



**Denosumab.
Καινούργια δεδομένα
μακροχρόνιας χορήγησης.**

**Δρ Αχιλλέας Ε. Γεωργιάδης
Ρευματολόγος**

**Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών και Παρισίων
Διευθυντής Κέντρων Οστεοπόρωσης. Αθήνα
[www. myoskeletiko.com](http://www.myoskeletiko.com), www.osteonews.gr**

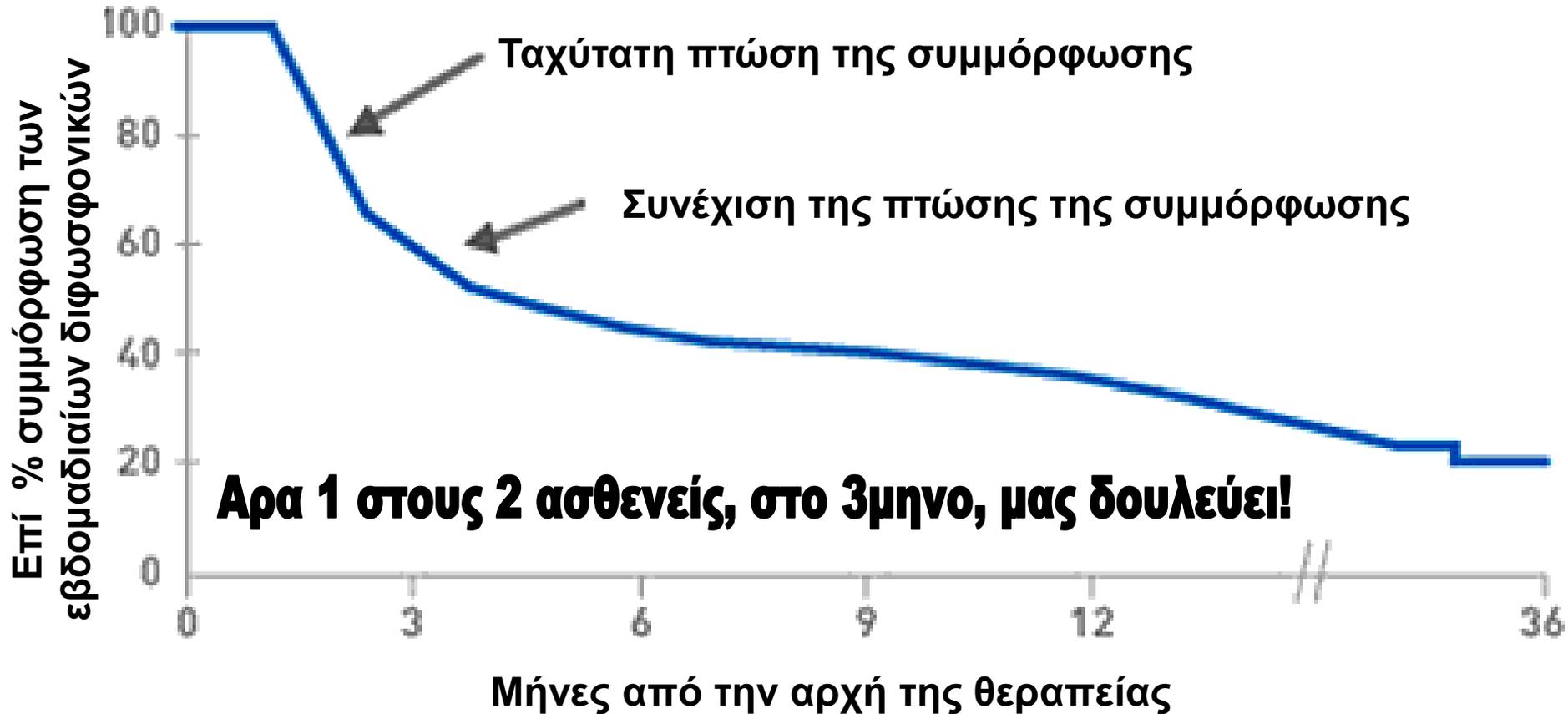


© Ron Leishman * www.ClipartOf.com/1046029

**Εχω μόνιμη σύγκρουση συμφερόντων με όλους,
διότι έχω συνεργασθεί κατά καιρούς
με όλες τις παρακάτω ανταγωνιστικές εταιρείες:**

**Novartis, Pfizer, Astellas, Rotta, Angellini,
Glaxo, Amgen, Menarini, Lilly, Nycomed, ITF, Βιανέξ, MSD,
Leo, Pharmacist, Roche, Chiesi, Pharmanel και αρκετές άλλες
όπως και με τον ΕΟΦ.**

και αυτό διότι με τα διφωσφονικά έχουμε ένα τεράστιο πρόβλημα συμμόρφωσης στη θεραπεία



Identified Treatment Gap NCQA HEDIS

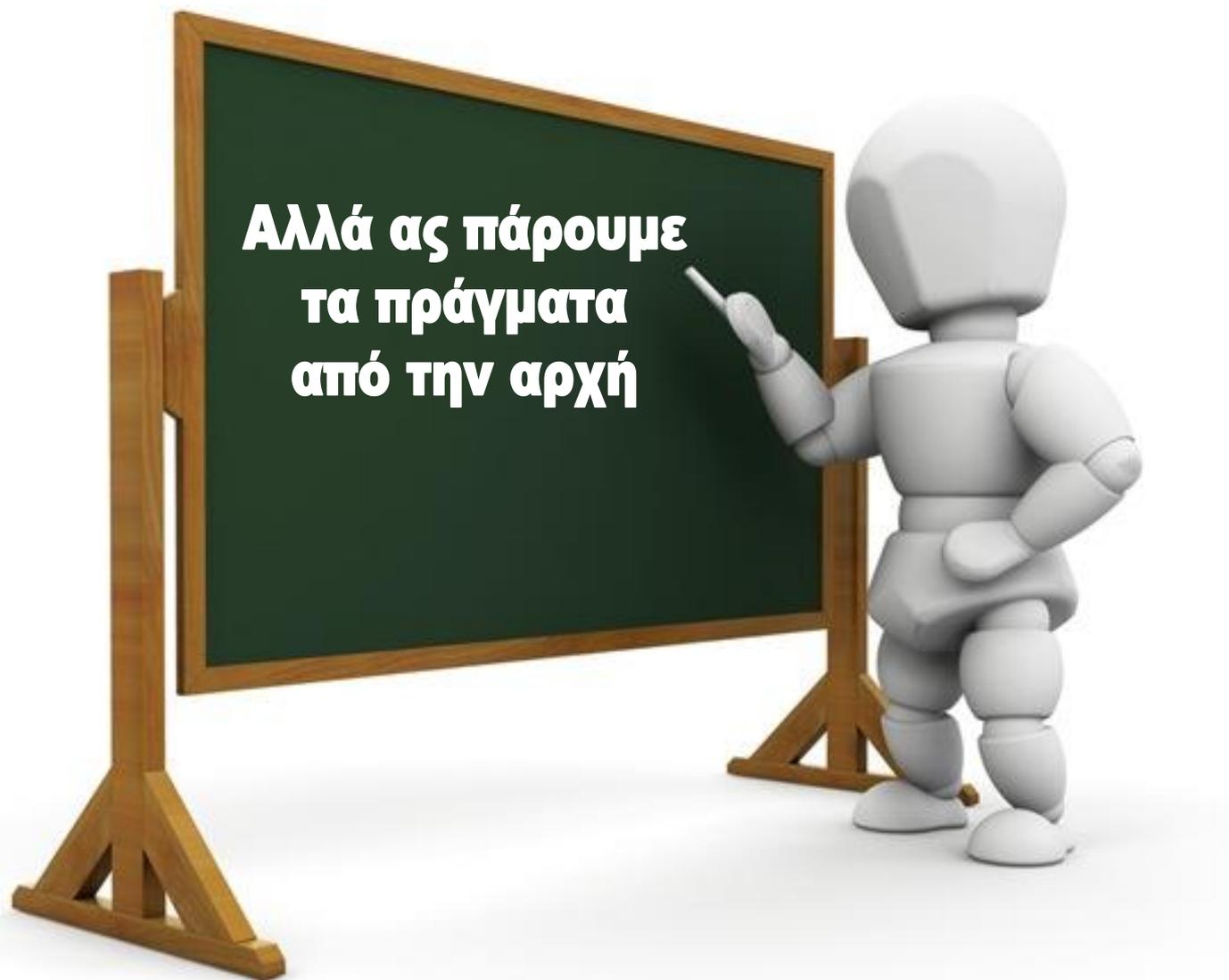
HEDIS Measure	% Compliance*
Beta-blocker persistence after a heart attack	81.3%
Breast cancer screening	70.5%
Colorectal cancer screening	62.4%
Osteoporosis management after a fracture	22.8%

**Η κακή συμμόρφωση αφορά όλες τις παθήσεις
αλλά στην οστεοπόρωση είναι εντυπωσιακά χαμηλή!**

*2011 HMO Rates

NCQA State of Healthcare 2012 - HMO Statistics (Commercial or Medicare data from 2011).
<http://www.ncqa.org/Portals/0/State%20of%20Health%20Care/2012/SOHC%20Report%20Web.pdf>.
Accessed February 2013.





**Αλλά ας πάρουμε
τα πράγματα
από την αρχή**

**Οστική αναδόμηση ή ανακατασκευή είναι
η διαδικασία που εφαρμόζεται,
όταν ο οργανισμός θέλει να αποδεσμεύσει
το απαραίτητο γι' αυτόν Ασβέστιο
διορθώνοντας παράλληλα τις βλάβες του οστίτη ιστού!**

Βασικές γνώσεις για την Οστική Αναδόμηση

- 1. Αφορά μικρά τμήματα (νησίδες) του οστίτη ιστού που ονομάζονται Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες (ΒΠΜ)**
- 2. Κάθε 10 δευτερόλεπτα μια ΒΠΜ ξεκινά την διαδικασία της οστικής αναδόμησης που θα διαρκέσει 6-9 μήνες!**
- 3. Κάθε λεπτό βρίσκονται σε διαδικασία οστικής αναδόμησης περίπου 1.000.000 ΒΠΜς**
- 4. Η οστική αναδόμηση εξελίσσεται σε φάσεις και όταν ξεκινήσει υποχρεωτικά θα τελειώσει (φαινόμενο σύζευξης - coupling) σε 6-9 μήνες!**
- 5. Κάθε 10 χρόνια ανανεώνεται όλος ο σκελετός μας!**

**Το οιστρογόνο είναι η βασική ουσία
που διεγείρει τους οστεοβλάστες
των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων
και ξεκινά
την διαδικασία της Οστικής αναδόμησης**

**Οι οστεοβλάστες παράγουν ουσίες
(RANKL και Οστεοπροτεγερίνη)
που δημιουργούν τους οστεοκλάστες
οι οποίοι ανάλογα με την δραστηρότητά τους
προκαλούν ή όχι Οστεοπόρωση**

**Επομένως με τα φάρμακα
που διαθέτουμε μέχρι σήμερα
μπορούμε ή να διεγείρουμε τους οστεοβλάστες
(Οιστρογόνα, Τεριπαρατίδη κα)
ή να καταστείλουμε τους οστεοκλάστες
(Διφωσφονικά, Denosumab κα).**

**Η καταστολή των οστεοκλαστών
γίνεται είτε δηλητηριάζοντάς τους
(Διφωσφονικά)
είτε εμποδίζοντας την ωρίμανσή τους
(Denosumab)**

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!

**Επομένως σε περιπτώσεις
που υπερπαράγεται ο RANKL
όπως πχ στην εμμηνόπαυση,
λόγω του ότι ο οστεοβλάστης
δεν ελέγχεται πλέον από τα οιστρογόνα,**

**Εχουμε δύο επιλογές
ή να αποκλείσουμε τον RANKL
με μονοκλωνικό αντίσωμα
ή να χορηγήσουμε Οστεοπροτεγερίνη**

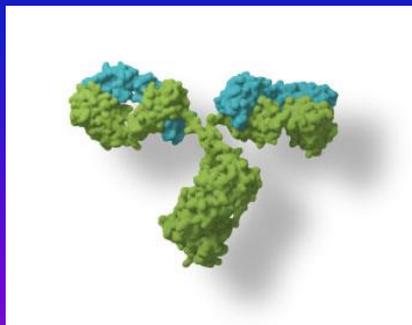
Γιατί όχι οστεοπροτεγερίνη;;

Μελέτες αποκάλυψαν ότι η οστεοπροτεγερίνη αυξάνει την πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα στους διαβητικούς!

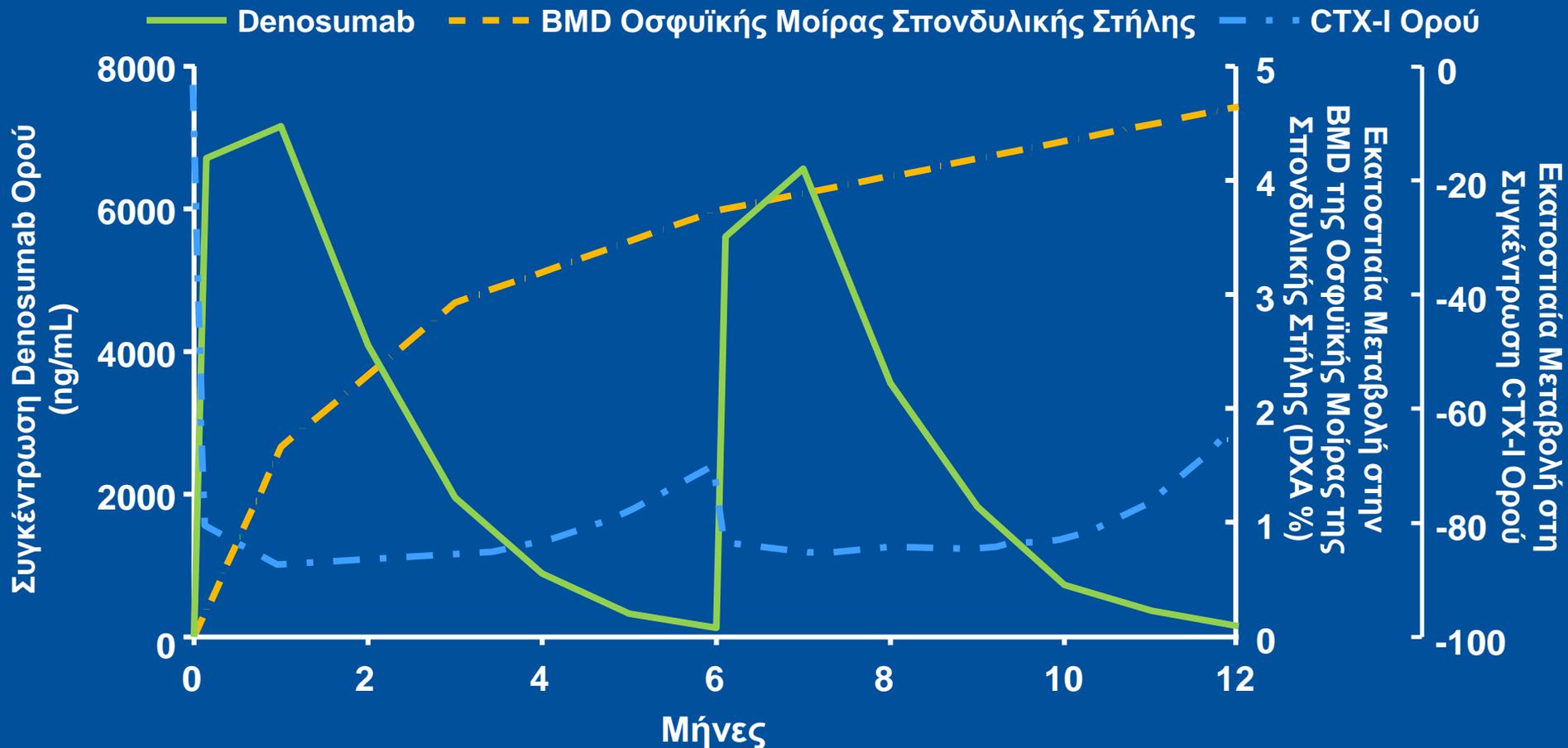


Τι είναι το Denosumab!

- 1. Πλήρως ανθρώπινο 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!**



Οι Ιδιότητες Φαρμακοκινητικής και Φαρμακοδυναμικής του Denosumab υποστηρίζουν το Δοσολογικό Σχήμα 60 mg SC Q6M



Q6M = μία φορά κάθε 6 μήνες, BMD = οστική πυκνότητα, CTX-I = C-τελοεπεπτιδίο τύπου I, DXA = απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831
Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl 1):S293;Abstract SU446 and poster
CHMP public assessment report (EMA/21672/2010)

**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

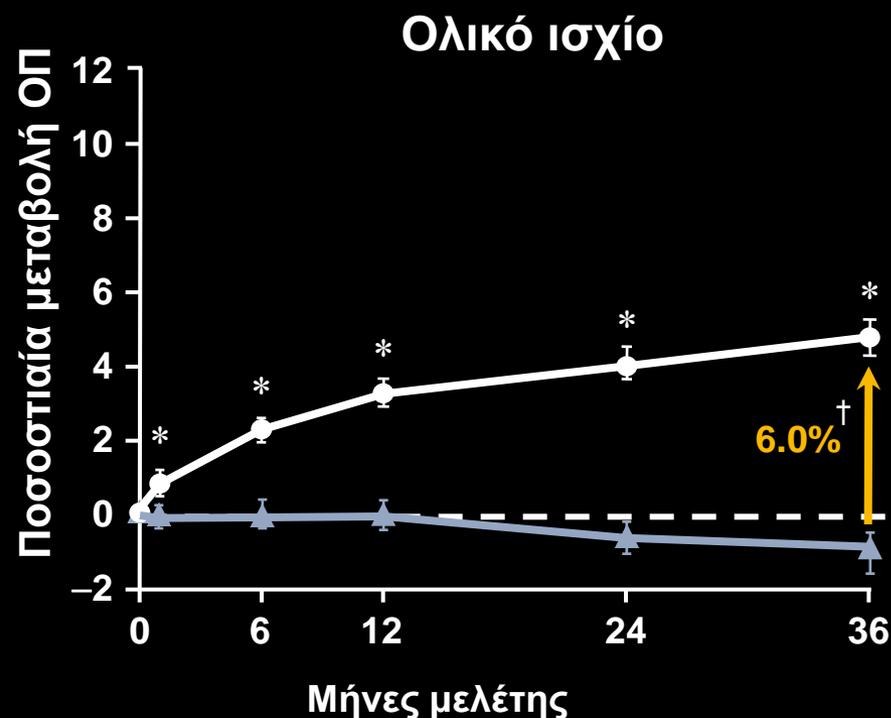
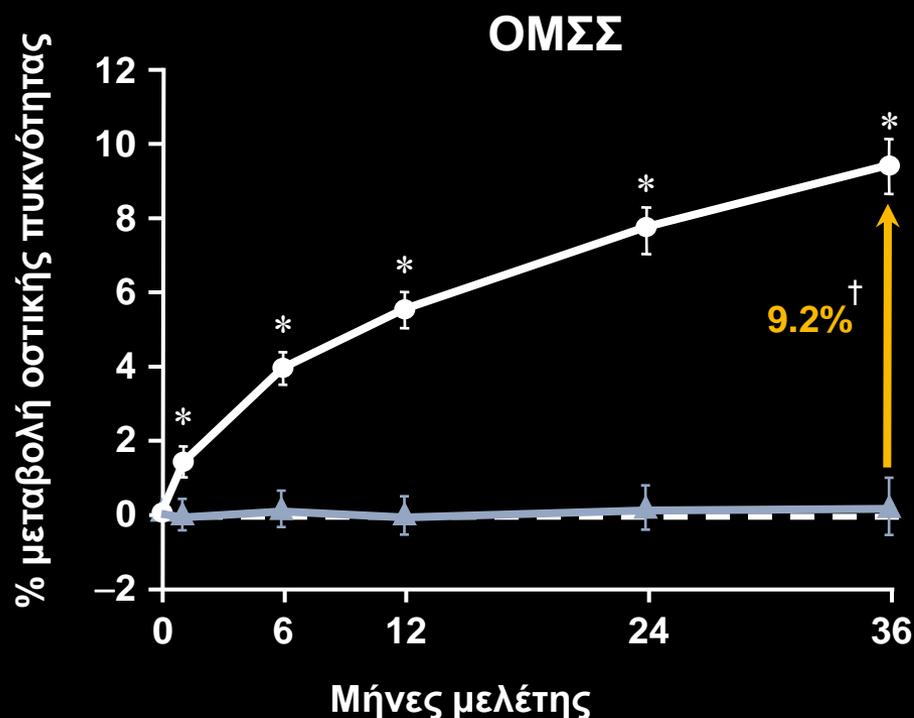
Νέα σπονδυλικά κατάγματα* στους 36 μήνες θεραπείας

***Οριζόμενα ως μείωση 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



Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

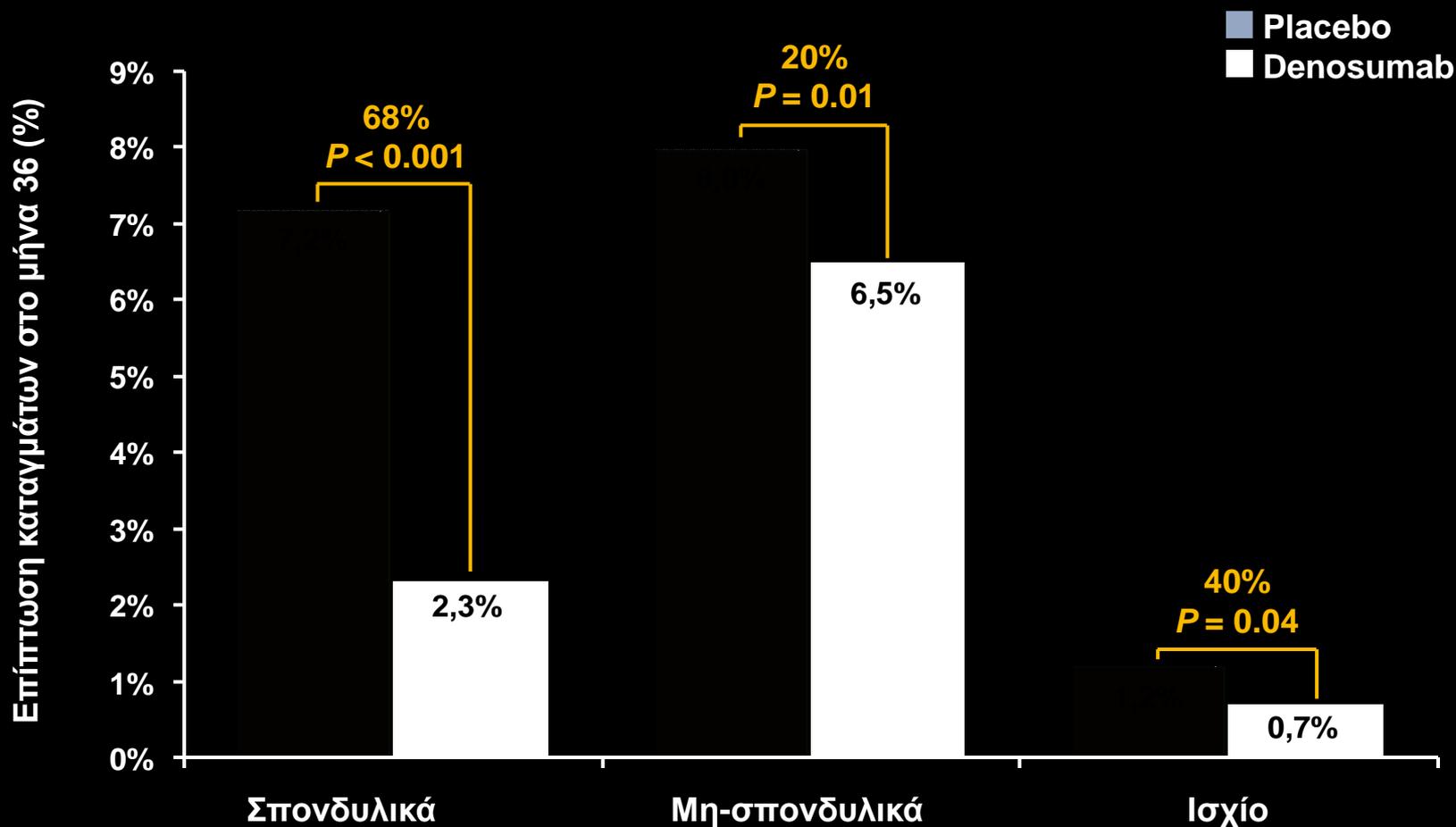
* $P < 0.001$ for denosumab vs placebo

† 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



Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65

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 $\geq 2\%$ και $P \leq 0.05$			
Έκζεμα	65 (1.7)	118 (3.0)	
Πτώση*	219 (5.7)	175 (4.5)	
Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με συχνότητα $\geq 0.1\%$ και $P \leq 0.01$			
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.

Προσοχή

**Το Denosumab πρέπει να χορηγείται
πάντα
μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D**



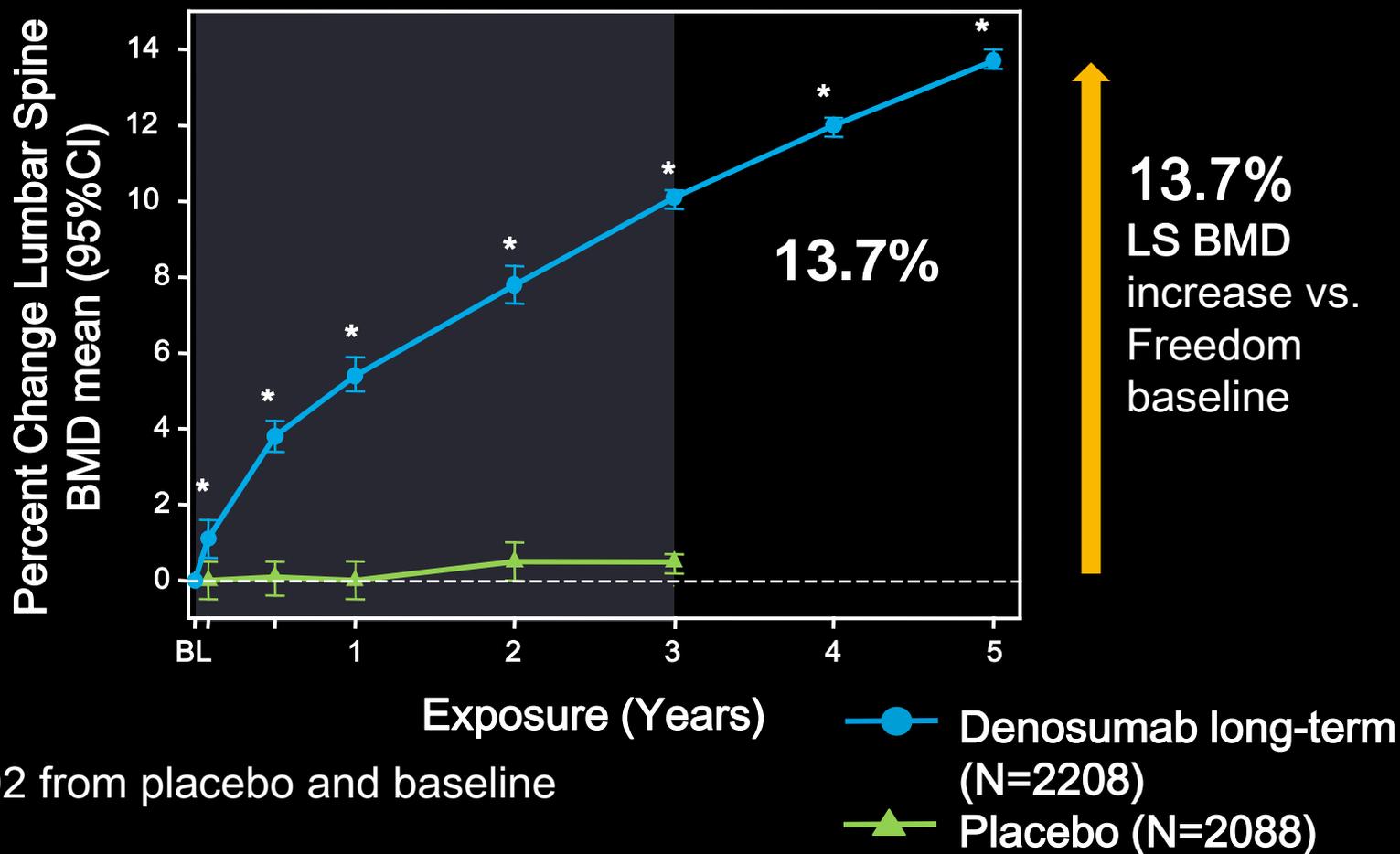
Σχεδιασμός επέκτασης μελέτης Freedom. Μελέτη Extension

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).**

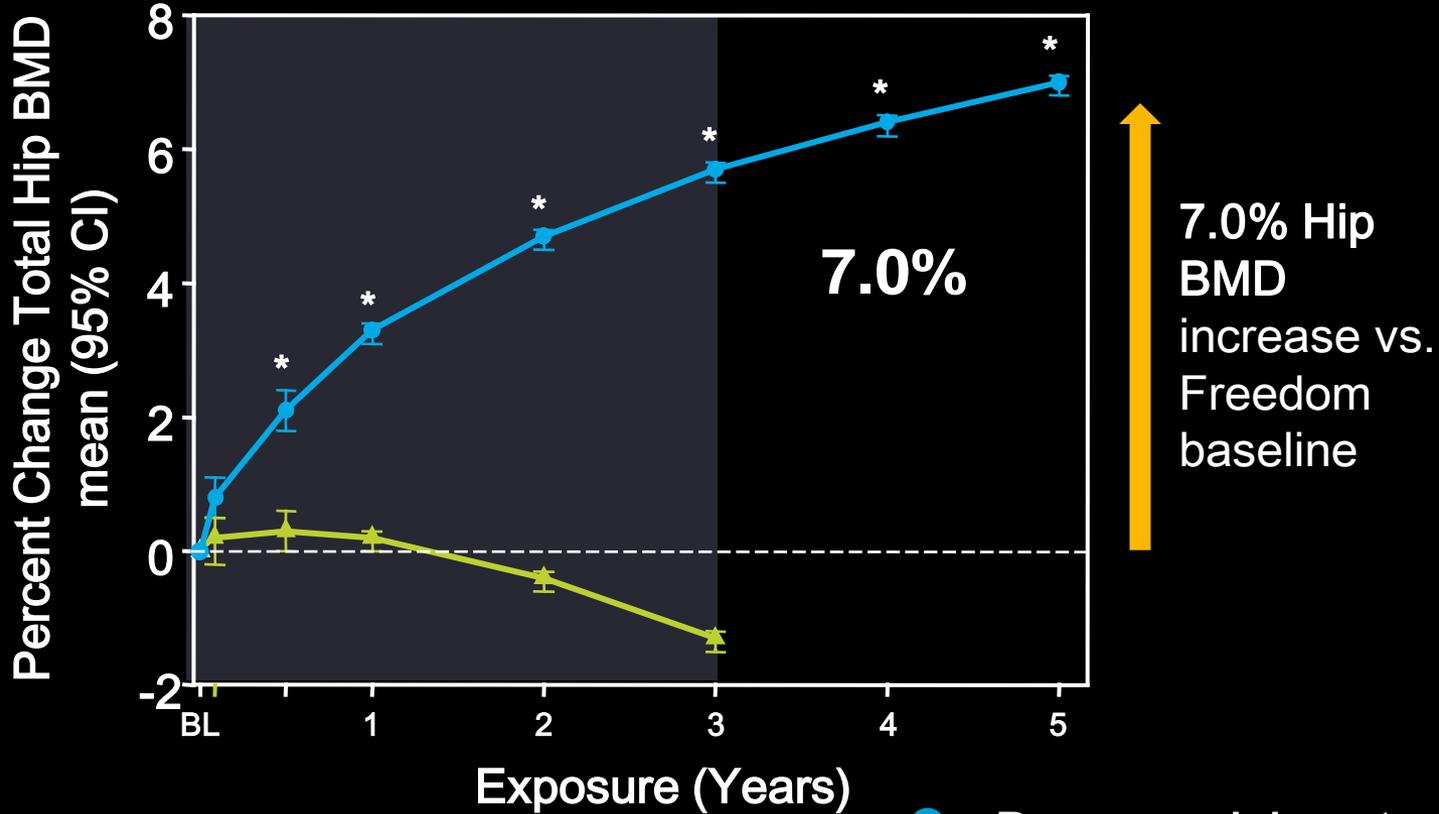
Επί % αύξηση της Οστικής Πυκνότητας της ΟΜΣΣ



*p < 0.002 from placebo and baseline

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

Επί % αύξηση της οστικής πυκνότητας Ολικού Ισχίου



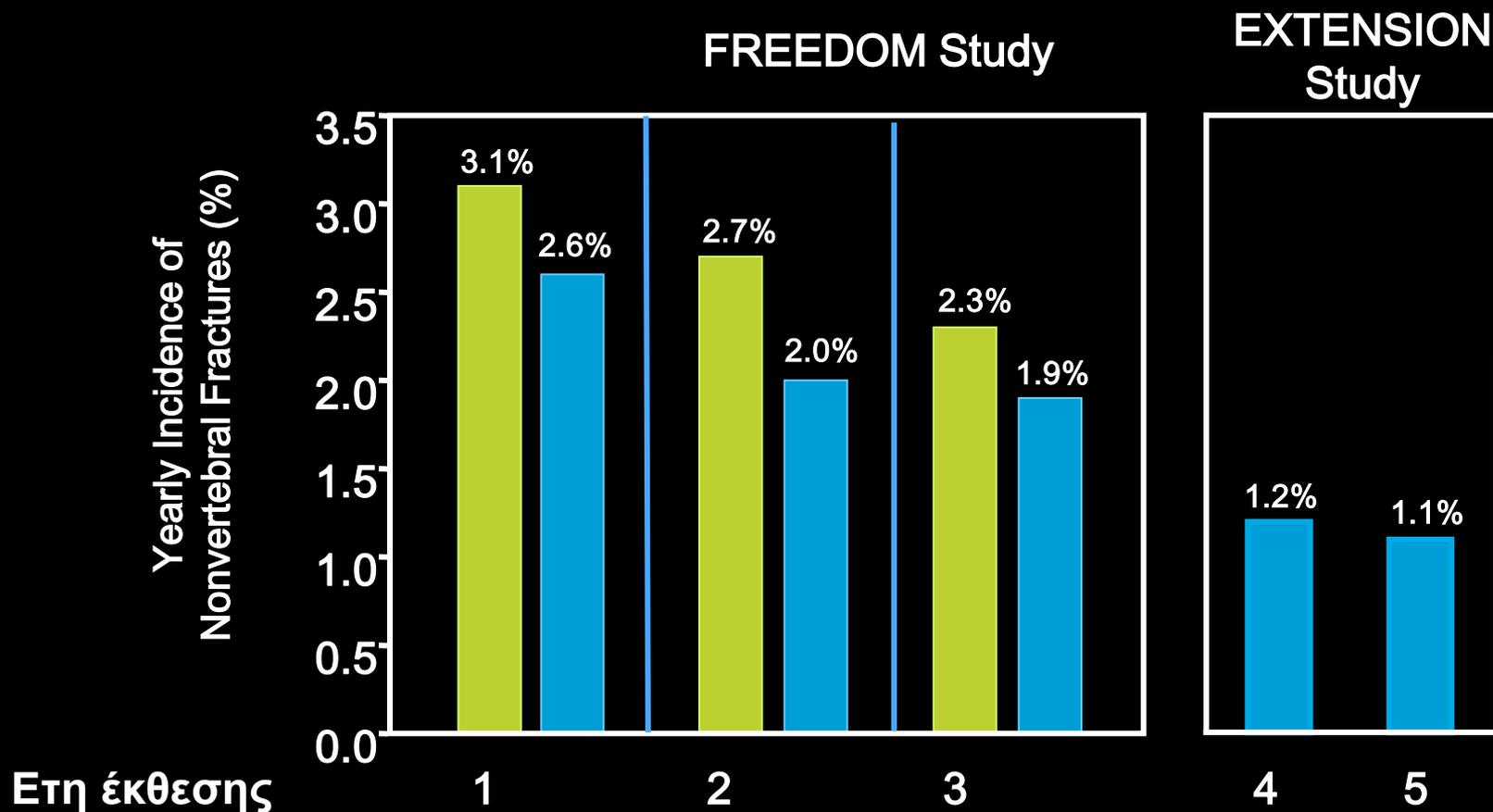
*p < 0.002 from placebo and baseline

● Denosumab long-term (N=2208)
▲ Placebo (N=2088)

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

Ετήσια συχνότητα μη σπονδυλικών καταγμάτων

Placebo Denosumab



Σοβαρές ανεπιθυμητές ενέργειες στα 5 χρόνια θεραπείας

	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

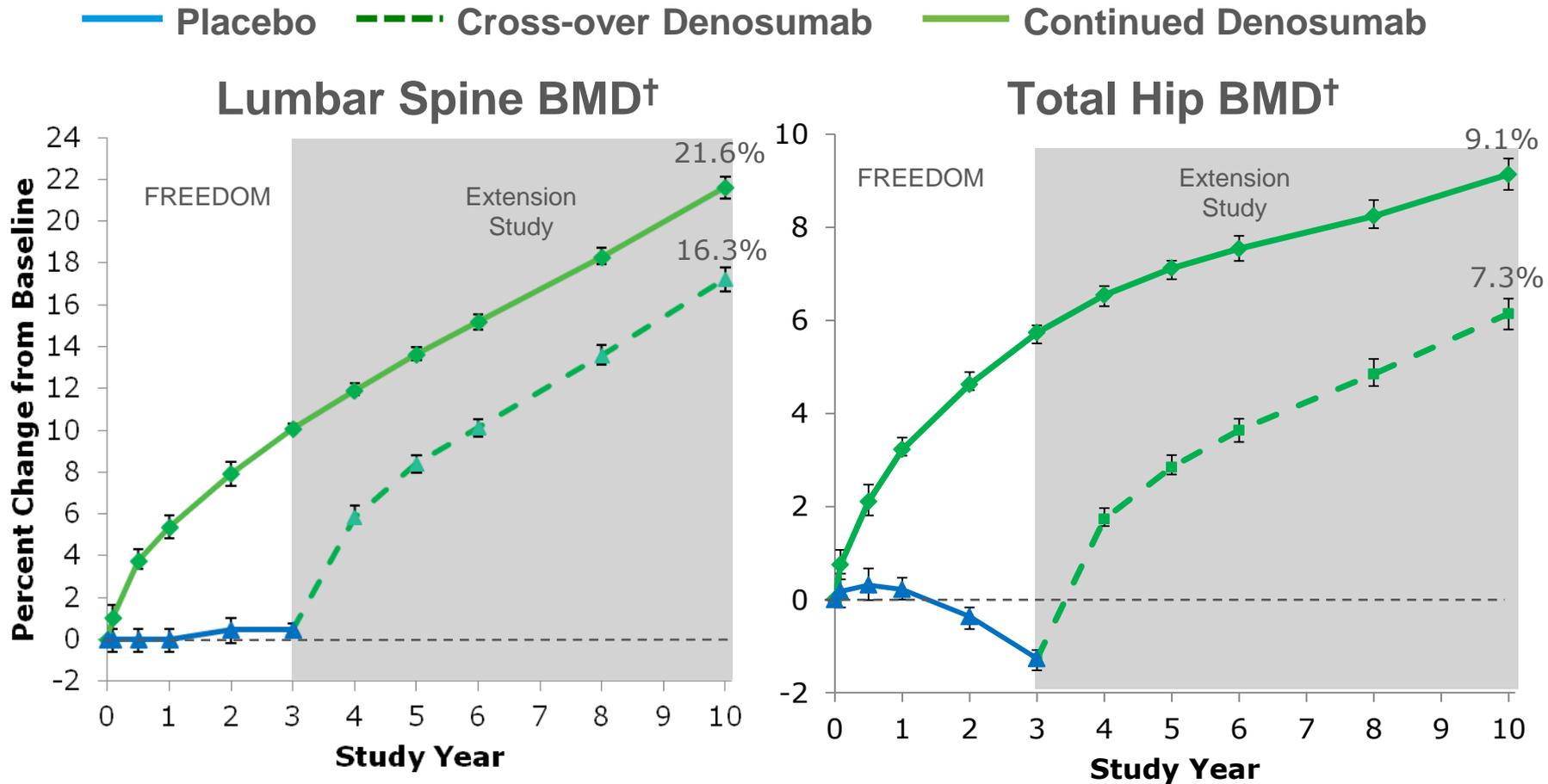
* Rate per 100-Patient-Years

Το 2015
δημοσιεύθηκε η 10ετής επέκταση (n=2012)
της μελέτης Freedom

Συνολική αύξηση της οστικής μάζας
21,6% στην ΟΜΣΣ
και 9,1% στο ισχίο (αυχέννας).

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

Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial



BMD: bone mineral density

†Compared with FREEDOM baseline, extension baseline, and previous measurement. All values all $P < 0.0001$.

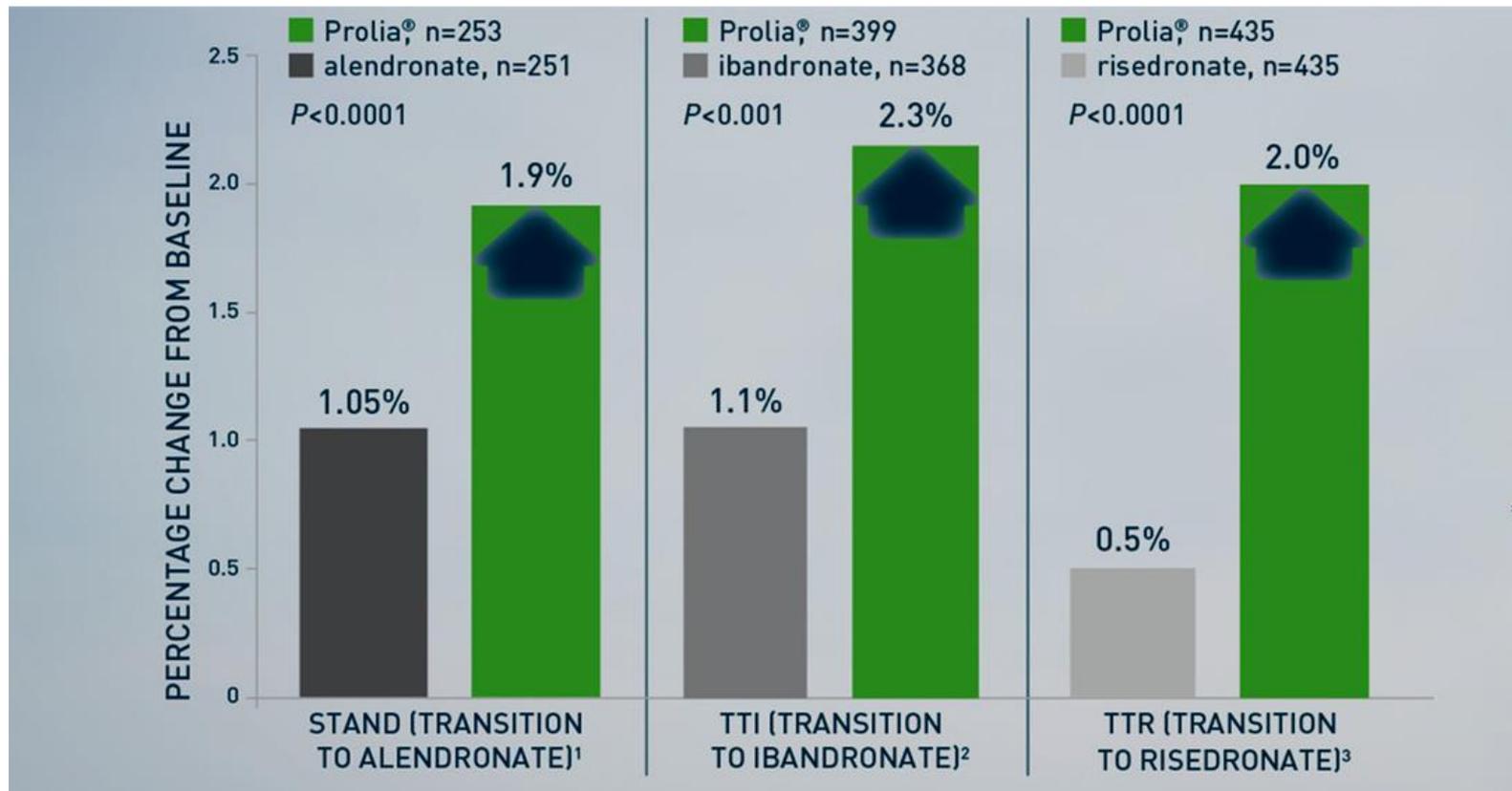
Adapted from Bone HS, et al. 2015; J Bone Miner Res; 30(Suppl 1):S471;LB1157 (Late breaking)

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



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

Επομένως είναι πιο σωστό να συνεχίσεις (switch) μια μη αποτελεσματική θεραπεία, με Denosumab, παρά με κάποιο άλλο Διφωσφονικό!



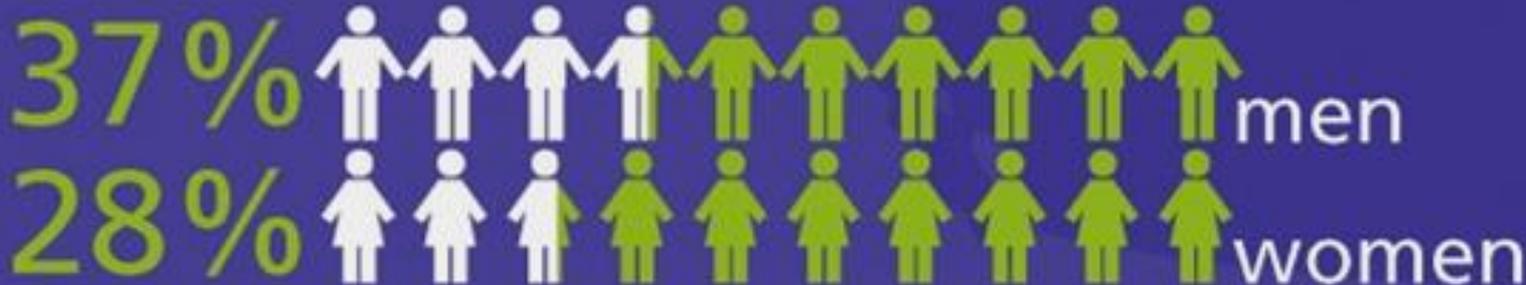
Οστική Πυκνότητα Ολικού Ισχίου

Kendler DL et al. J Bone Miner Res 2010; 25: 72-81.

Recknor C et al. Obstet Gynecol 2013; 121: 1291-1299.

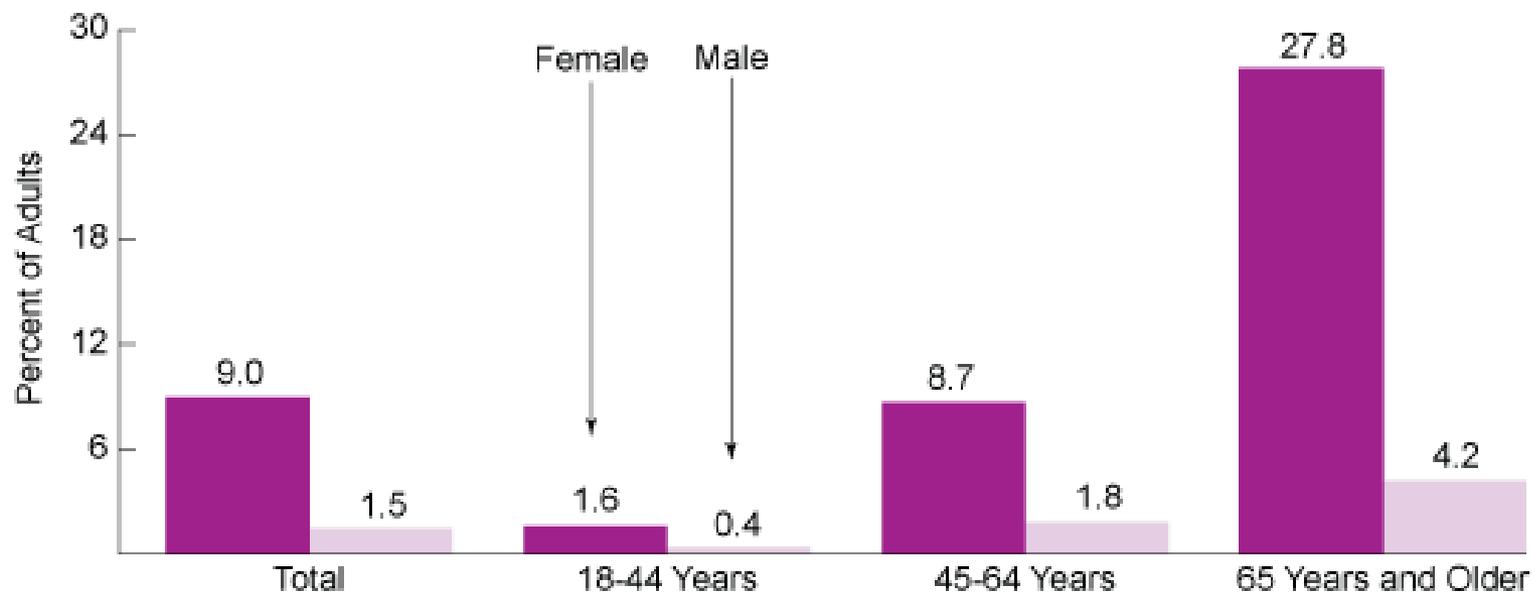
Roux C et al. Bone 2014; 58: 48-54.

**Παρόλο που 1 στις 3 γυναίκες
και 1 στους 5 άνδρες
θα πάθουν κάταγμα του ισχίου
στη διάρκεια της ζωής τους**



θα πεθάνουν από αυτό το κάταγμα

Το ποσοστό της διαγνωσμένης Οστεοπόρωσης σε γυναίκες – άνδρες ανάλογα με την ηλικία



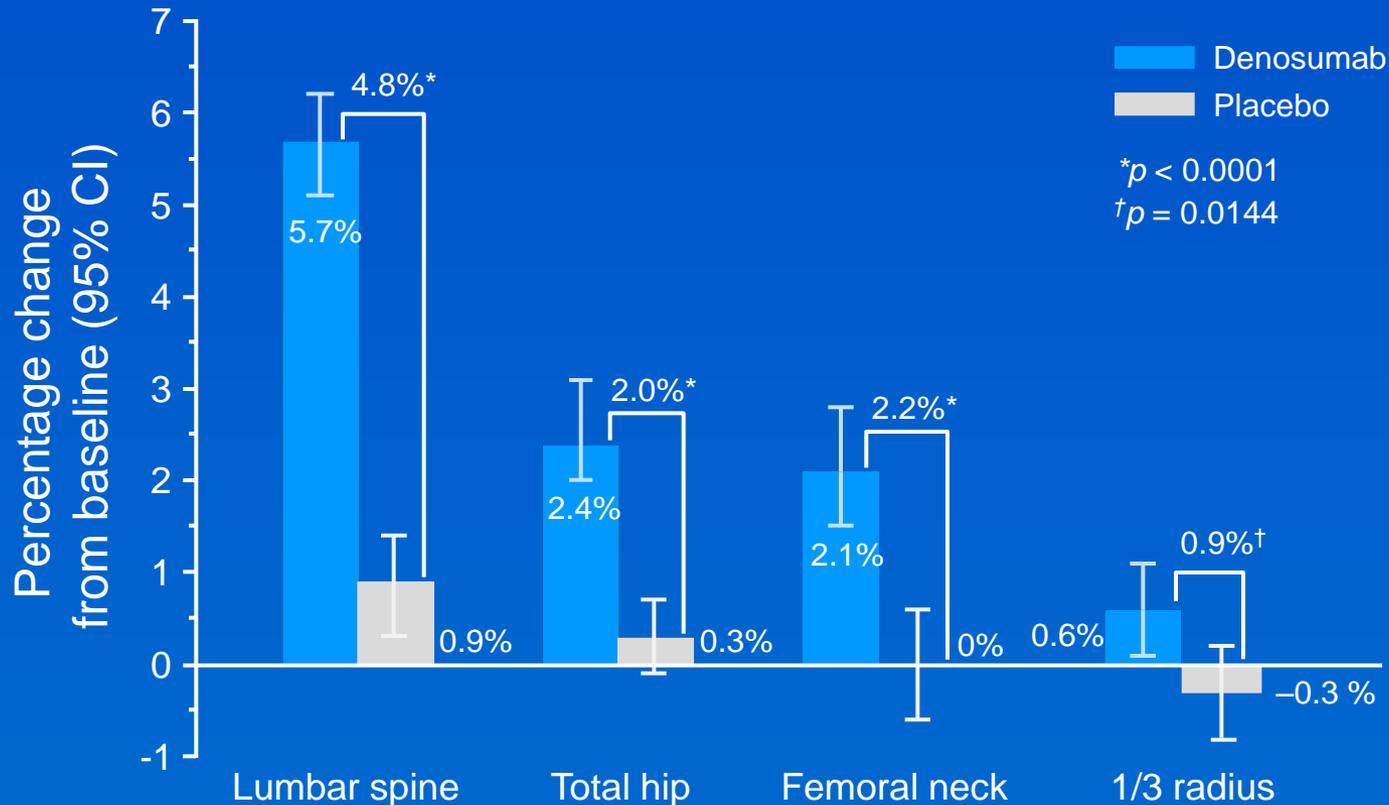
**Reported a health professional had ever told them they had osteoporosis.*

Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. Analysis conducted by the Maternal and Child Health Information Resource Center.

Το 70% από αυτούς δεν λαμβάνουν θεραπεία

Hansen K.E., et al. Osteoporos Int 2008, 19(3):349-356

ADAMO: 12 months of denosumab treatment increase BMD at all skeletal sites measured



Primary analysis set

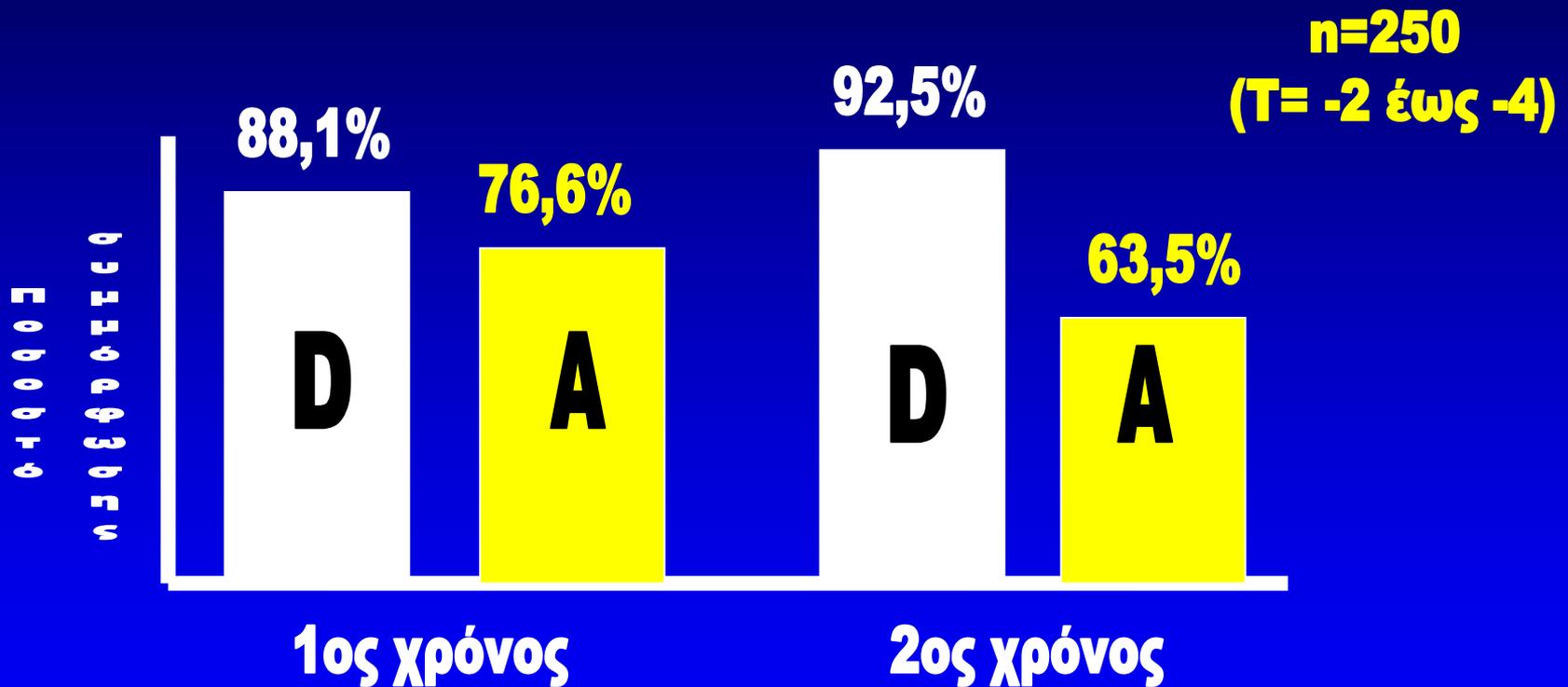
Placebo, <i>n</i>	118	119	119	118
Denosumab, <i>n</i>	117	117	117	116

Τι γίνεται με το αρχικό πρόβλημα τη συμμόρφωση



Διορθώνεται ή όχι με το Denosumab;

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

Νεότερες μελέτες συμμόρφωσης (έτος 2015) του Denosumab έναντι των Διφωσφονικών

1. Πολυκεντρική μελέτη = Hadji P. et al. Osteoporosis Int. Mai 2015

**Σχεδιασμός=1500 ασθενείς με σοβαρή οστεοπενία. Ισχίο μέχρι -2,4.
141 κέντρα (+Ελλάδα). Παρακολούθηση 12 μήνες.
Αποτελέσματα = Συμμόρφωση στο Denosumab 87-95%**

2. Σουηδική Μελέτη= Karlsson L et al., Osteoporosis Int, August 2015

**Σχεδιασμός = 2315 γυναίκες (ΜΗ 74 έτη) με Οστεοπόρωση
έλαβαν Denosumab. Έλεγχος συμμόρφωσης στους 12 και 24 μήνες.
Αποτελέσματα= Συμμόρφωση στους 12 μήνες 83% στους 24 μήνες 62%.
Μετα-ανάλυση 40 άρθρων σχετικών με συμμόρφωση στα Διφωσφονικά.
Αποτελέσματα= Στους 12 μήνες κμο 45%, στους κμο 24 μήνες 30%.**

Συμπέρασμα

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



**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε**

**ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα**

Συμπληρώνοντας την “ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

Αναφέρετε κάθε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ. 2132040380, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας διαθέσιμη και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ, www.eof.gr για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 210 3447000.