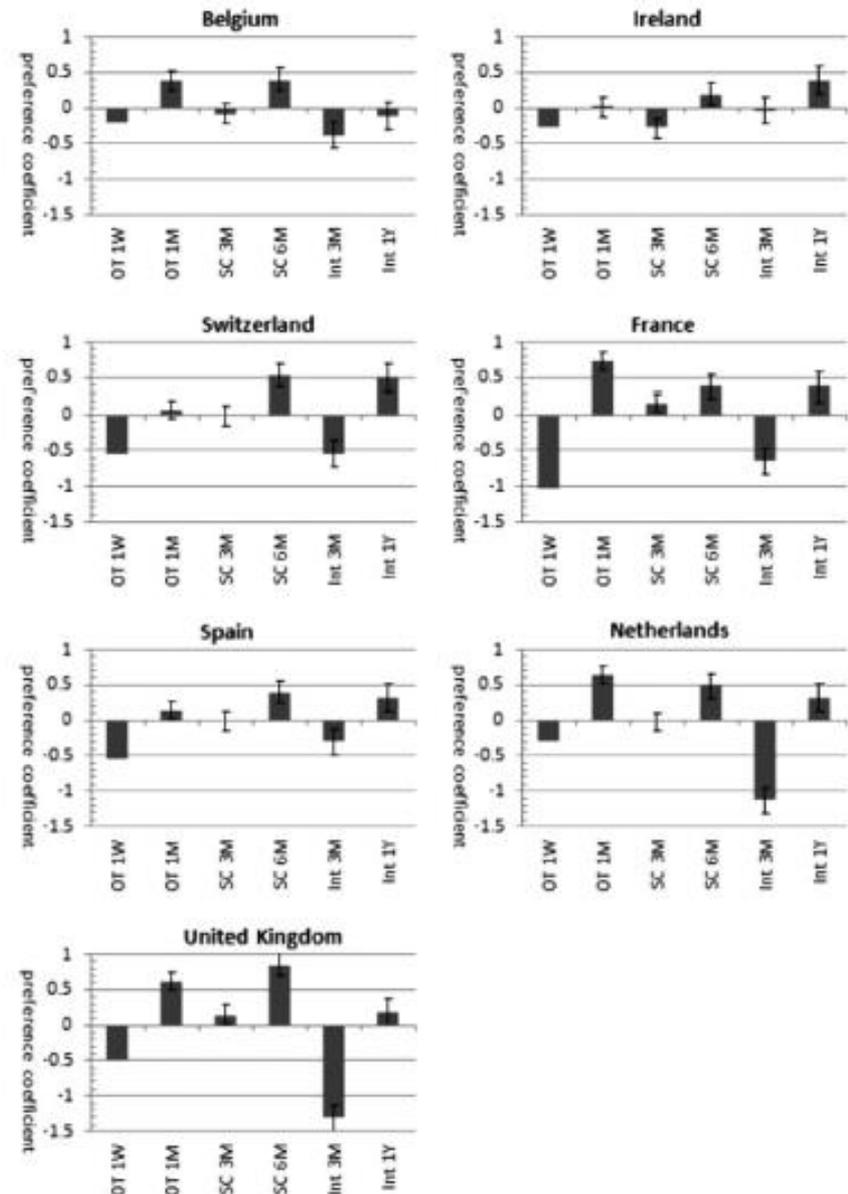
Freemantle N, et al. Osteoporos Int. 2012;23:317-326

Ικανοποίηση με Denosumab ή αλενδρονάτη



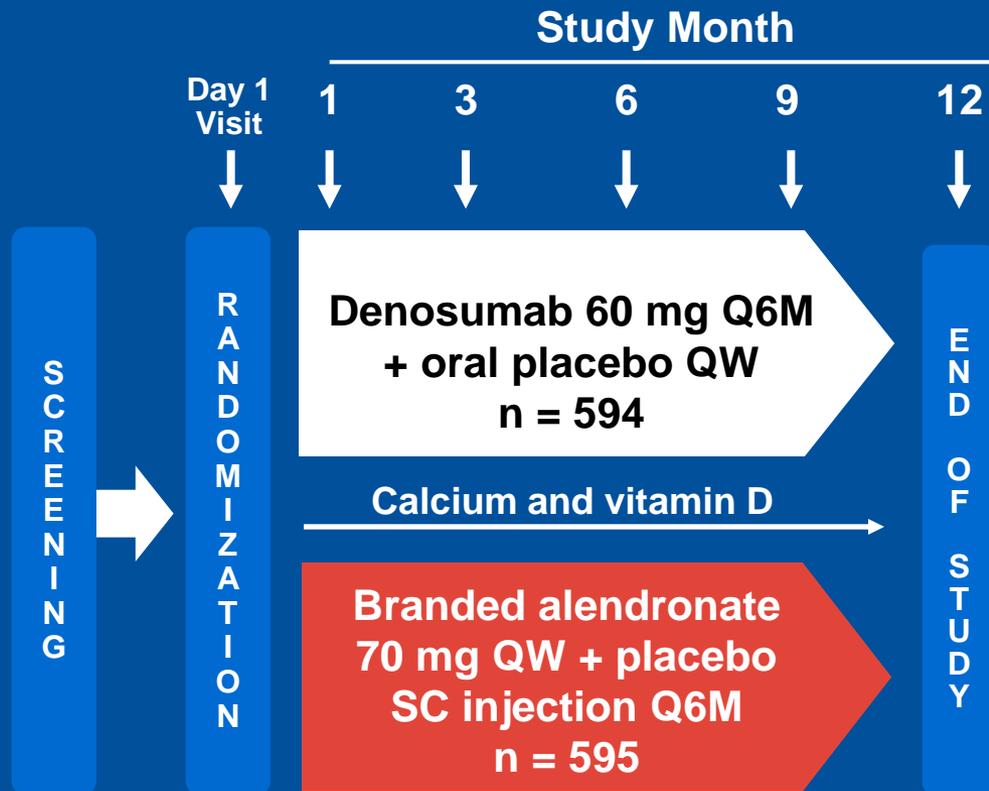
Προτιμήσεις ασθενών για αντιοστεοπορωτική θεραπεία

Σε όλες τις χώρες, η υποδόρια ένεση κάθε 6 μήνες προτιμούνταν έναντι εβδομαδιαίας από του στόματος χάπια.



Σχεδιασμός μελέτης

The Phase 3 DECIDE Study



Study population

- 1,189 postmenopausal women
- T-score ≤ -2.0 at lumbar spine or total hip

Primary endpoint

- Change in BMD at total hip at month 12

Secondary endpoints

- Change in BMD at lumbar spine, femoral neck, trochanter, and 1/3 radius at month 12

▪ Multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled study

BMD data results are not meant to imply fracture efficacy and should not be extrapolated to predict differences in fracture efficacy. Head-to-head fracture studies have not been conducted.

Q6M = once every 6 months; QW = once weekly; SC = subcutaneous; BMD = bone mineral density

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

Χαρακτηριστικά ασθενών

The Phase 3 DECIDE Study

	Alendronate 70 mg QW (n = 595)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 594)
Age, mean (SD)	64.6 (8.3)	64.1 (8.6)
Years since menopause, mean (SD)	17.8 (9.8)	16.5 (10.2)
Baseline BMD T-score, mean (SD)		
Lumbar spine	-2.57 (0.75)	-2.57 (0.75)
Total hip	-1.69 (0.81)	-1.75 (0.79)
Patients reporting prior use of osteoporosis medication, %	24	23
Prior fracture, n (%)		
Any*	301 (51)	289 (49)
Osteoporotic	244 (41)	238 (40)

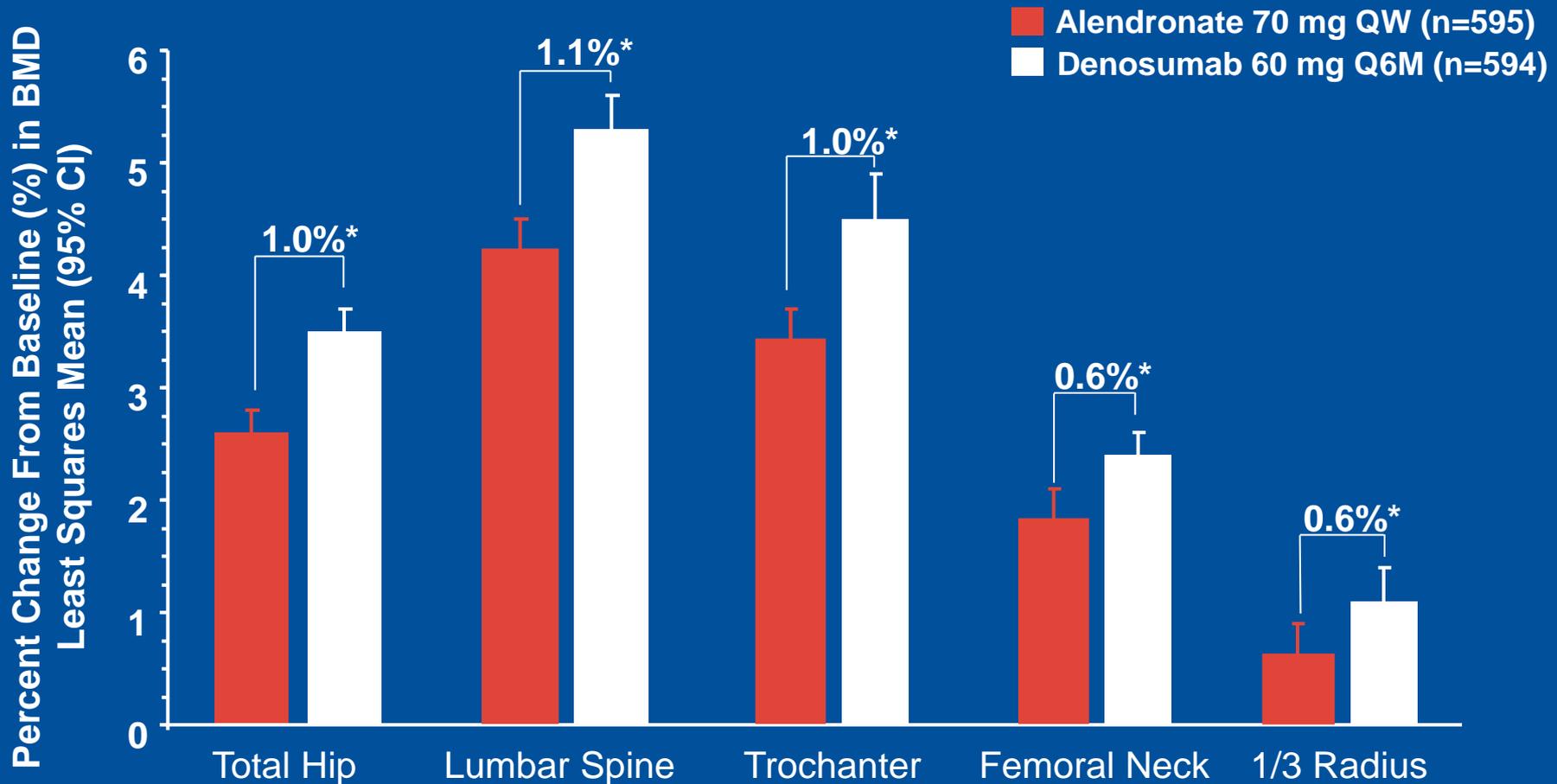
BMD data results are not meant to imply fracture efficacy and should not be extrapolated to predict differences in fracture efficacy. Head-to-head fracture studies have not been conducted.

*Patients reporting ≥ 1 fracture that occurred at any age

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

Μεταβολή BMD στους 12 μήνες

The Phase 3 DECIDE Study



BMD data results are not meant to imply fracture efficacy and should not be extrapolated to predict differences in fracture efficacy. Head-to-head fracture studies have not been conducted. * $P \leq 0.0001$.

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες

The Phase 3 DECIDE Study

Adverse events, n (%)	Alendronate 70 mg QW (n = 586)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 593)
All adverse events	482 (82.3)	480 (80.9)
Treatment-related	107 (8.3)	101 (17.0)
Leading to study withdrawal	10 (1.7)	8 (1.3)
Fatal	1 (0.2)	1 (0.2)
Serious adverse events	37 (6.3)	34 (5.7)
Infections	6 (1.0)	9 (1.5)
Malignant neoplasms	5 (0.9)	6 (1.0)
Treatment-related	2 (0.3)	0 (0)
Leading to study withdrawal	4 (0.7)	3 (0.5)

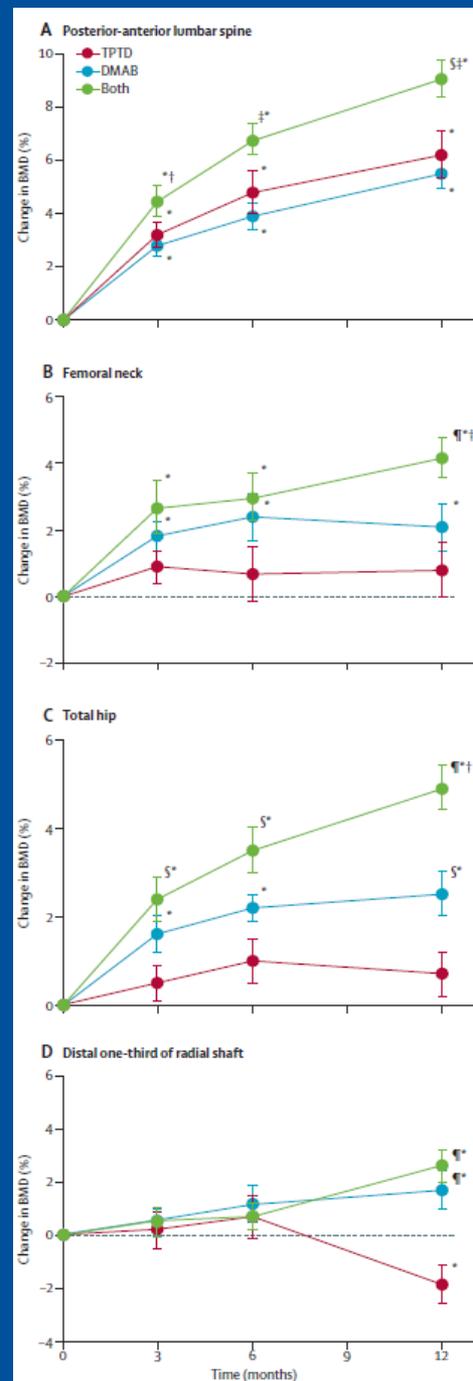
BMD data results are not meant to imply fracture efficacy and should not be extrapolated to predict differences in fracture efficacy.

Head-to-head fracture studies have not been conducted.

N = number of subjects who received ≥ 1 dose of active study medication.

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

Μελέτη DATA: Teriparatide και denosumab, μόνα ή σε συνδυασμό, σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή ΟΠ



Ερώτηση 2

Κατά τη γνώμη σας, ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι:

α. όχι νέα οστεοπορωτικά κατάγματα

β. T-score > -2.5

γ. T-score > -1

δ. α+β

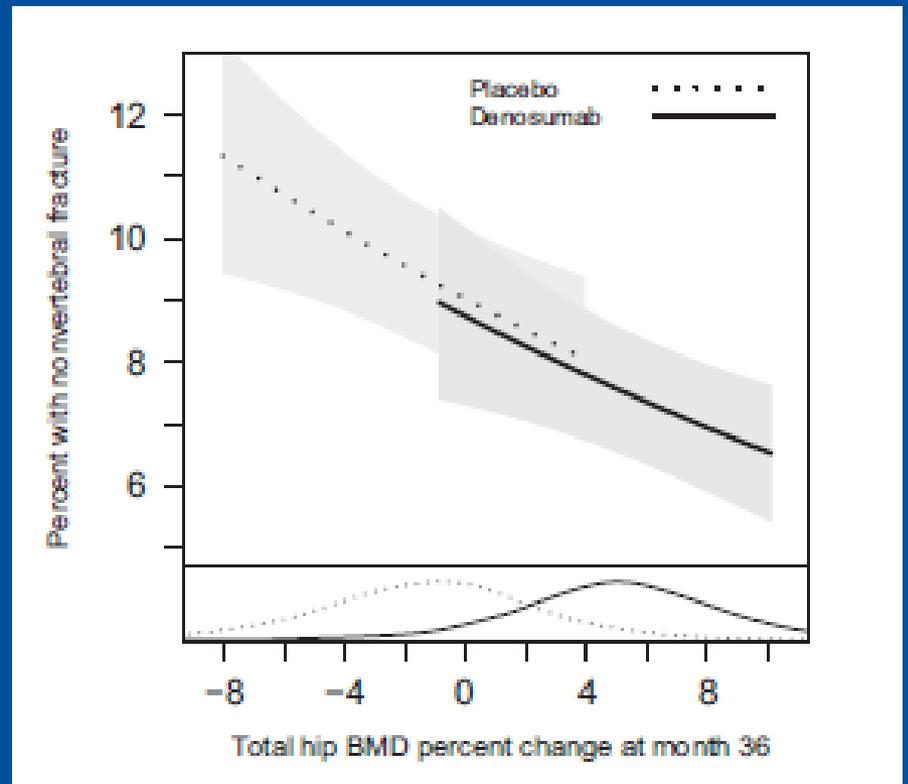
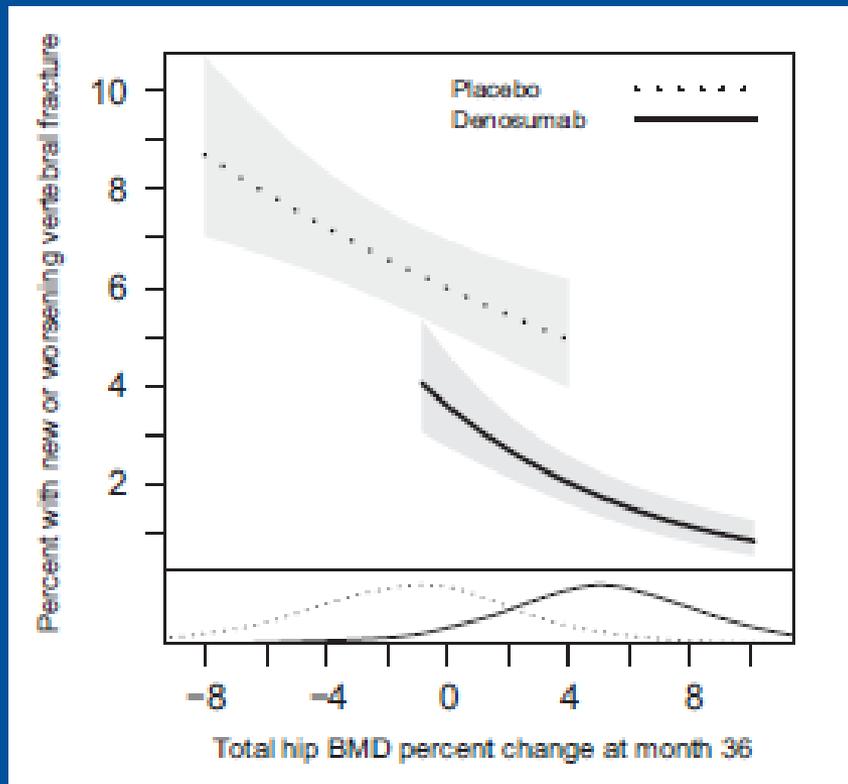
ε. α+γ

ζ. τίποτα από τα παραπάνω

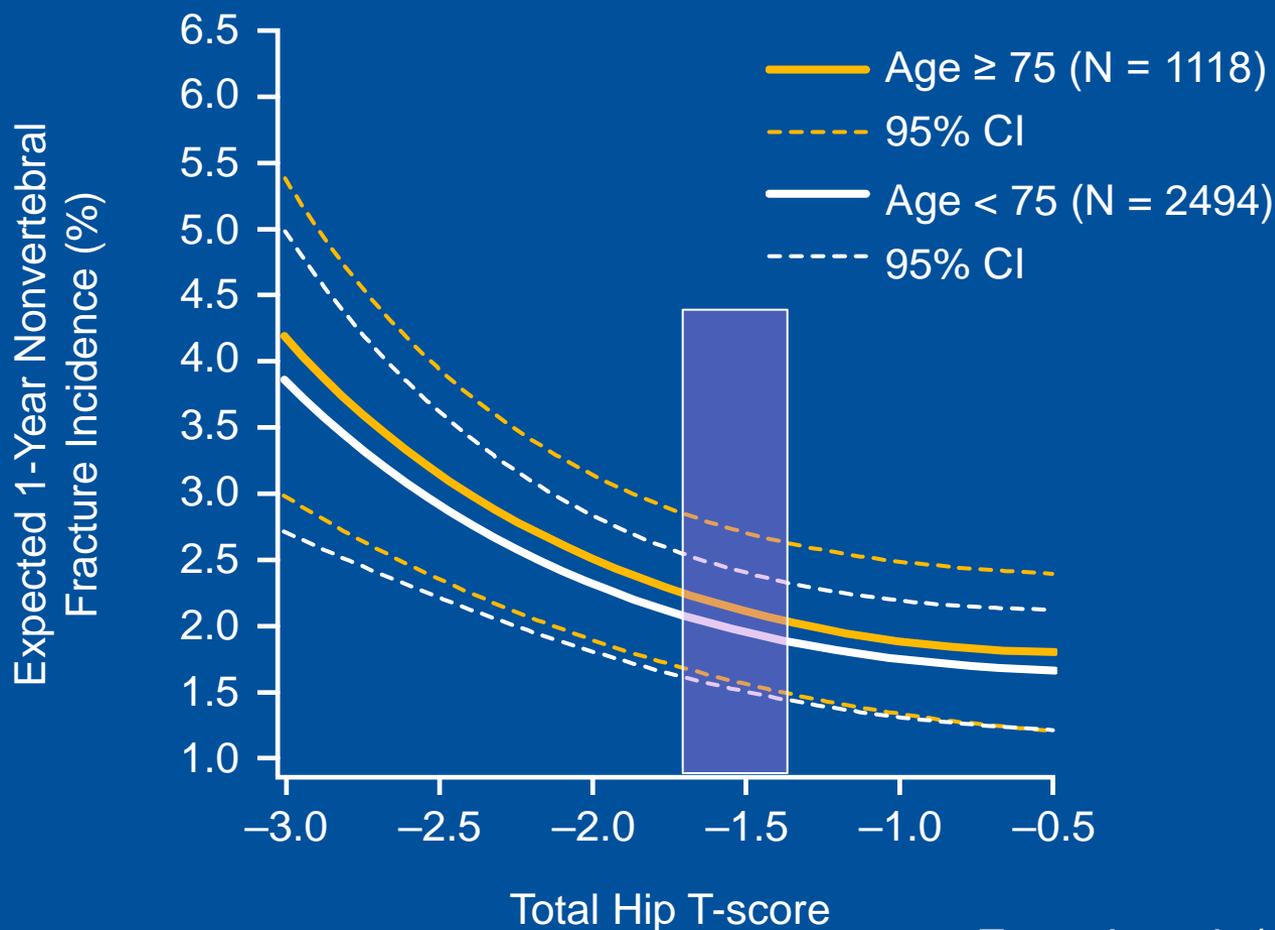
Ποιος μπορεί να είναι ο στόχος της θεραπείας στην ΟΠ;

- Νέο κάταγμα ευθραστότητας
- BMD
- Καταγματικός κίνδυνος (FRAX)
- Δείκτες οστικού μεταβολισμού
- Συνδυασμός αυτών

Σχέση μεταβολών BMD και ελάττωση κινδύνου καταγμάτων στο Denosumab Μελέτη Freedom



Σχέση T-score ολικού ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε συνάρτηση με την ηλικία



Ferrari et al. (MS in prep)

Ερώτηση 3

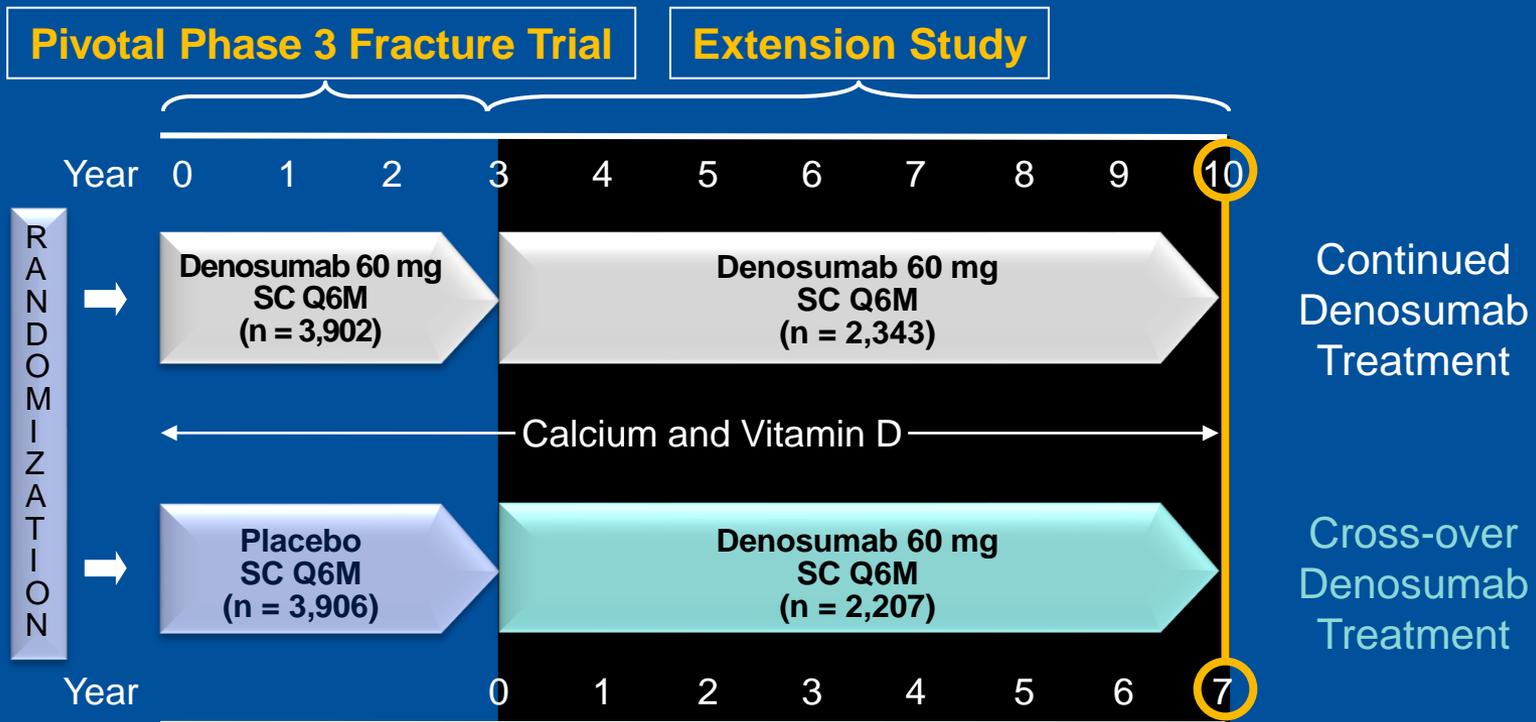
Ποιά κατά τη γνώμη σας, είναι η βέλτιστη χρονική διάρκεια της θεραπείας;

α. έως 3 χρόνια

β. 5 χρόνια και επανεκτίμηση

γ. > 5 χρόνια

Σχεδιασμός μελέτης Pivotal Phase 3 Study – Extension



- All patients who completed the pivotal phase 3 fracture trial (completed their 3-year visit, did not discontinue investigational product, and did not miss more than 1 dose) were eligible to participate.

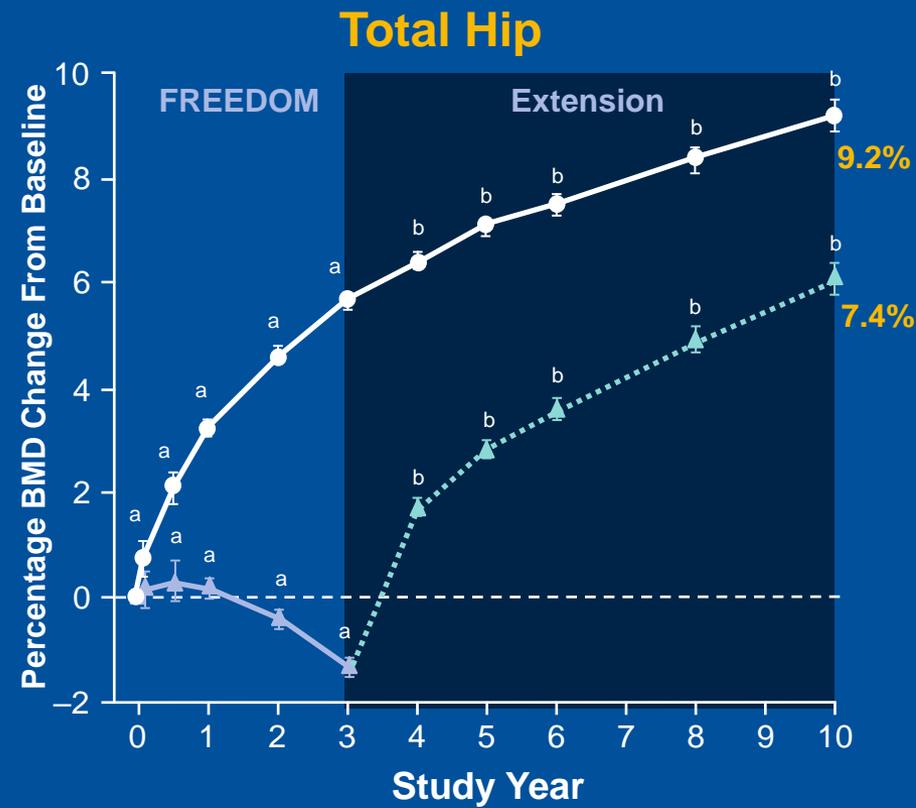
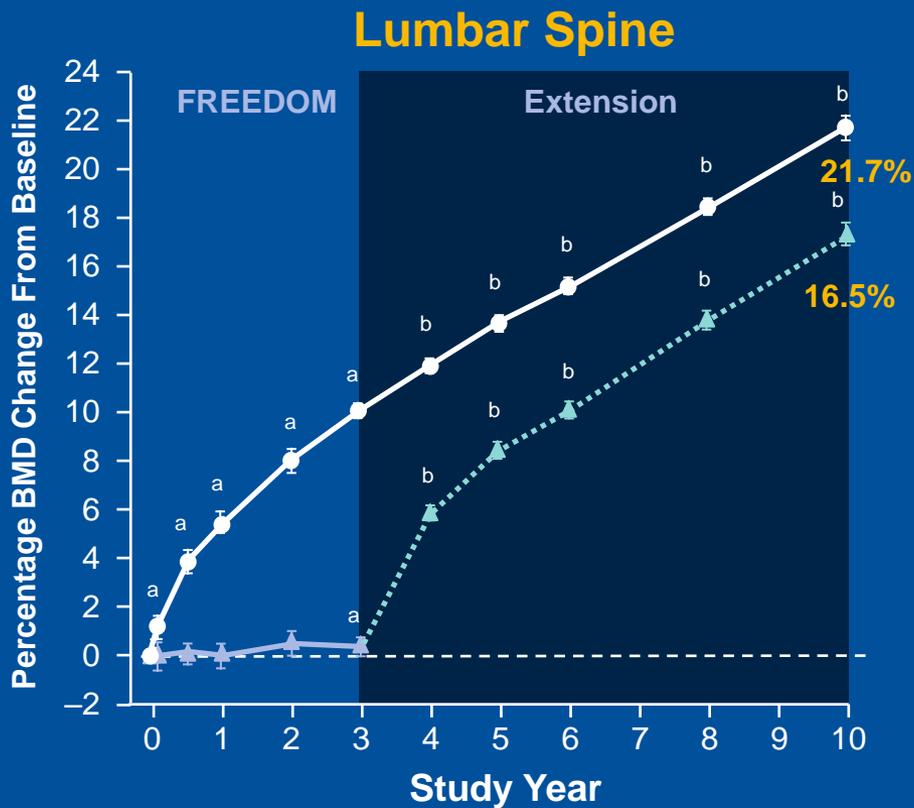
SC = subcutaneous; Q6M = once every 6 months

Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

Μεταβολή BMD σε ΟΜΣΣ και ολικό ισχίο κατά τη διάρκεια 10 ετών με Denosumab

FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension

— Placebo (n=3906) Crossover denosumab (n=2207) — Long-term denosumab (n=2343)



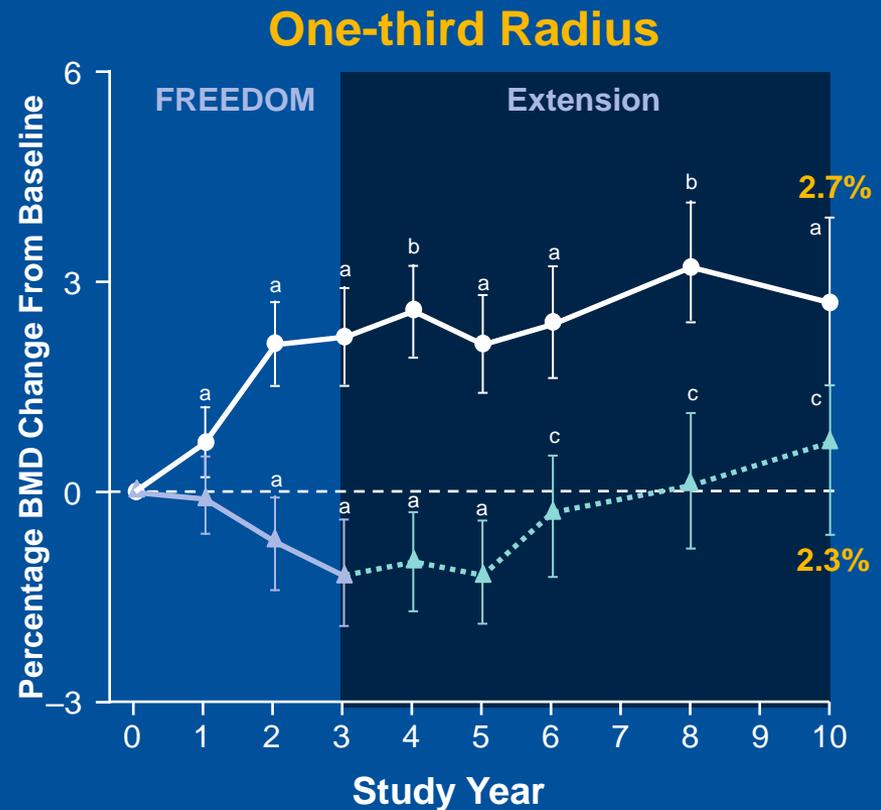
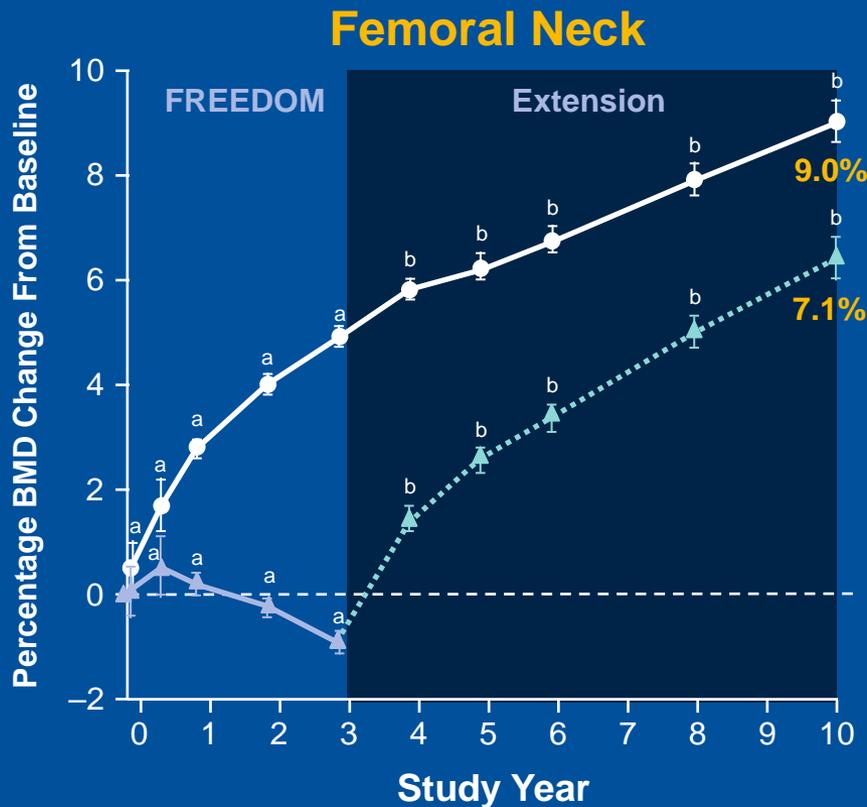
Data represent least-squares means and 95% CI.

^ap<0.05 compared with FREEDOM baseline. ^bp<0.05 compared with FREEDOM and extension baselines.

BMD = bone mineral density. Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

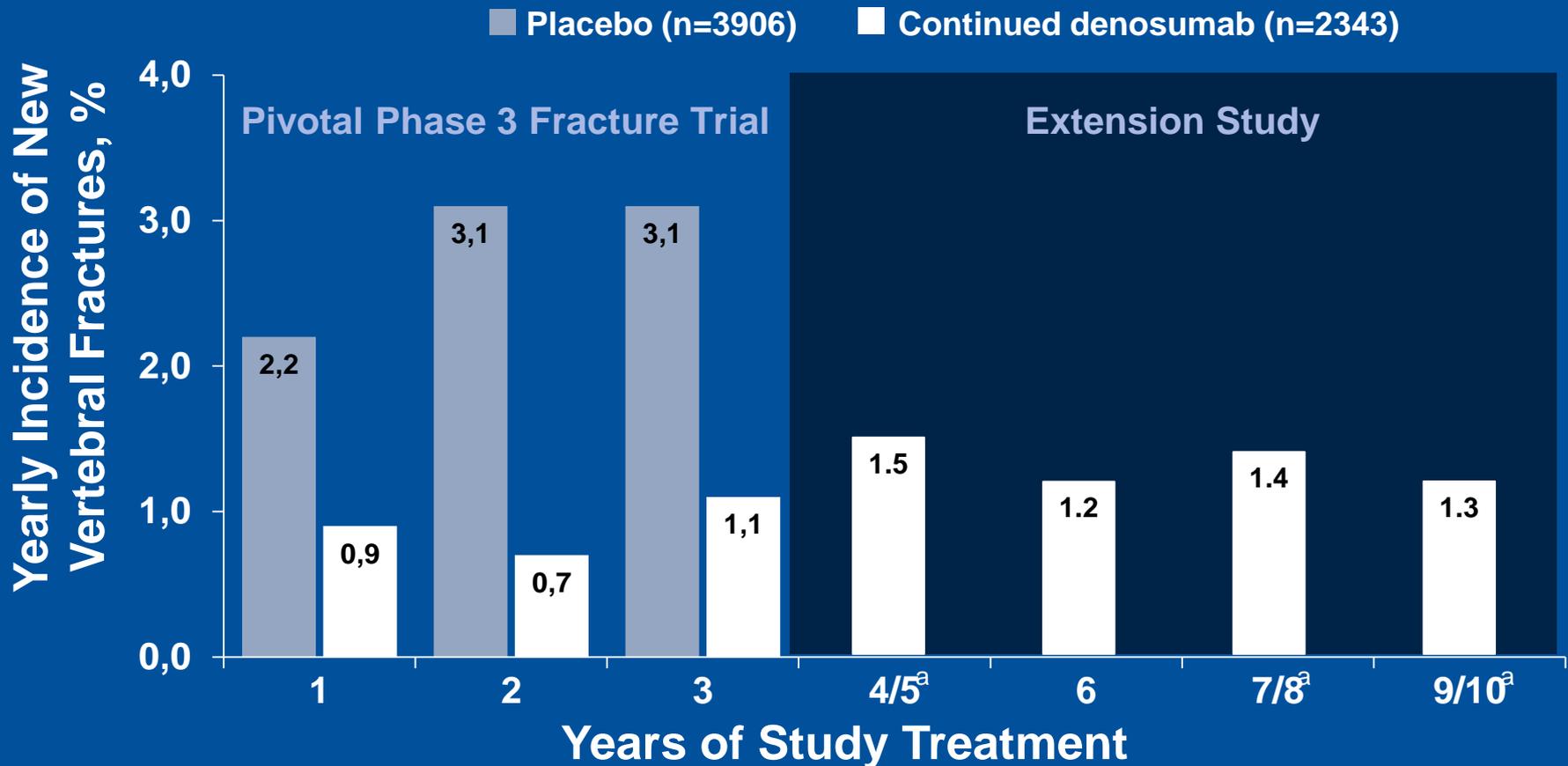
Μεταβολή BMD αυχένα μηριαίου και αντιβραχίου κατά τη διάρκεια 10 ετών με Denosumab FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension

— Placebo (n=3906) Crossover denosumab (n=2207) — Long-term denosumab (n=2343)



Percentage changes from FREEDOM baseline in BMD are shown for the lumbar spine, total hip, femoral neck, and one-third radius. Final number listed at year 10 represents BMD percentage change while on denosumab treatment (from FREEDOM baseline for the long-term group and from extension baseline for the crossover group). Data are least-squares means (95% CI). ^ap<0.05 compared with FREEDOM baseline. ^bp<0.05 compared with FREEDOM and extension baselines. ^cp<0.05 compared with extension baseline. BMD=bone mineral density. Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

Ετήσια επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια 10 ετών *Pivotal Phase 3 Study – Extension*

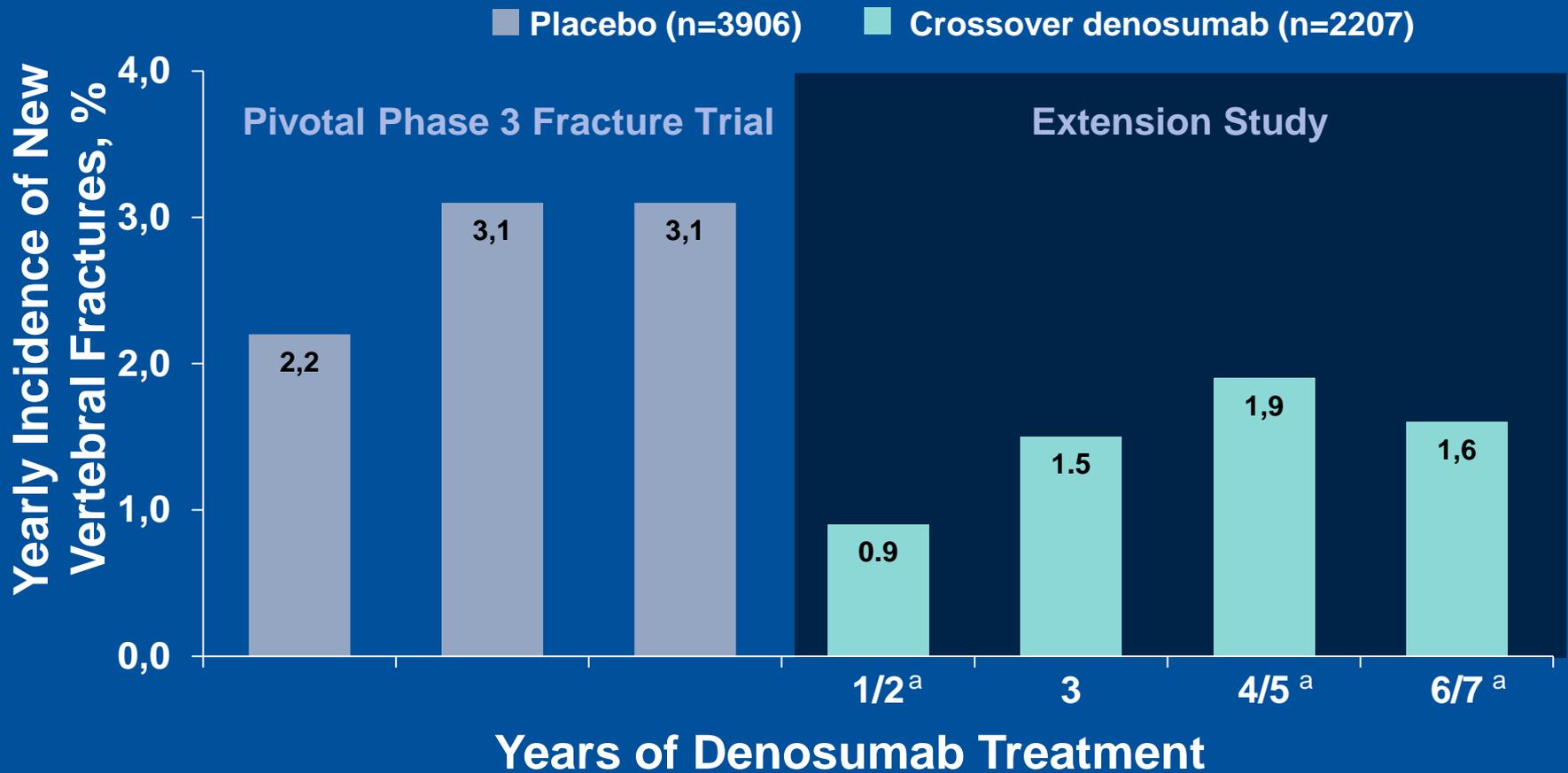


The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 yrs. Fractures were collected as AEs in this study.

^aAnnualized incidence: (2-year incidence) / 2.

Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523..

Ετήσια επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια 7 ετών *Pivotal Phase 3 Study – Extension*

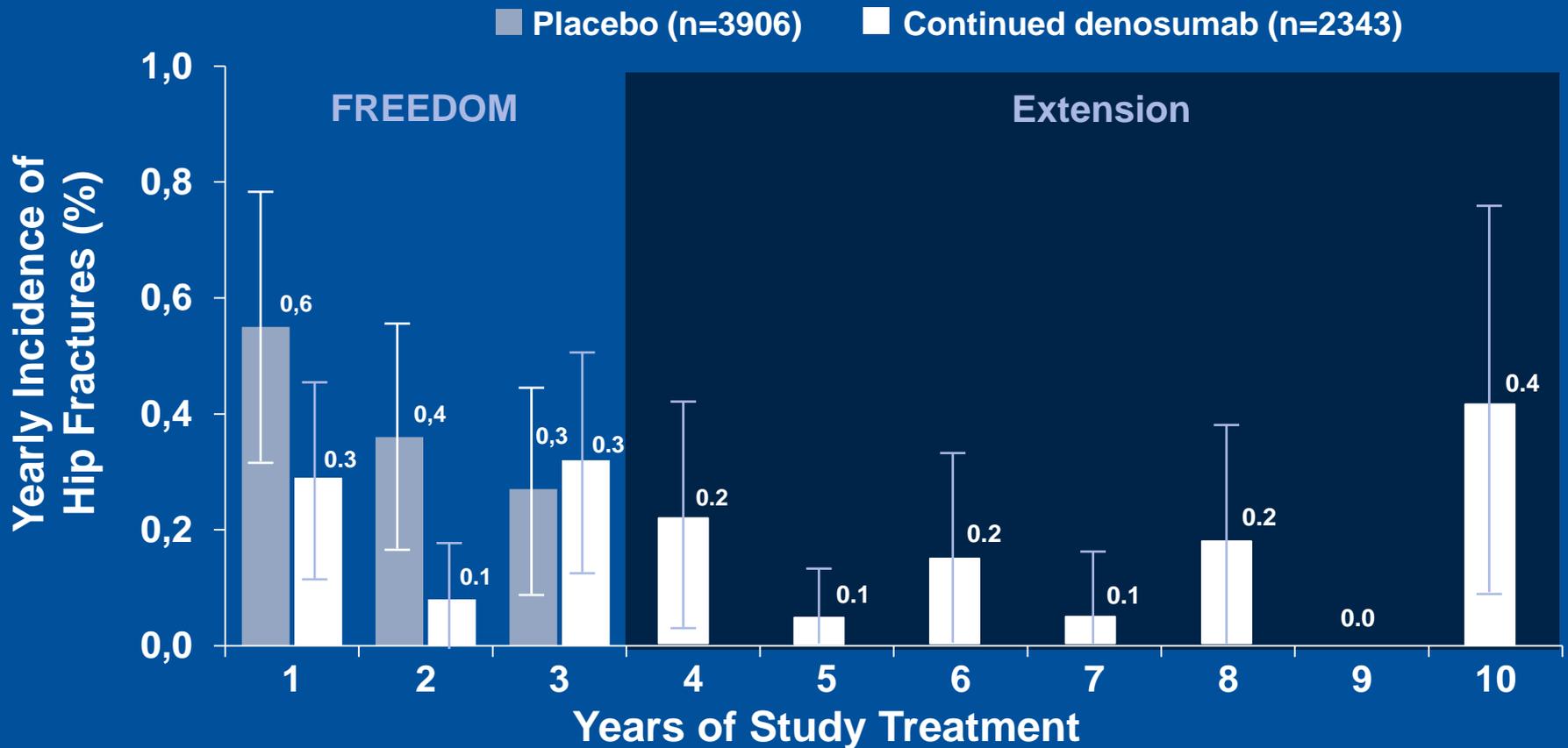


The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 yrs. Fractures were collected as AEs in this study.

^aAnnualized incidence: (2-year incidence) / 2.

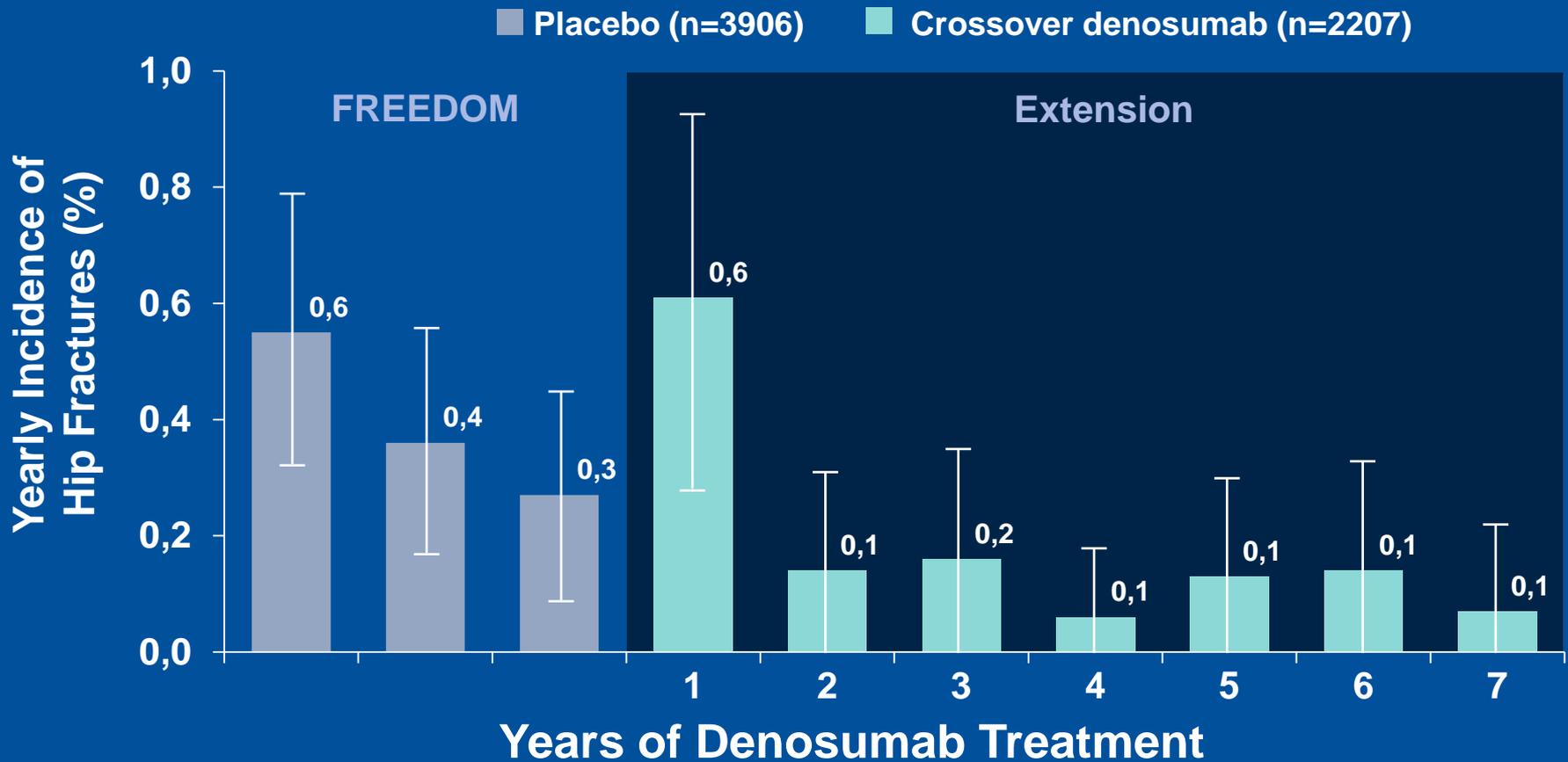
Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

Ετήσια επίπτωση καταγμάτων ισχίου κατά τη διάρκεια 10 ετών *FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension*



The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 years.

Ετήσια επίπτωση καταγμάτων ισχίου κατά τη διάρκεια 7 ετών FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension



The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 years.

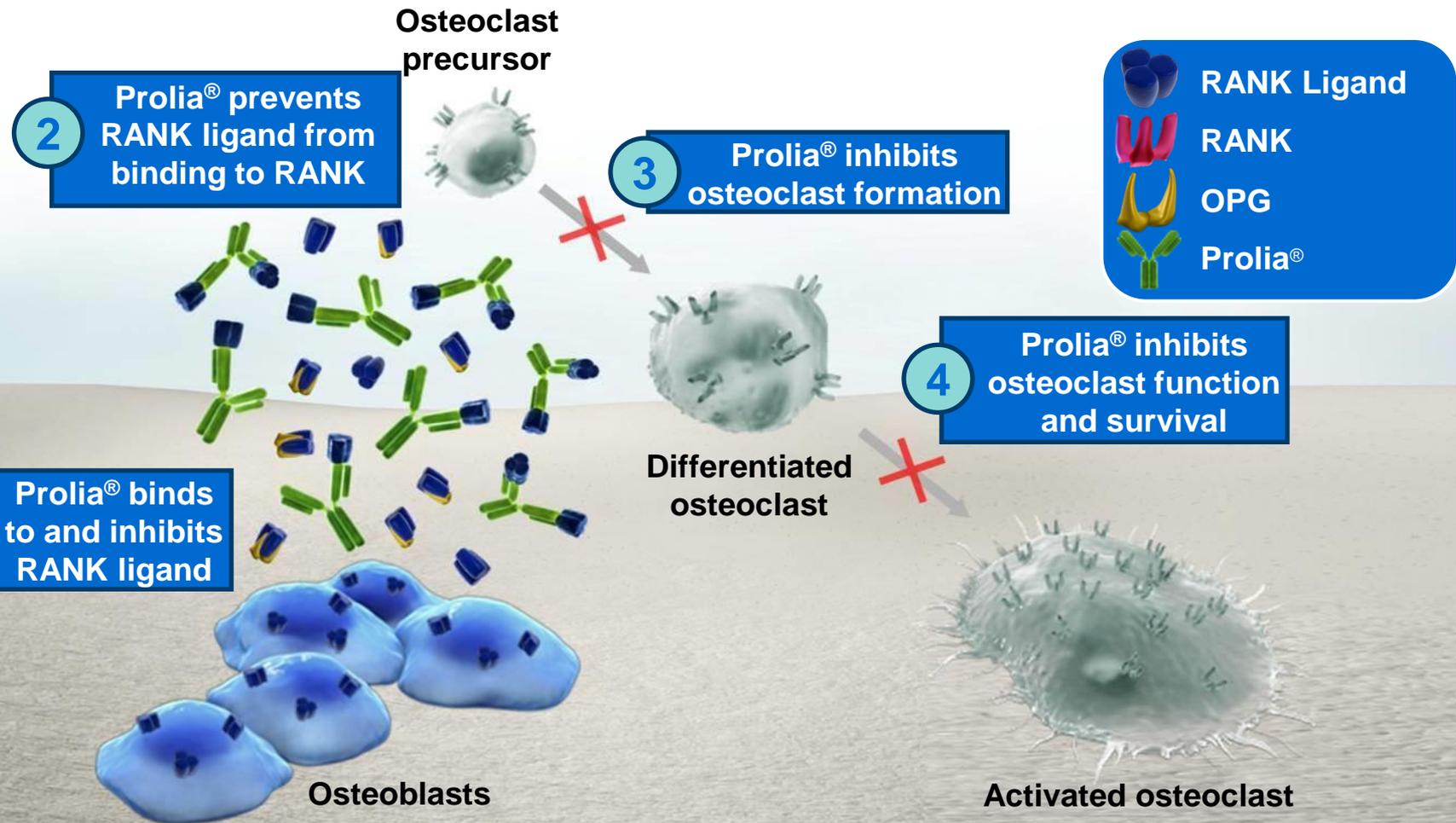
Yearly Exposure-adjusted Participant Incidence of Adverse Events per 100 Participant-years of Follow-up *FREEDOM* and the Open-Label *FREEDOM* Extension

Years of treatment	Placebo			Long-term and crossover denosumab groups combined									
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N =	3,883	3,687	3,454	6085	5787	5452	4099	3890	3582	3261	1743	1585	1451
All adverse events	189.5	156.3	132.8	165.3	137.8	124.6	129.9	110.9	110.0	108.4	107.6	109.5	95.9
Infections	38.6	33.9	31.7	35.1	30.3	29.5	29.1	26.0	27.2	26.5	27.0	27.0	23.0
Malignancies	1.8	1.6	1.5	1.9	1.5	2.2	2.3	2.4	2.2	2.7	1.7	2.6	1.6
Eczema	0.8	0.5	0.6	1.4	1.1	1.0	1.1	1.2	0.9	0.7	0.8	0.9	1.3
Hypocalcemia	<0.1	0	<0.1	<0.1	<0.1	0	<0.1	0.1	0	<0.1	<0.1	0	0.1
Pancreatitis	<0.1	<0.1	0	<0.1	<0.1	<0.1	0	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0
Serious adverse events	11.7	11.9	10.8	12.0	11.5	12.3	11.5	12.9	12.6	14.4	11.5	13.1	12.3
Infections	1.1	1.4	1.4	1.5	1.6	1.4	1.4	1.3	1.9	2.3	1.2	1.5	2.6
Cellulitis or erysipelas	0	0	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1
Atypical femoral fracture	0	0	0	0	0	<0.1	0	0	0	<0.1	0	0	0
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0	0	<0.1	0	<0.1	0	0.2	<0.1	0	<0.1	<0.1
Fatal adverse events	0.8	0.8	1.0	0.7	0.6	0.7	0.5	0.8	0.9	1.5	0.7	1.0	0.9

Analyses were based on the original randomized treatments in *FREEDOM*. All adverse and serious adverse events were coded using MedDRA v13.0. N = number of women who received ≥1 dose of investigational product in *FREEDOM* or the Extension. All subjects treated with denosumab during *FREEDOM* are included in the first 3 years. Years 1-7 of denosumab exposure include the first 7 years for the long-term group, and the 7 years of the active treatment extension for the cross-over group. Years 8-10 are the last 3 years for the long-term group only.

Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

Denosumab, a RANK Ligand Inhibitor, Inhibits Osteoclast Formation, Function, and Survival



Ερώτηση 4

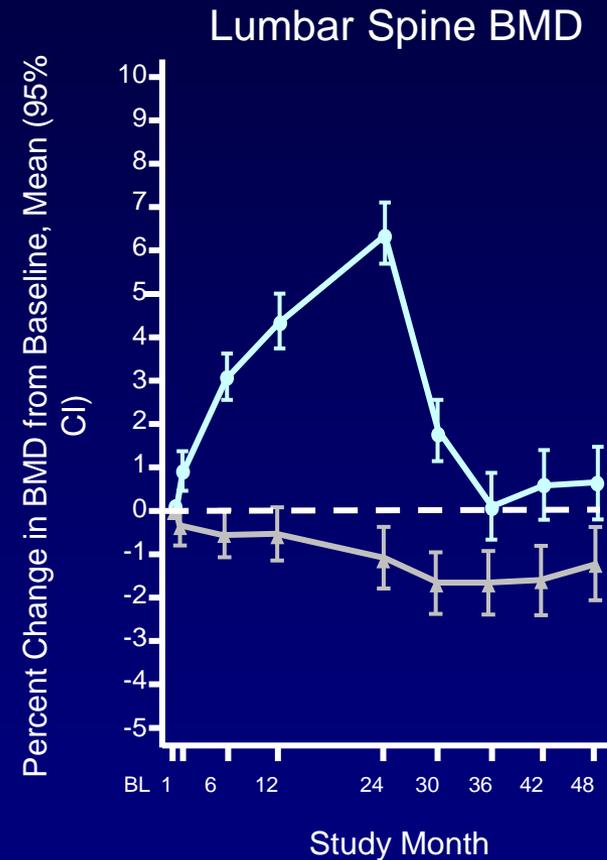
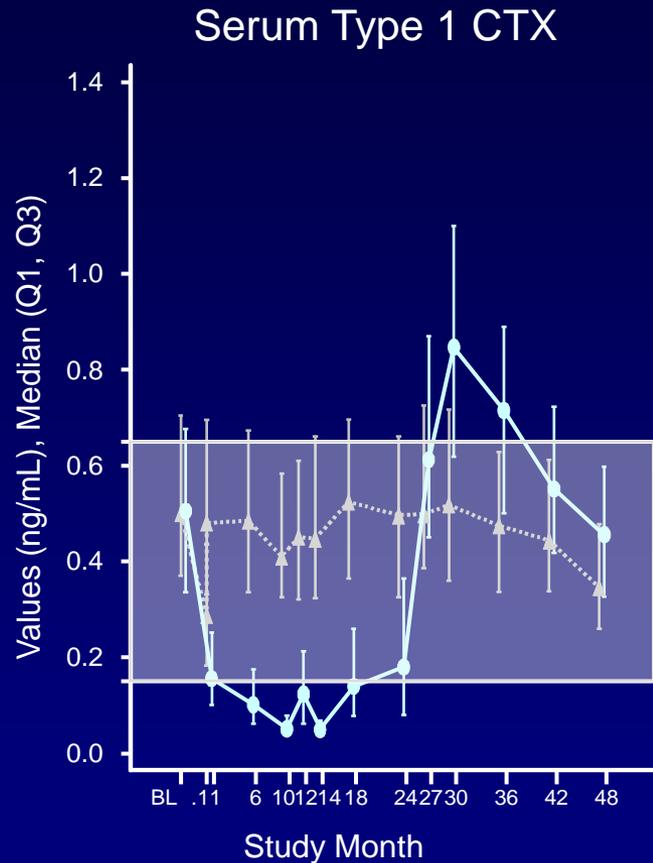
Ποιά η διαχείριση του ασθενούς μετά τη διακοπή της θεραπείας με Denosumab;

α. χορήγηση Ca + Vit. D και επανεκτίμηση

β. χορήγηση άλλης αντιοστεκλαστικής αγωγής

γ. χορήγηση Teriparatide

Αναστρέψιμη δράση Denosumab σε δείκτες οστικού μεταβολισμού και BMD



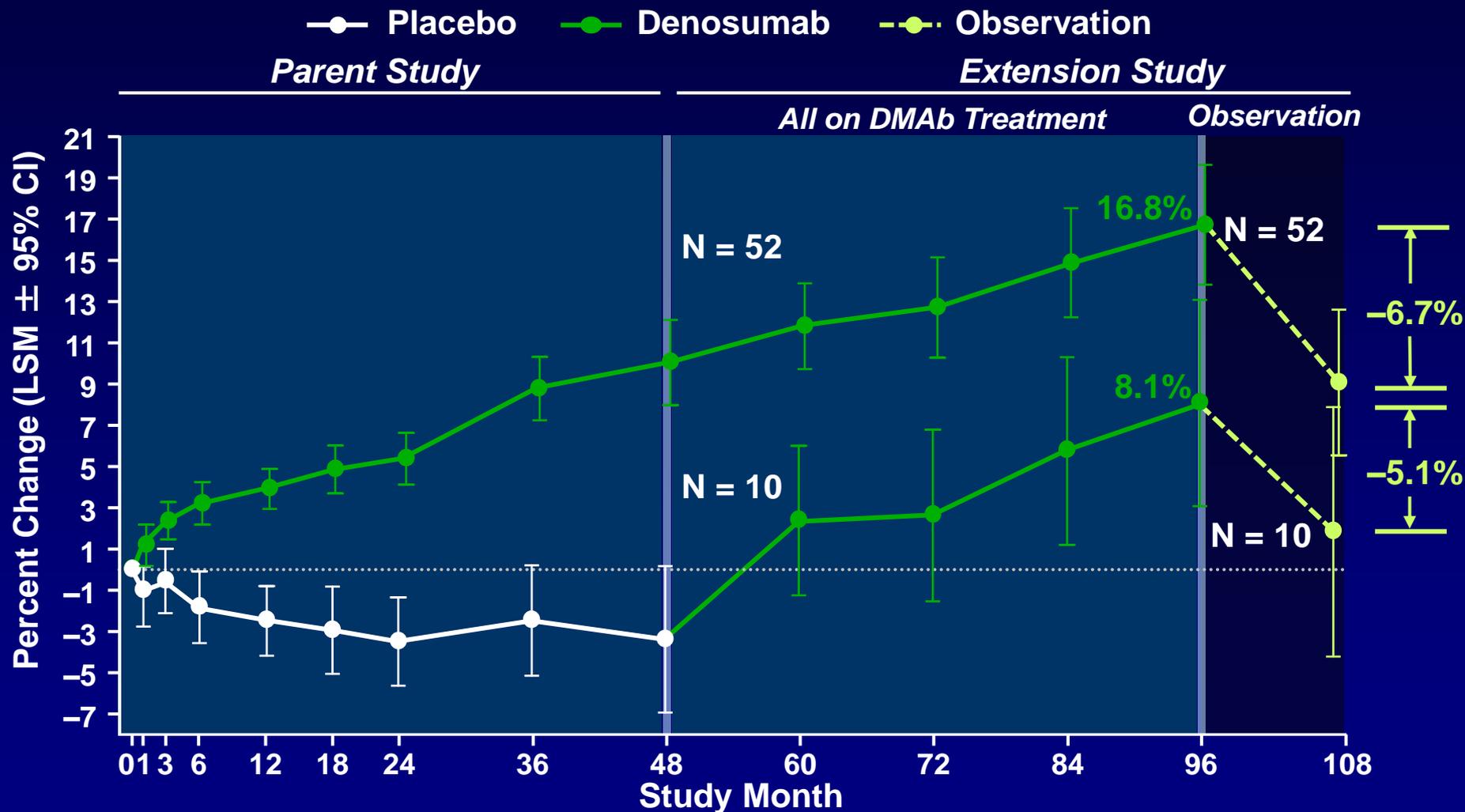
●●● Denosumab (N = 128) ▲▲▲ Placebo (N = 128)

Includes subjects who enrolled in the off-treatment phase

Reference: ¹Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011

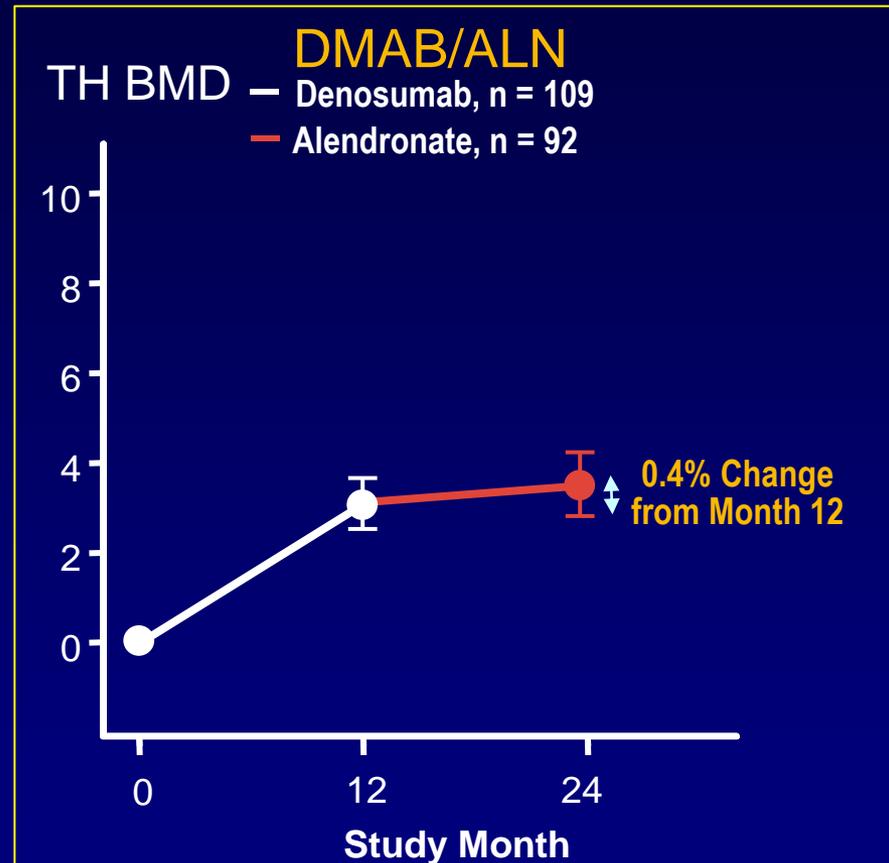
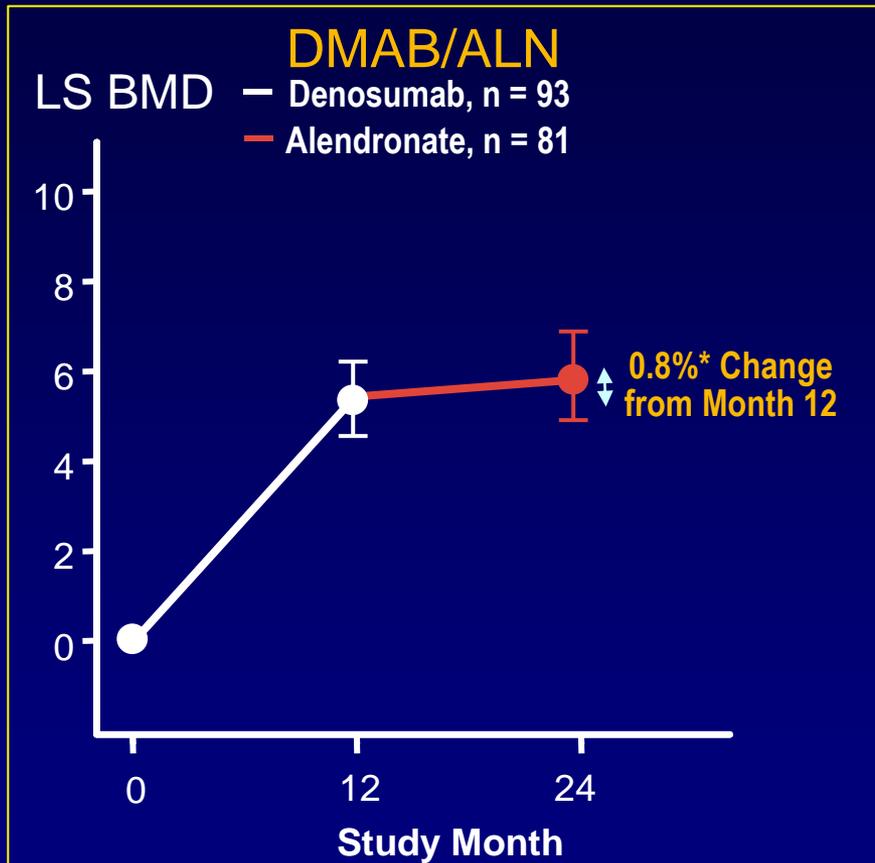
CTX: carboxy-terminal collagen crosslinks; Q1, Q3: first, third quartile; BMD: bone mineral density; CI: confidence interval

Effects of 1-year Follow-up Observational Phase After 8 Years of Continued DMAb Treatment on Lumbar Spine BMD



Includes subjects who enrolled into the observational phase with 8 years of continued DMAb treatment (N = 52) or those with 4 years of placebo followed by 4 years of continued DMAb treatment (N = 10).
 McClung et al., JCEM 2017

Μεταβολή BMD ΟΜΣΣ και ολικού ισχίου: Denosumab σε αλενδρονάτη – 2 έτη DAPS Study



- Analysis of BMD measurements were exploratory, and not powered to study a true difference

An ANCOVA model for each treatment period was used to calculate the percent change from Month 12 to Month 24 (indicated in gold).

The period baseline value of the variable, treatment, machine type, period baseline value by machine type interaction was separately adjusted and stratified by center and prior osteoporotic fracture.

*Statistically significant difference. ANCOVA = analysis of covariance

McClung MR, et al. Presented at: The International Society for Clinical Densitometry; April 6-9, 2011; Miami, FL. Poster 116.

Διακοπή του Denosumab μετά χορήγηση για ΟΠ *Επίσημη Θέση της ECTS*

- Καθώς η διακοπή του Denosumab συνοδεύεται από μείωση της BMD και αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής κρίνεται σκόπιμο είτε να μην διακόπτεται η αγωγή και συνεχίζεται για 10 έτη είτε να ακολουθείται από άλλη αντιοστεοπορωτική αγωγή όπως τα διφωσφονικά.

Περίπτωση 2

Γυναίκα καπνίστρια 56 ετών μετά α/α έλεγχο για πρόσφατη οσφυαλγία, βρίσκεται # O1

DEXA: LB Tsc= -2.9, FN Tsc= -2.3

FRAX: 12% για μείζον ΟΠ#, 5.3% για ΟΠ# ισχίου

Αποκλεισμός 2^{ους} ΟΠ

Συννοσηρότητα (-)

Έναρξη BP pos

Μετά 4 έτη:

α/α έλεγχος (-) για νέο #

DEXA: LB Tsc= -2.4, FN Tsc= -2.0

FRAX: 12% για μείζον ΟΠ#, 4.5% για ΟΠ# ισχίου

Συννοσηρότητα (-)

Ερώτηση 1

Ποιά τα επόμενα βήματα διαχείρισης της ασθενούς;

α. διακοπή θεραπείας και επανεκτίμηση σε 2 χρόνια

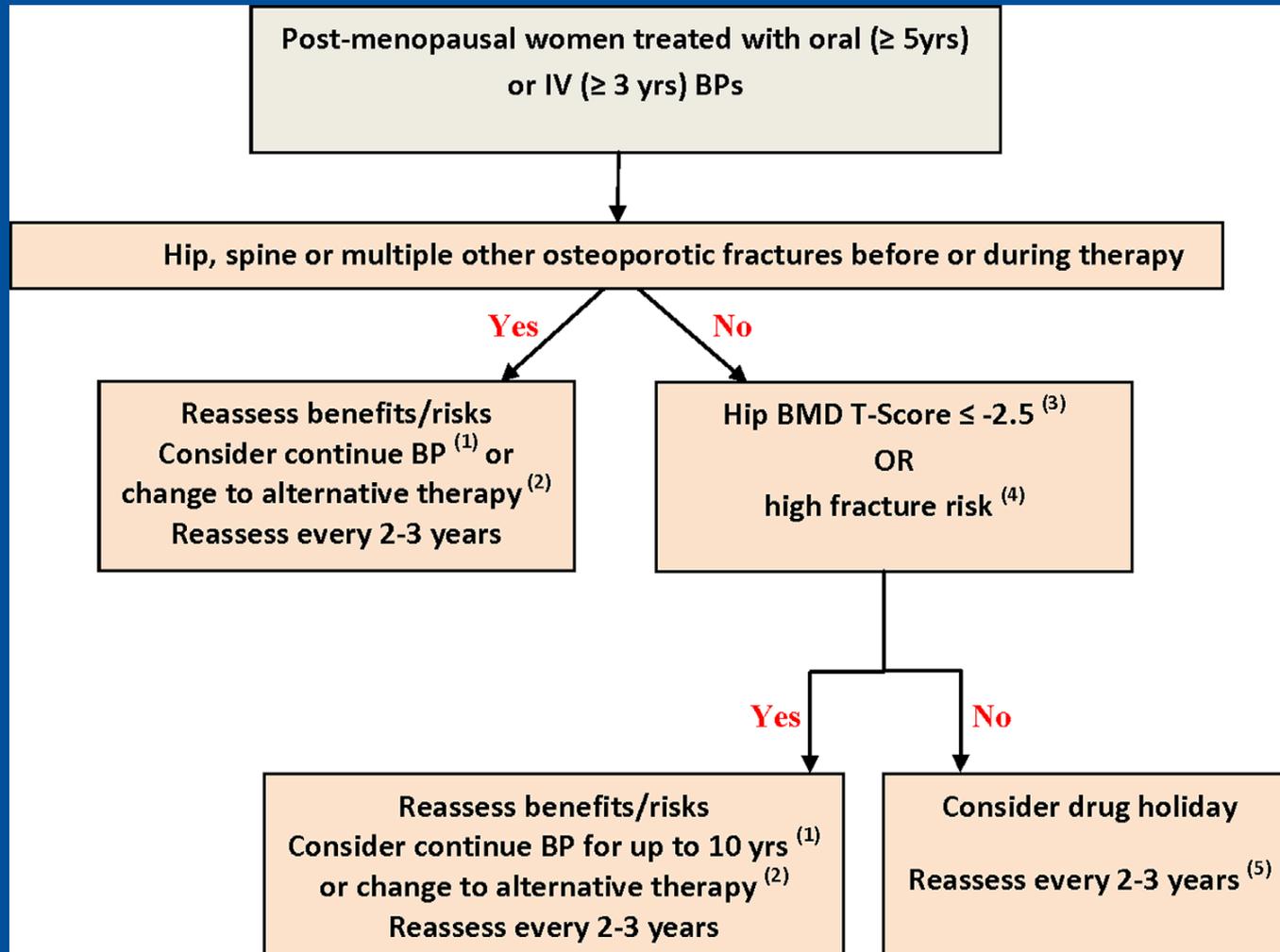
β. συνέχιση της ίδιας θεραπείας

γ. αλλαγή θεραπείας σε άλλο BP

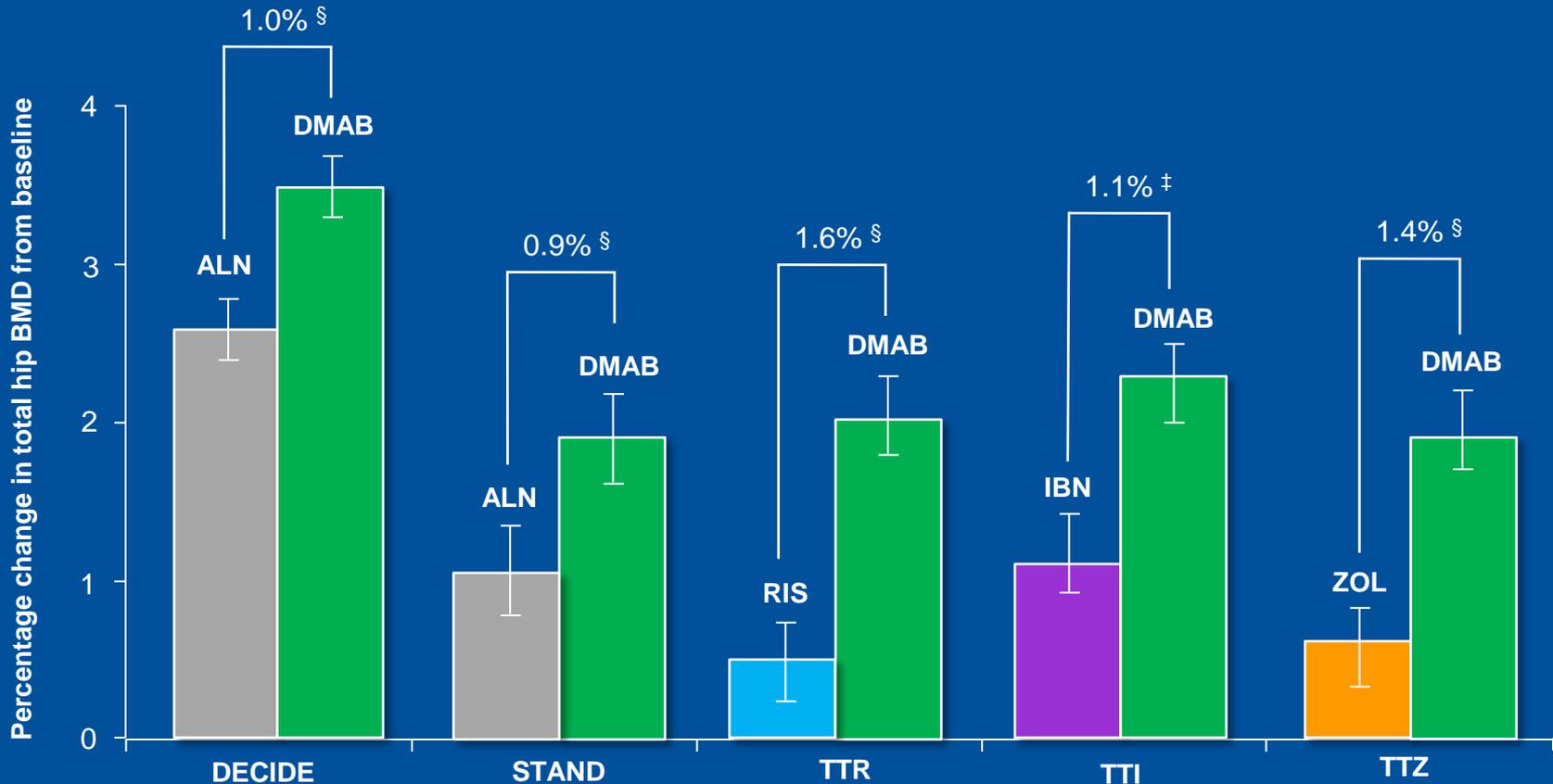
δ. αλλαγή θεραπείας σε Denosumab

ε. αλλαγή θεραπείας σε Teriparatide

Αλγόριθμος μακροχρόνιας θεραπείας με διφωσφονικά



Μελέτες μετάβασης σε Denosumab vs. διφωσφονικό – μεταβολή BMD ολικού ισχίου



GRAPH IS SHOWN FOR ILLUSTRATIVE PURPOSES ONLY. RESULTS FROM DIFFERENT STUDIES SHOULD NOT BE DIRECTLY COMPARED

ALN – alendronate; DMAB – denosumab; RIS – risedronate; IBN – ibandronate; ZOL – zoledronate

TTR – transition to risedronate, TTI – transition to ibandronate, TTZ – transition to zoledronate; Data are least-squares means and 95% confidence intervals.

§ - $p < 0.0001$; ‡ - $p < 0.001$. Miller PD, et al. ASBMR 2015 poster SU0340 (Data adapted from Roux C, et al. *Bone*. 2014; 58: 48-54. Recknor C, et al.

Obstet Gynecol. 2013; 121: 1291-9.. Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 72-81. Brown JP, et al. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 153-161. Miller PD, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 3163-3170)

Ερώτηση 2

Μετά από 5 χρόνια συνεχιζόμενης θεραπείας με αντιοστεοκλαστική αγωγή, οι κίνδυνοι είναι περισσότεροι από τα οφέλη;

- Σωστό
- Λάθος

Ερώτηση 3

Ποιά η βέλτιστη χρονική διάρκεια θεραπείας με το Denosumab για αυτήν την ασθενή;

α. έως 3 χρόνια

β. 5 χρόνια και επανεκτίμηση

γ. > 5 χρόνια

Συμπερασματικά

- Οι ασθενείς με ΟΠ χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση, εκτίμηση και πιθανώς αλλαγές στην αγωγή
- Η έλλειψη δεικτών δημιουργεί δυσκολίες στην απόφαση της θεραπευτικής επιλογής
- Η σχέση μακροχρόνιου οφέλους/κινδύνου της θεραπευτικής επιλογής είναι σημαντική
- Η συν-απόφαση με τον ασθενή στην αγωγή είναι σημαντική σε χρόνια νοσήματα όπως η ΟΠ για καλύτερη συμμόρφωση