



«Θέτοντας στόχους στη θεραπεία της Οστεοπόρωσης: Η κλινική εμπειρία με το Denosumab»



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest



Για την παρούσα: AMGEN

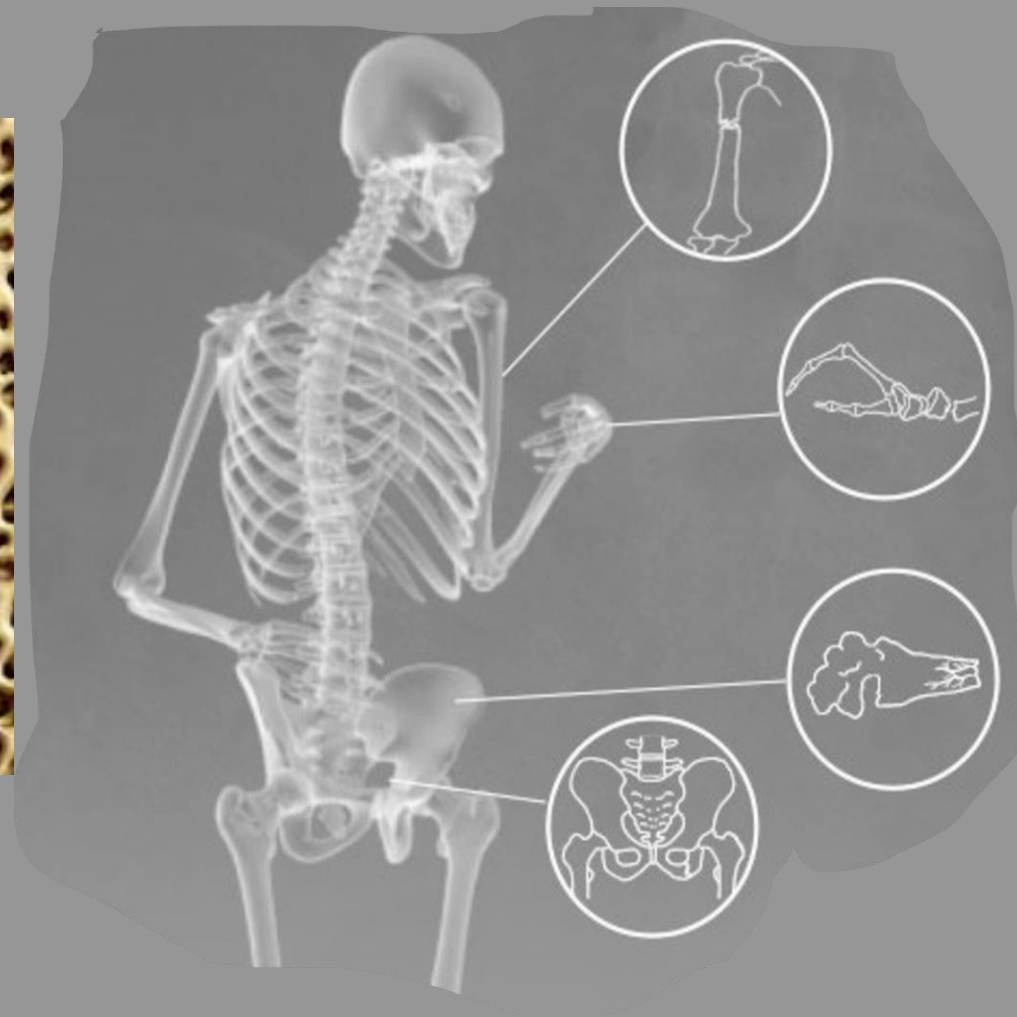
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Abbvie, Amgen, Angelini Pharma, Bristol, Galenika, Vianex, Enorasis,
Lilly, Janssen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Genesis

Θεραπευτικοί Στόχοι στην Οστεοπόρωση

- ◉ **Αύξηση BMD**
- ◉ **Μείωση κινδύνου κατάγματος**
- ◉ **Μείωση νοσηρότητας από το κάταγμα**
- ◉ **Μείωση θνησιμότητας από το κάταγμα**
- ◉ **Ασφάλεια θεραπείας**



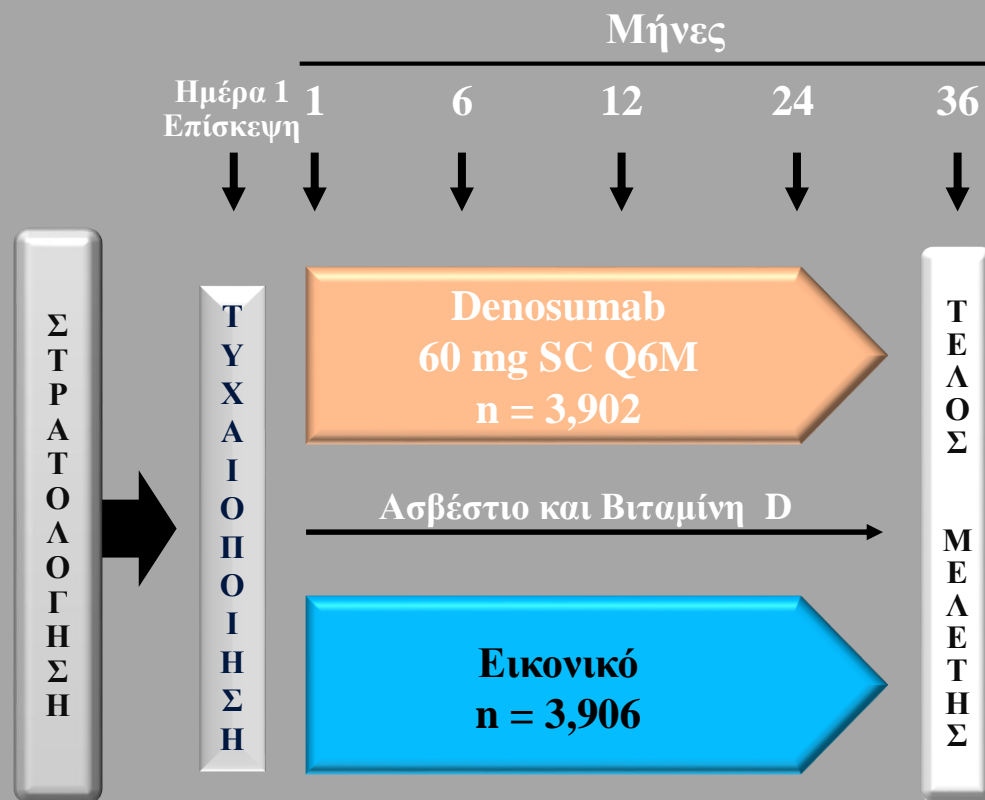
Στόχοι: Αύξηση BMD και μείωση καταγμάτων



Σχεδιασμός μελέτης

The Pivotal Phase 3 Trial

FREEDOM

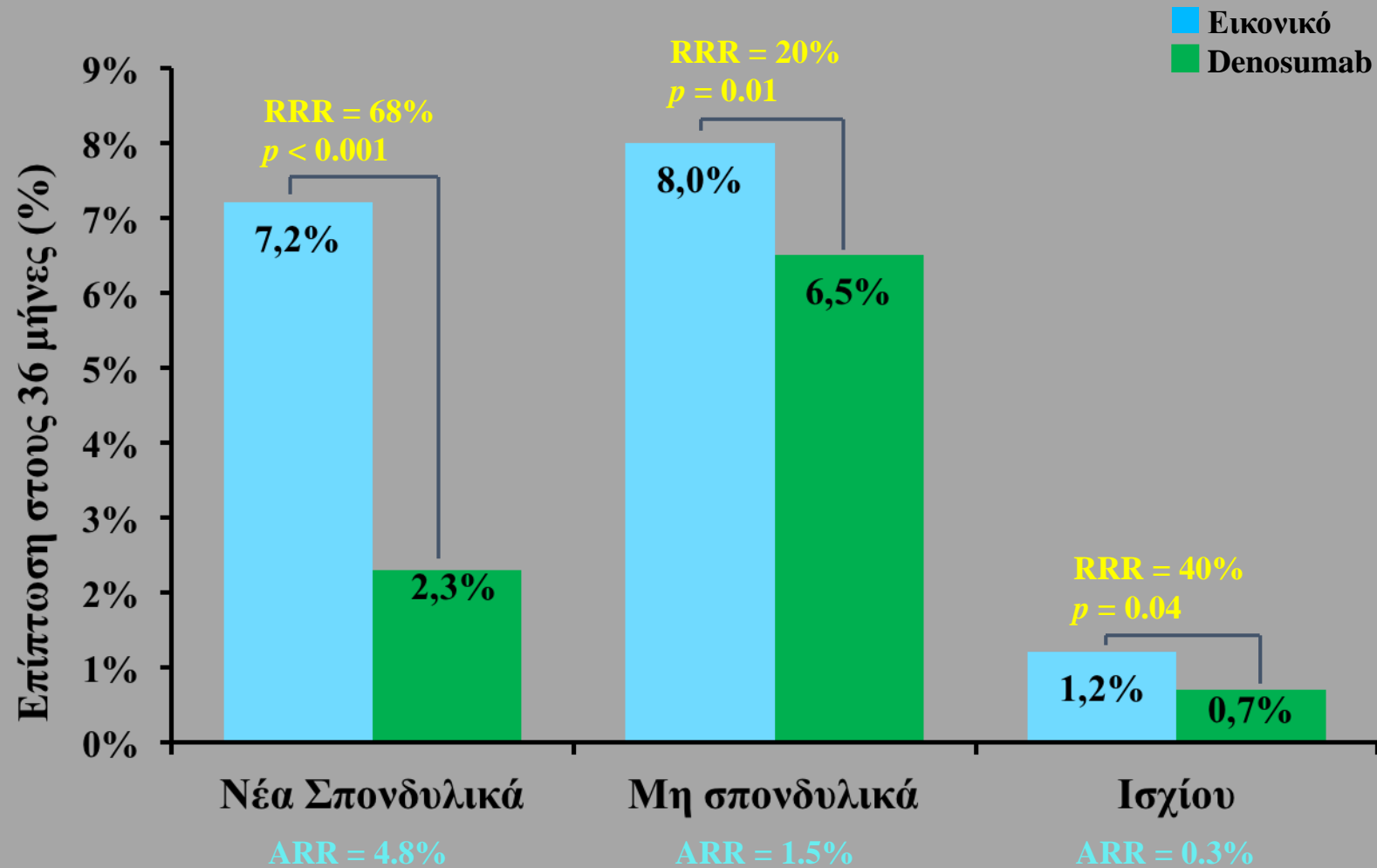


Διεθνής, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη, μονοπαρεμβατική

Επίδραση DMab στον κίνδυνο # στους 36 μήνες

The Pivotal Phase 3 Trial

FREEDOM



10ετής θεραπεία με Denosumab ΜΕΠ γυναικών με ΟΠ: Αποτελέσματα από την επέκταση της FREEDOM

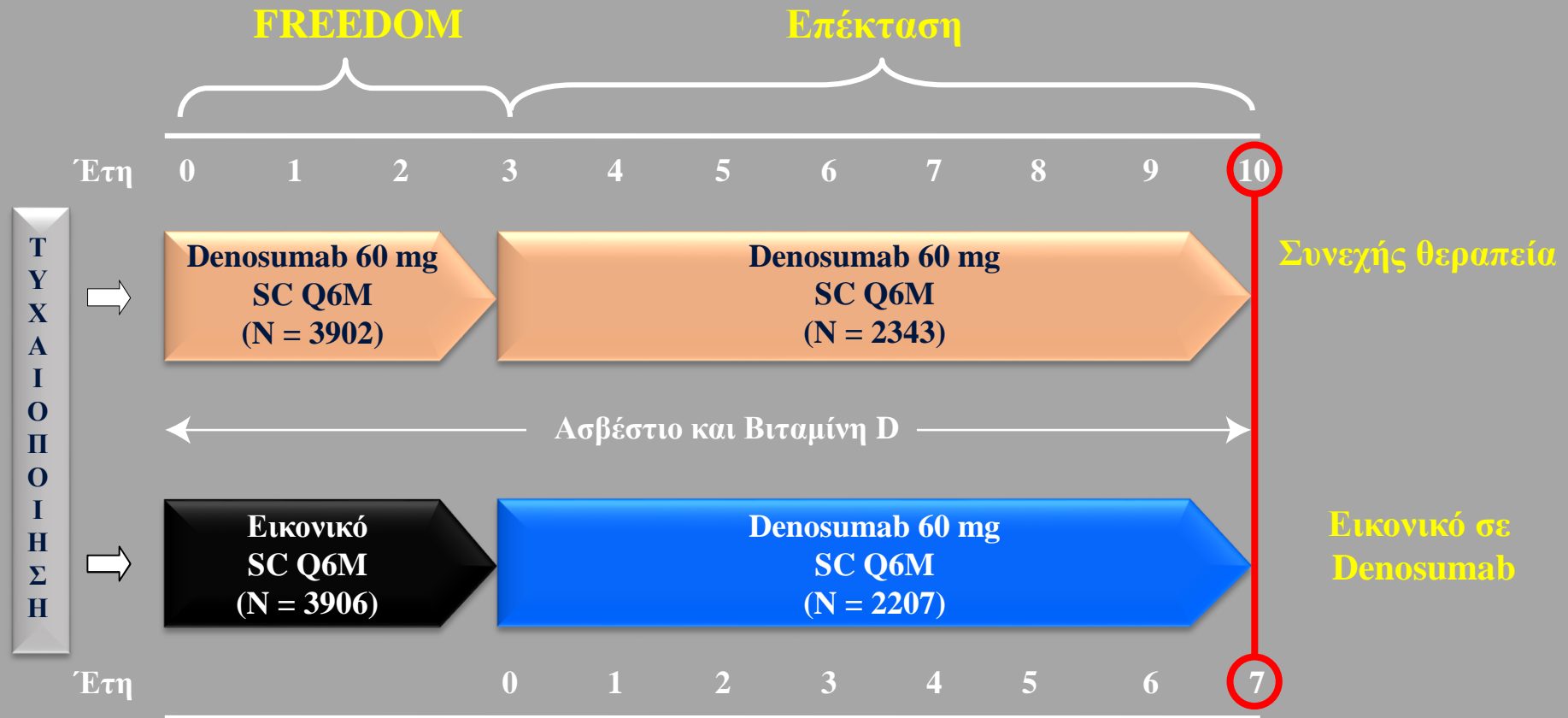
HG Bone,¹ ML Brandi,² JP Brown,³ R Chapurlat,⁴ SR Cummings,⁵ E Czerwiński,⁶ A
Fahrleitner-Pammer,⁷ DL Kendler,⁸ K Lippuner,⁹ J-Y Reginster,¹⁰ C Roux,¹¹
E Vittinghoff,¹² NS Daizadeh,¹³ A Wang,¹³ P Dakin,¹³ RB Wagman,¹³ S Papapoulos¹⁴

10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannacciulli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

Σχεδιασμός επέκτασης μελέτης FREEDOM

Διεθνής, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη, μονοπαρεμβατική



Κύρια κριτήρια εισαγωγής:

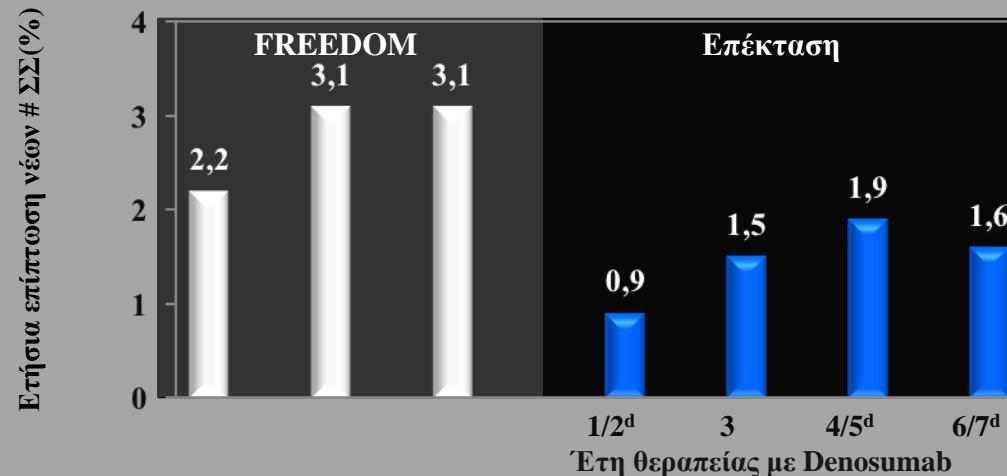
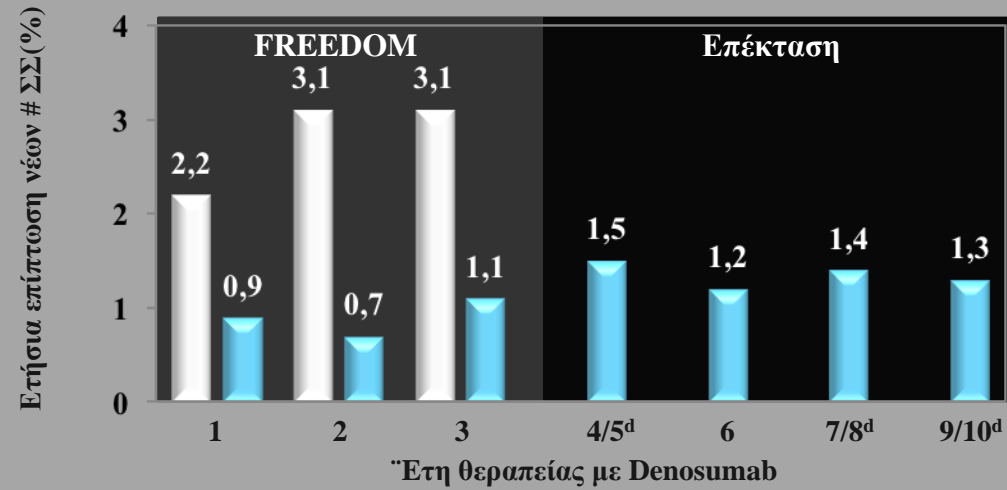
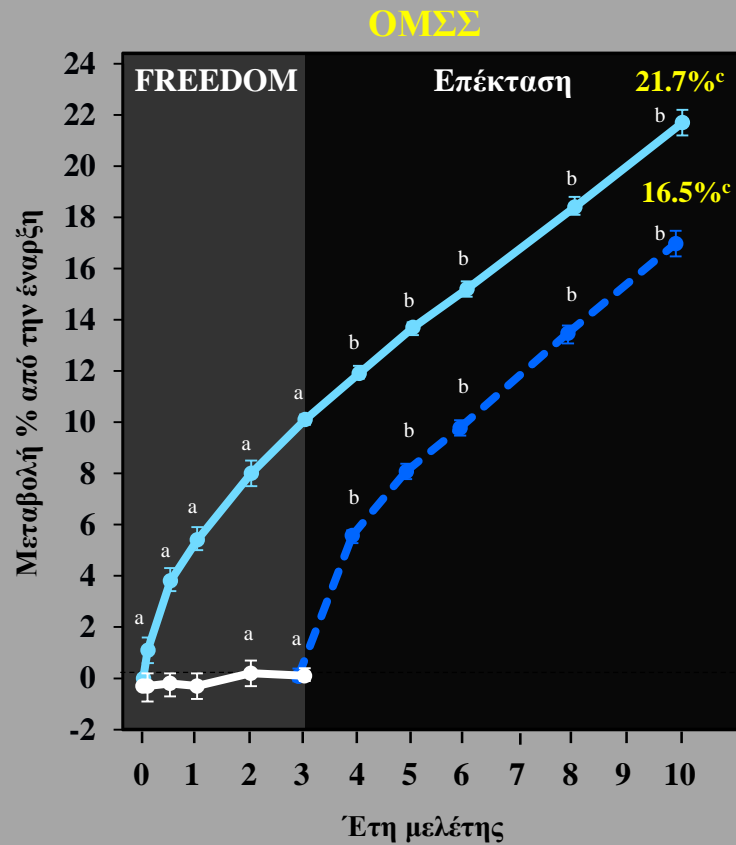
- Ολοκλήρωση FREEDOM (Ολοκλήρωση επισκέψεων 3 ετίας, χωρίς διακοπή του υπό έρευνα προϊόντος, χωρίς απώλεια > 1 δόσης)
- Καμιά άλλη θεραπεία ΟΠ

Επίδραση του Denosumab στην BMD ΣΣ και τα νέα # ΣΣ στα 10 έτη

◻ Εικονικό

◻ Συνεχώς Denosumab

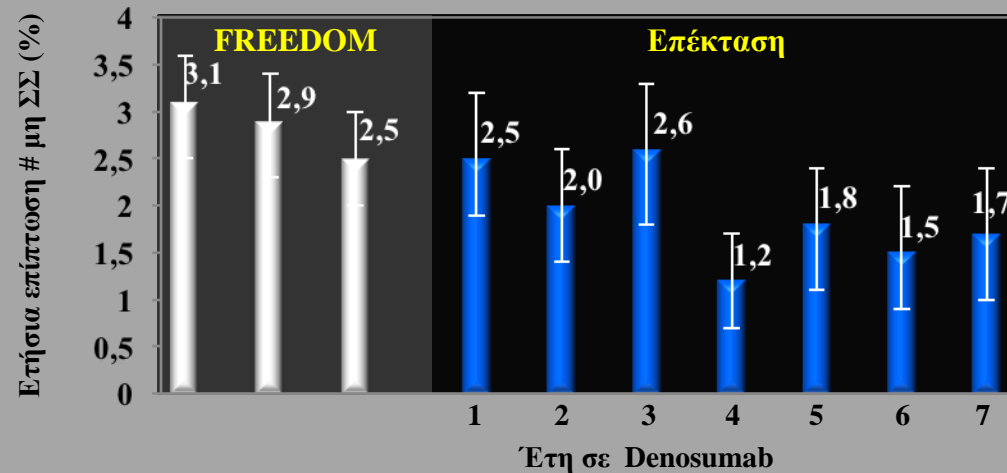
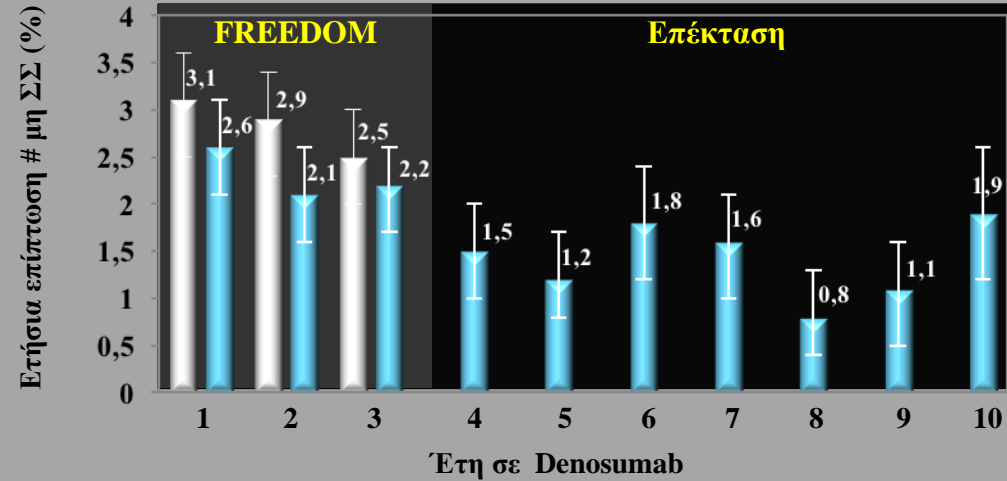
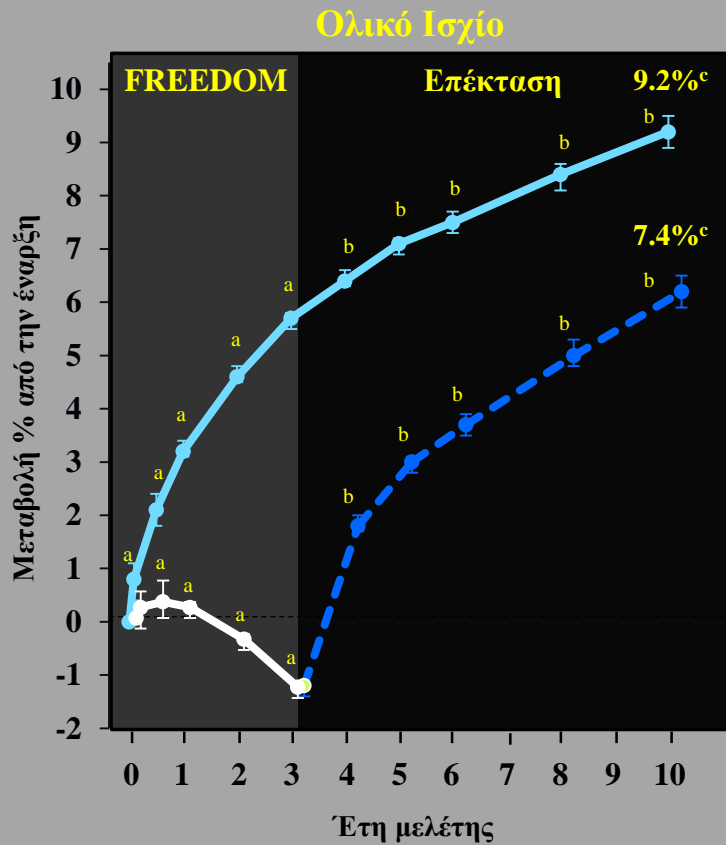
◻ Εικονικό Denosumab



^aP < 0.05 vs FREEDOM έναρξη. ^bP < 0.05 vs FREEDOM και επέκτασης έναρξη. ^cΜεταβολή % των σε θεραπεία με denosumab. ^dΕτήσια επίπτωση : (επίπτωση 2ετίας) / 2. Ακτινογραφίες profil (ΟΜΣΣ και ΘΜΣΣ) δεν έγιναν τα έτη 4, 7, και 9 (έτη 1, 4, και 6 της επέκτασης).

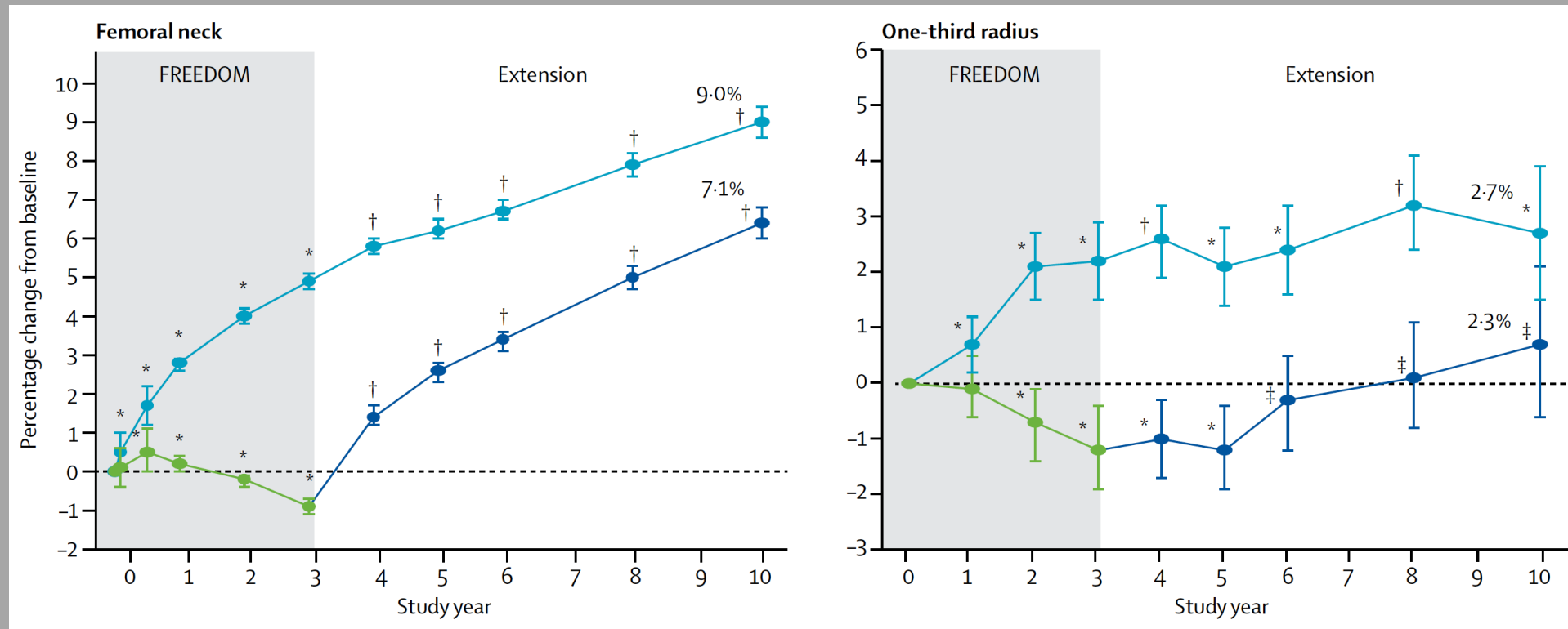
Επίδραση του Denosumab στην BMD ισχίου και τα # μη ΣΣ στα 10 έτη

■ Εικονικό
 ■ Συνεχώς Denosumab
 ■ Εικονικό Denosumab

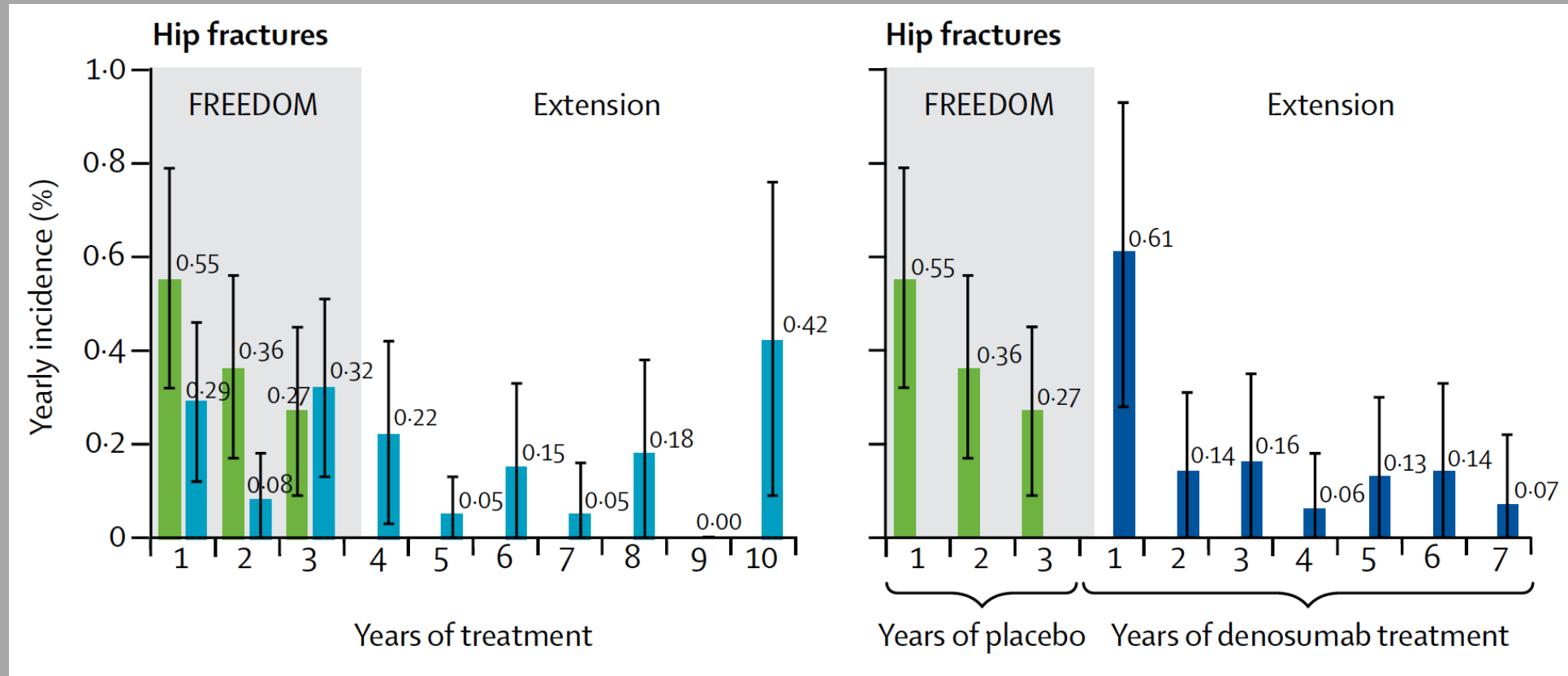


^aP < 0.05 vs FREEDOM έναρξη. ^bP < 0.05 vs FREEDOM και επέκτασης έναρξης. ^c% μεταβολή των ευρισκόμενων σε denosumab. % # μη ΣΣ εκτιμήσειςKaplan-Meier.

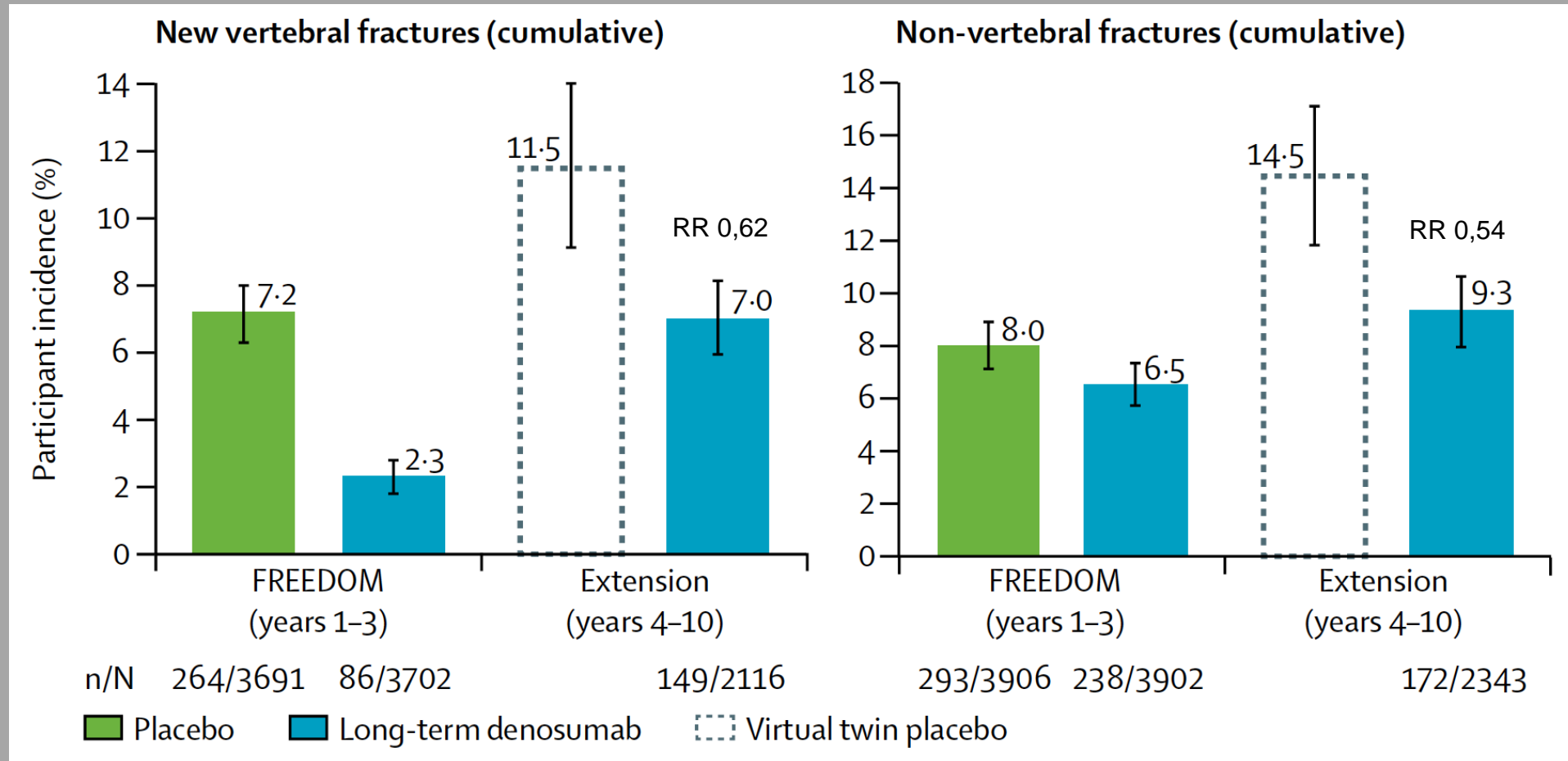
Επίδραση του Denosumab στην BMD αυχένα μηριαίου και 1/3 κερκίδας στα 10 έτη



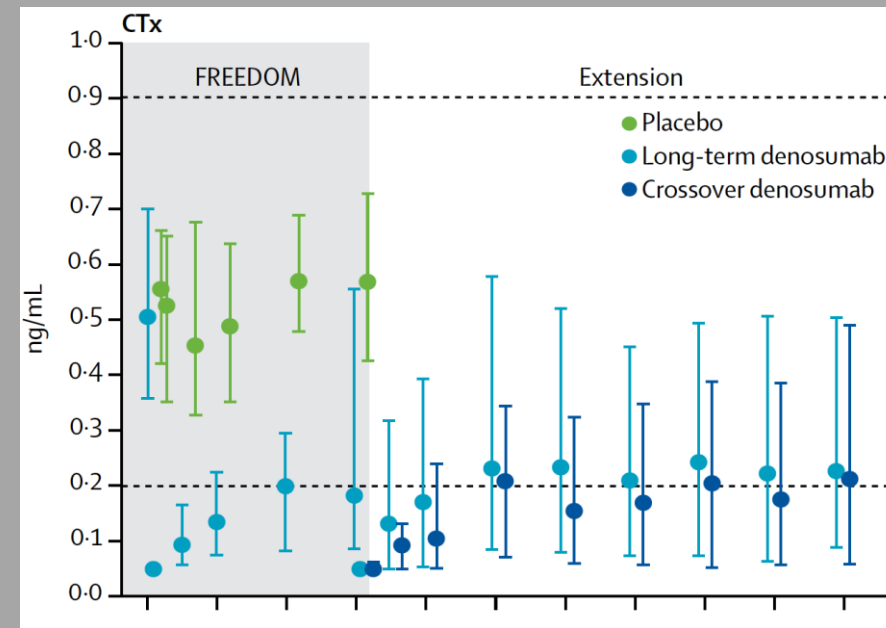
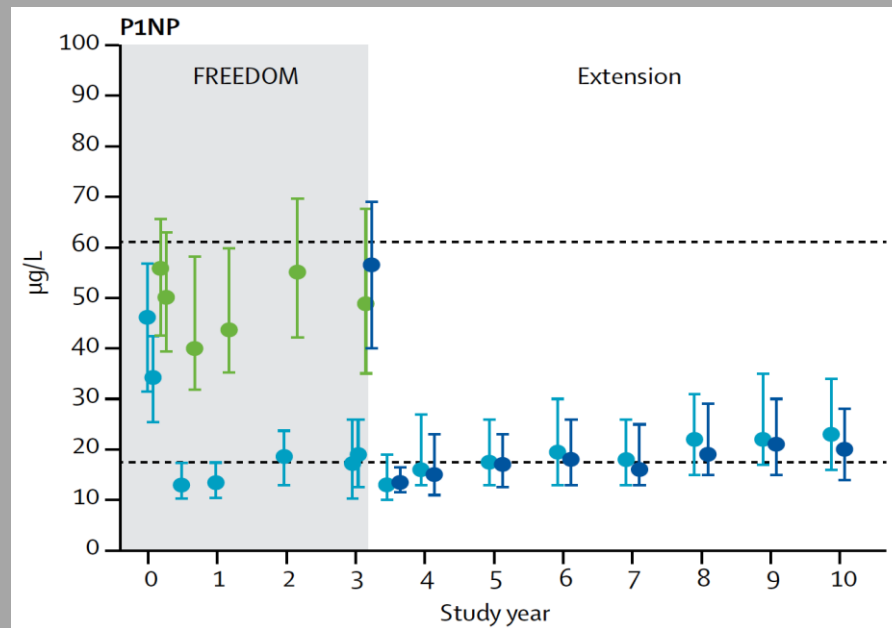
Επίδραση του Denosumab στα # ισχίου στα 10 έτη



Επίδραση του Denosumab στα # ΣΣ και ισχίου στα 10 έτη



Επίδραση του Denosumab στους δείκτες οστικής εναλλαγής στα 10 έτη



22 biopsy samples were evaluable for qualitative histology in participants with 10 years of denosumab exposure; all samples showed normally mineralised lamellar bone and no pathological findings (eg, osteomalacia, woven bone, or marrow fibrosis).¹⁹ 21 biopsy samples were evaluable for histomorphometry; these samples showed that the antiresorptive effects of denosumab were maintained over time. Remodelling

10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannaciuilli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

Added value of this study

In a population of osteoporosis patients similar to those previously studied with bisphosphonates, this long-term study showed that RANK-ligand inhibition with denosumab produced progressive increases in bone mineral density and a sustained decrease in fracture risk, with a favourable safety profile, despite ageing of the study population. These findings distinguish denosumab among medications for long-term management of this chronic disease.

Denosumab Treatment for 10 Years in Postmenopausal Women with Osteoporosis Was Associated with Substantially Lower Fracture Incidence Relative to Their Baseline FRAX-Predicted Probability



Θεραπευτικοί Στόχοι στην Οστεοπόρωση

- ◉ Αύξηση BMD
- ◉ Μείωση κινδύνου κατάγματος
- ◉ **Ασφάλεια θεραπείας**
- ◉ Μείωση νοσηρότητας από το κάταγμα
- ◉ Μείωση θνησιμότητας από το κάταγμα



Προσαρμοσμένη στην έκθεση επίπτωση ΑΕ (ρυθμοί ανά 100 ασθενο-έτη)

Έτη	<u>Επέκταση ετών 1-7</u>													
	Εικονικό Denosumab (N = 2206)							Συνεχώς (N = 2343)						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Σοβαρές λοιμώξεις	1.6	1.5	1.1	1.6	1.3	2.2	2.1	1.3	1.2	1.7	2.4	1.2	1.5	2.6
Κακοήθειες	1.9	1.7	2.1	2.8	2.2	2.6	2.7	1.9	2.5	1.9	2.8	1.7	2.6	1.6

	<u>FREEDOM έτη 1-3</u>		<u>Έτη επέκτασης 1-7</u>	
	Εικονικό (N = 3883)	Εικονικό Denosumab (N = 2206)	Εικονικό Denosumab (N = 2206)	Συνεχώς Denosumab (N = 2343)
Όλες ΑΕ	156.1	96.8	96.8	97.0
Λοιμώξεις	30.7	20.7	20.7	19.9
Κακοήθειες	1.6	2.0	2.0	2.0
Έκζεμα	0.6	0.9	0.9	0.9
Υπασβεστιαμία	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Παγκρεατίτιδα	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Σοβαρές ΑΕ	10.4	10.1	10.1	10.3
Λοιμώξεις	1.3	1.4	1.4	1.5
Κυτταρίτιδα Ερυσίπελας	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Θανατηφόρες ΑΕ	0.8	0.8	0.8	0.8
Οστεονέκρωση γνάθου	0	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Άτυπα # μηνιαίου	0	< 0.1	< 0.1	< 0.1

N = αριθμός ασθενών που έλαβαν ≥ 1 δόση. Συνολικές ΟΝΓ: 6 cross-over, 7 μακροχρόνια. Συνολικά περιπτώσεις ατύπων #: 1 cross-over, 1 long-term.

10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannaciuoli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

	two cases meeting the predefined criteria for atypical femoral fracture, but the cumulative exposure-adjusted participant incidence—including both the long-term and crossover groups—remained very low (0·8 per 10 000 participant-years). Thus, many of the questions that were												Year 10
Number of													1451
All adverse													95·9
Infection													23·0
Malignant													1·6
Eczema													1·3
Hypocalcaemia	<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
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
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0	0	<0·1	0	<0·1	0	0·2	<0·1	0	<0·1	<0·1
Atypical femoral fracture	0	0	0	0	0	<0·1	0	0	0	<0·1	0	0	0

Θεραπεία με Στόχο



Θεραπευτικοί Στόχοι στην Οστεοπόρωση

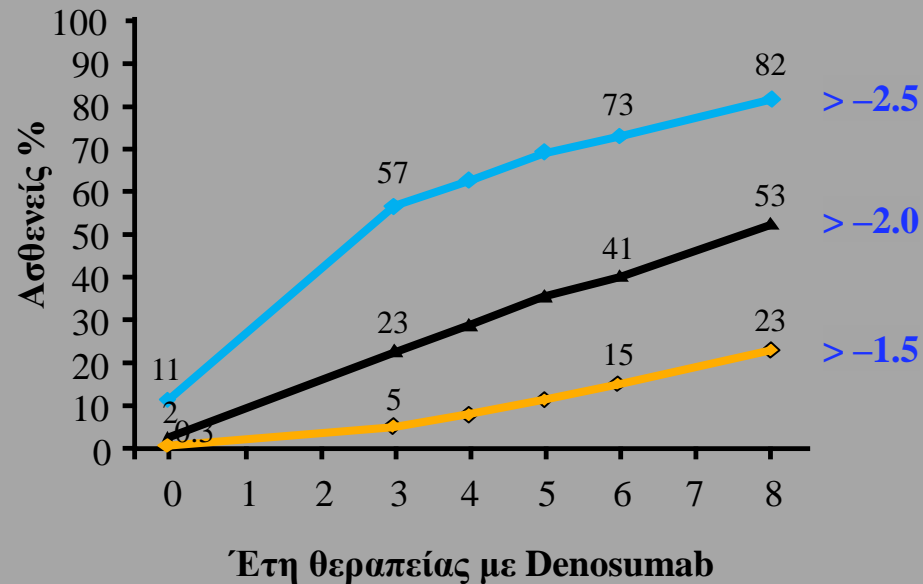
- ◉ Αύξηση BMD
- ◉ Μείωση κινδύνου κατάγματος
- ◉ Ασφάλεια θεραπείας
- ◉ Μείωση νοσηρότητας από το κάταγμα
- ◉ Μείωση θνησιμότητας από το κάταγμα

Σχέση BMD T-score ολικού ισχίου και επίπτωσης # Μη ΣΣ στα 8 έτη θεραπείας με Denosumab

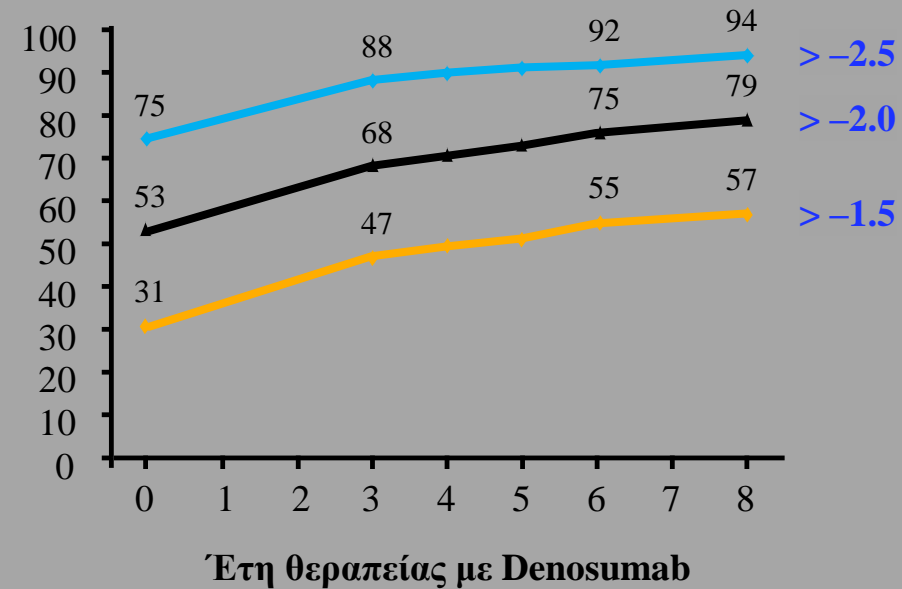
S Ferrari,¹ C Libanati,² CJF Lin,² S Adami,³ JP Brown,⁴ F Cosman,⁵ E
Czerwiński,⁶ LH de Gregório,⁷ J Malouf,⁸ J-Y Reginster,⁹ NS
Daizadeh,² A Wang,² RB Wagman,² EM Lewiecki¹⁰

Η θεραπεία με Denosumab για 8 έτη δίνει τη δυνατότητα σε σημαντικό αριθμό γυναικών με ΟΠ να πετύχουν T-scores μη ενδεικτικά ΟΠ

Ισχίο και ΟΜΣΣ

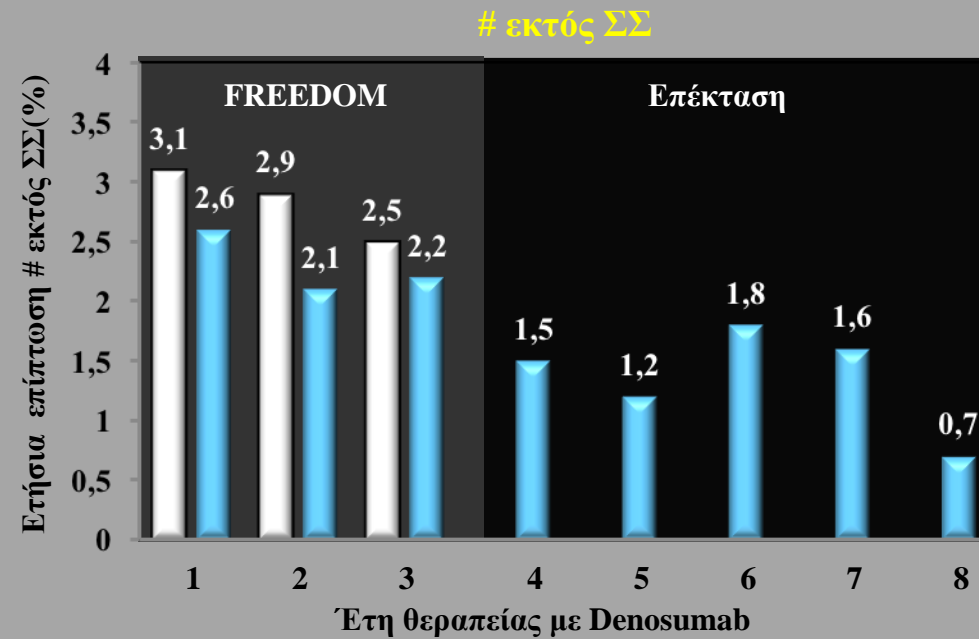
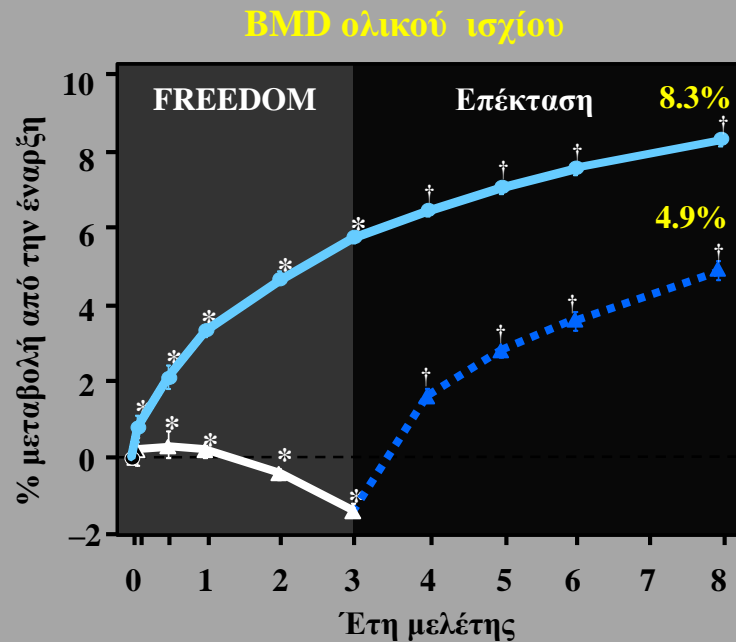


Μόνο ισχίο



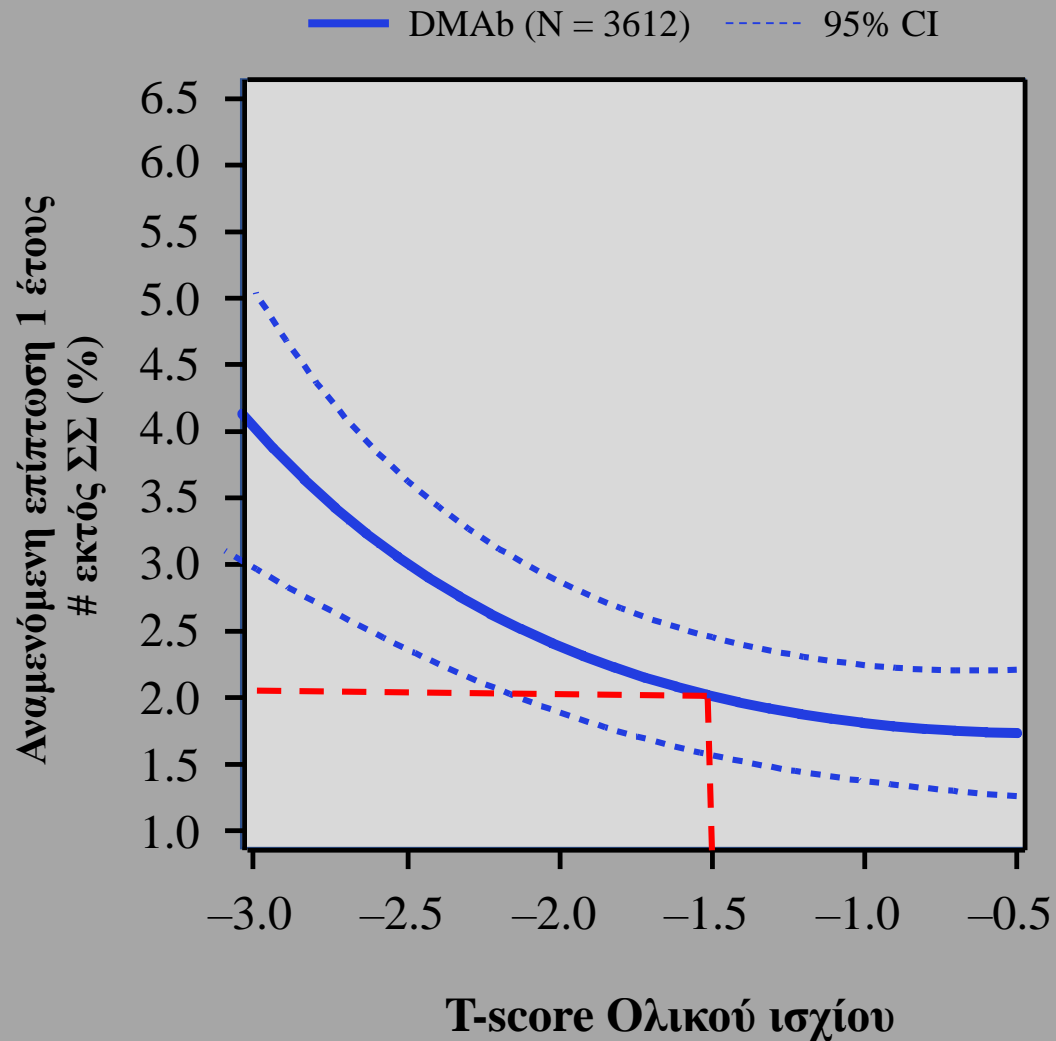
Συνεχής θεραπεία με Denosumab αυξάνει την ολική BMD ισχίου και μειώνει την επίπτωση των # μη ΣΣ

□ Εικονικό ■ Denosumab



LS means and 95% confidence intervals. * $P < 0.05$ vs FREEDOM έναρξη † $P < 0.0001$ vs FREEDOM έναρξη και έναρξη επέκτασης. Τα ποσοστά % των # μη ΣΣ είναι εκτιμήσεις Kaplan-Meier.

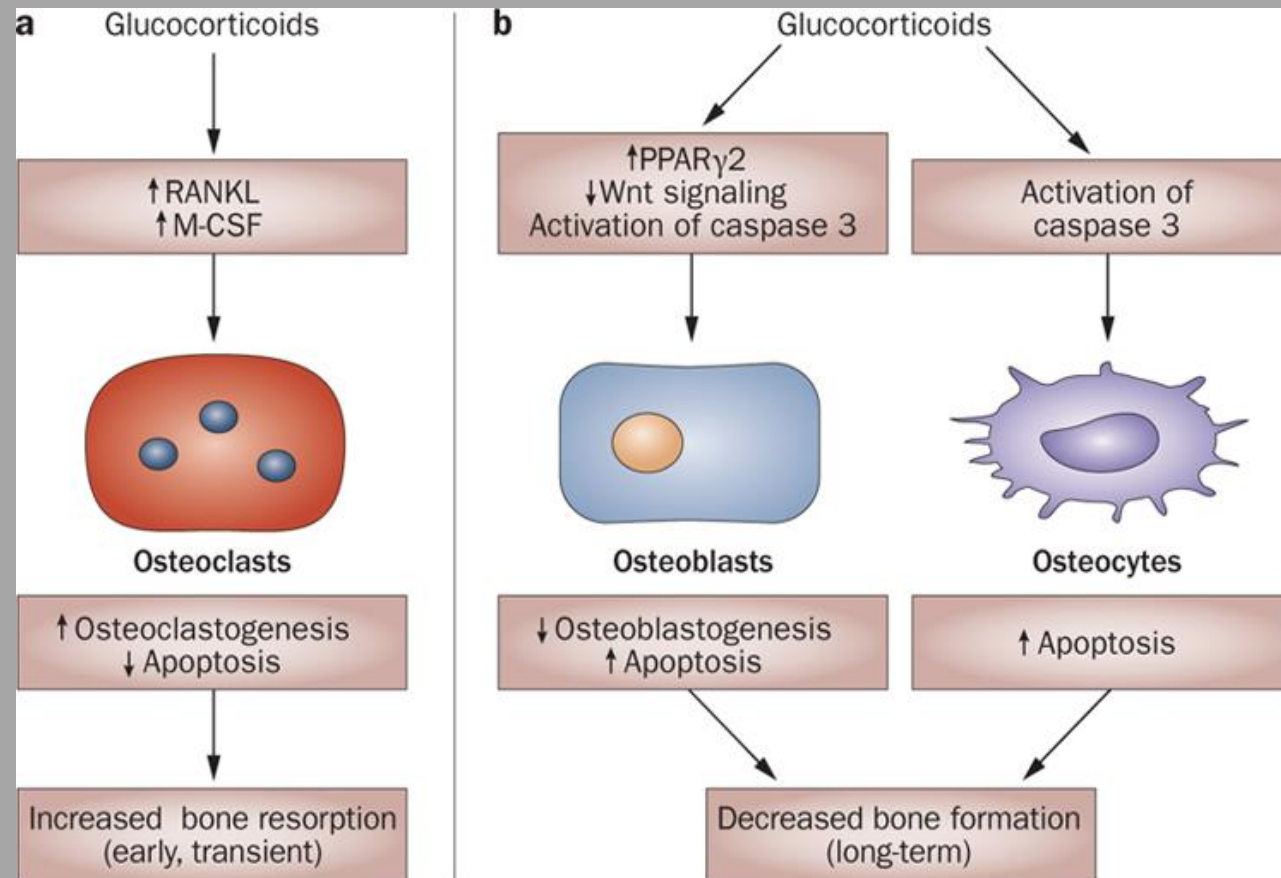
Σχέση T-score ολικού ισχίου και # εκτός ΣΣ



Απαραίτητα στην λήψη της απόφασης:

1. Αποτελεσματικότητα φαρμάκου
2. Παρών καταγματικός κίνδυνος του ασθενούς
3. Κίνδυνος έναρξης
4. Συννοσηρότητα

Η θέση του Denosumab στη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή



Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study

- Μελέτη:** Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο
- Διάρκεια:** 24 μηνών
- Σκοπός:** Εκτίμηση DMAB vs. RIS σε ασθενείς υπό κορτικοειδή (συνέχιση ή έναρξη)
- Ασθενείς:** ♀♂ > 18 ετών
- Δόση κορτικοειδούς:** $\geq 7,5$ πρεδνιζολόνη ≥ 3 μήνες ή < 3 μήνες

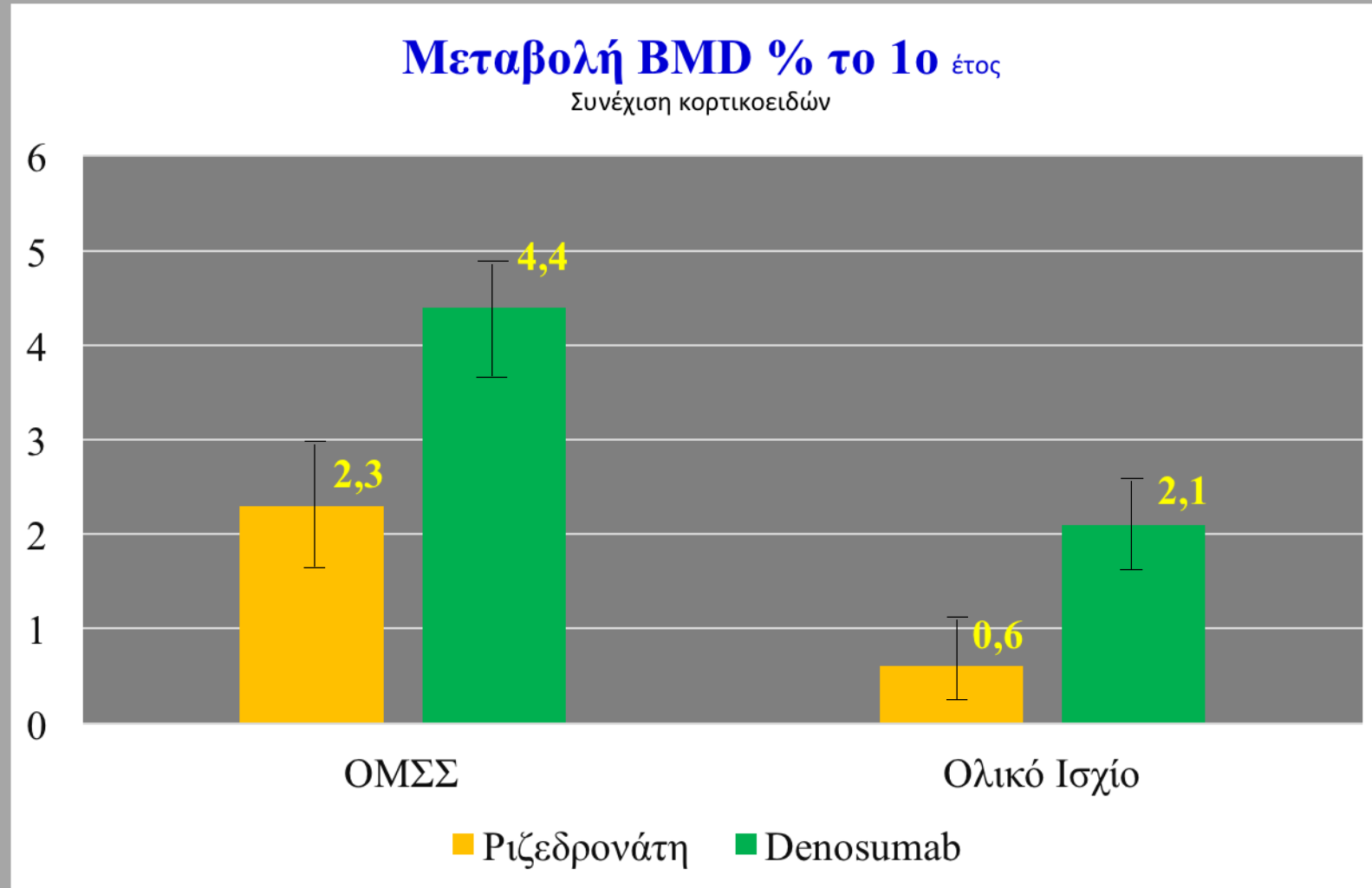
Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study

- Απαιτήσεις:** < 50: παρουσία #,
≥ 50: BMD T score (ΣΣ ή ΟΙ ή ΑΜ) ≤ -2
ή T-score ≤ -1 + ιστορικό #
- Τυχαιοποίηση:** 1:1 σε DMAB 60 mg/ 6 μήνες ή RIS 5 mg/24h po
+ ≥1000 mg Ca + D ≥800 IU
- Κύριος στόχος:** Μη κατωτερότητα DMAB vs. RIS στην μεταβολή της BMD ΣΣ στους 12 μήνες
- Δευτερέων στόχος:** Ανωτερότητα Dmab vs RIS στην BMD ΣΣ ΟΙ στους 12 μήνες
- Αριθμός ασθενών:** 795 (505 GC-C και 290 GC-I)

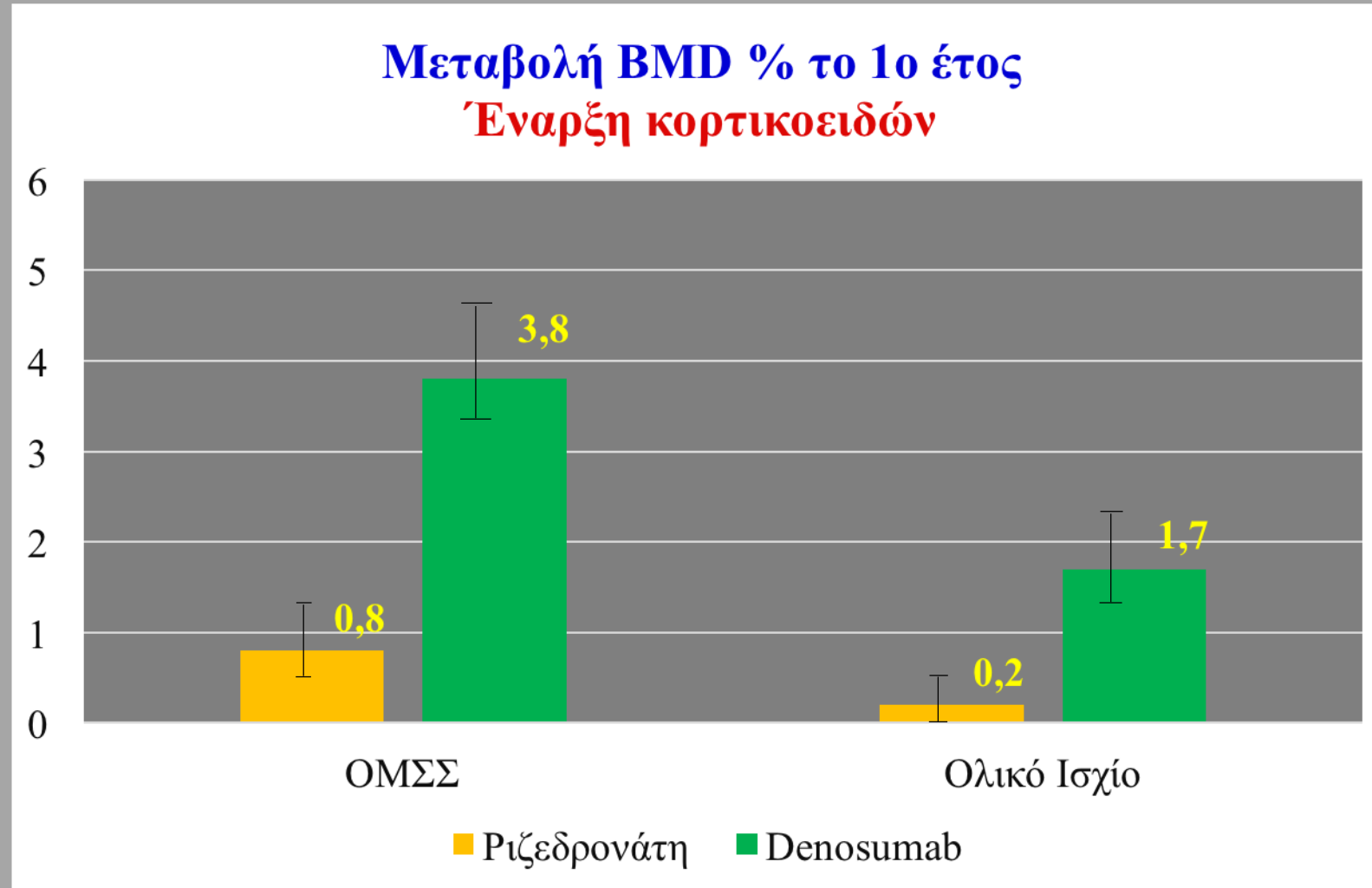
Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study

	Glucocorticoid-continuing (GC-C)		Glucocorticoid-initiating (GC-I)	
	Risedronate N=252	Denosumab N=253	Risedronate N=145	Denosumab N=145
Sex – n (%)				
Male	67 (26.6)	68 (26.9)	52 (35.9)	52 (35.9)
Female	185 (73.4)	185 (73.1)	93 (64.1)	93 (64.1)
Age (years) – mean (SD)	61.3 (11.1)	61.5 (11.6)	64.4 (10.0)	67.5 (10.1)
Medical Conditions of Interest – n (%)				
Rheumatoid arthritis	118 (46.8)	96 (37.9)	43 (29.7)	48 (33.1)
Polymyalgia rheumatic	18 (7.1)	20 (7.9)	52 (35.9)	50 (34.5)
Systemic lupus erythematosus	16 (6.3)	15 (5.9)	4 (2.8)	2 (1.4)
Daily prednisone-equivalent dose (mg) – mean (SD)	11.13 (7.69)	12.29 (8.09)	15.61 (10.25)	16.57 (13.01)
25 (OH) vitamin D (ng/mL) – median (Q1, Q3)	28.0 (23.6, 36.3)	29.2 (24.2, 37.6)	28.6 (24.2, 36.4)	28.8 (23.6, 36.0)
BMD T-score – mean (SD)				
Lumbar spine	-1.96 (1.38)	-1.92 (1.39)	-1.06 (1.57)	-0.92 (1.86)
Total hip	-1.56 (0.96)	-1.66 (0.96)	-0.98 (1.07)	-1.14 (1.00)

Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study



Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study



Status of ACR Clinical Practice Guideline Projects





“These are draft recommendations not yet accepted by ACR”

The proposed treatment recommendations were **not age dependent**. Patients with **moderate to high risk** should be treated, **in descending order**, with **oral bisphosphonates, intravenous bisphosphonates, teriparatide and denosumab**.

The order of preference for these treatments was based on **cost, efficacy, toxicity, and patient preference**

“For **women of childbearing** potential, there are emerging data suggesting that **bisphosphonates are safe**. For this group, consider **oral bisphosphonate and teriparatide** as a second choice. Animal data suggest that IV bisphosphonates and denosumab are harmful to the fetus,”

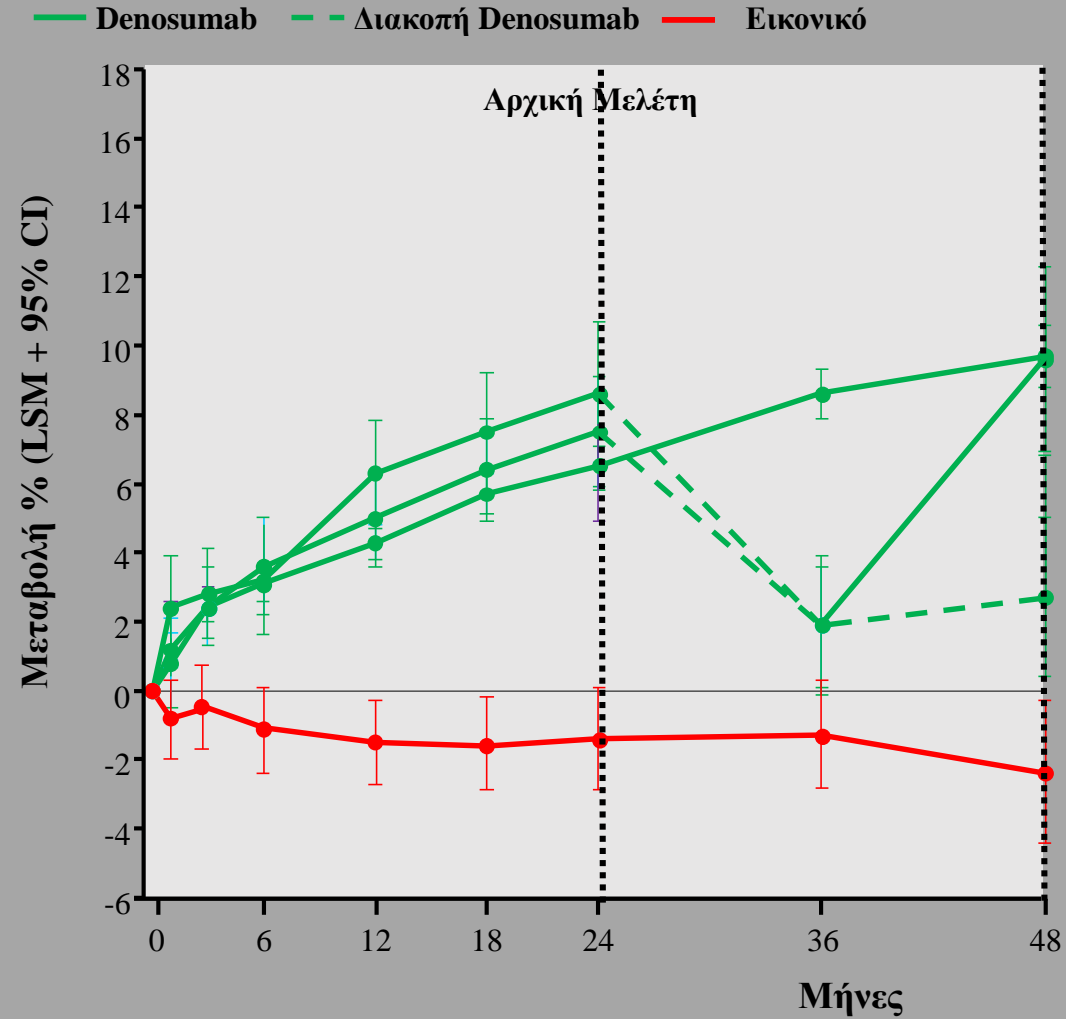
For **organ transplant recipients**, general recommendations can be followed with two provisions: Kidney transplant recipients should have a work-up for metabolic bone disease, and **denosumab should not be used in people on multiple immunosuppressants**.

Osteoporosis medications can be **discontinued** in low-risk patients who stop taking GC, but should be continued for those at moderate to high risk.

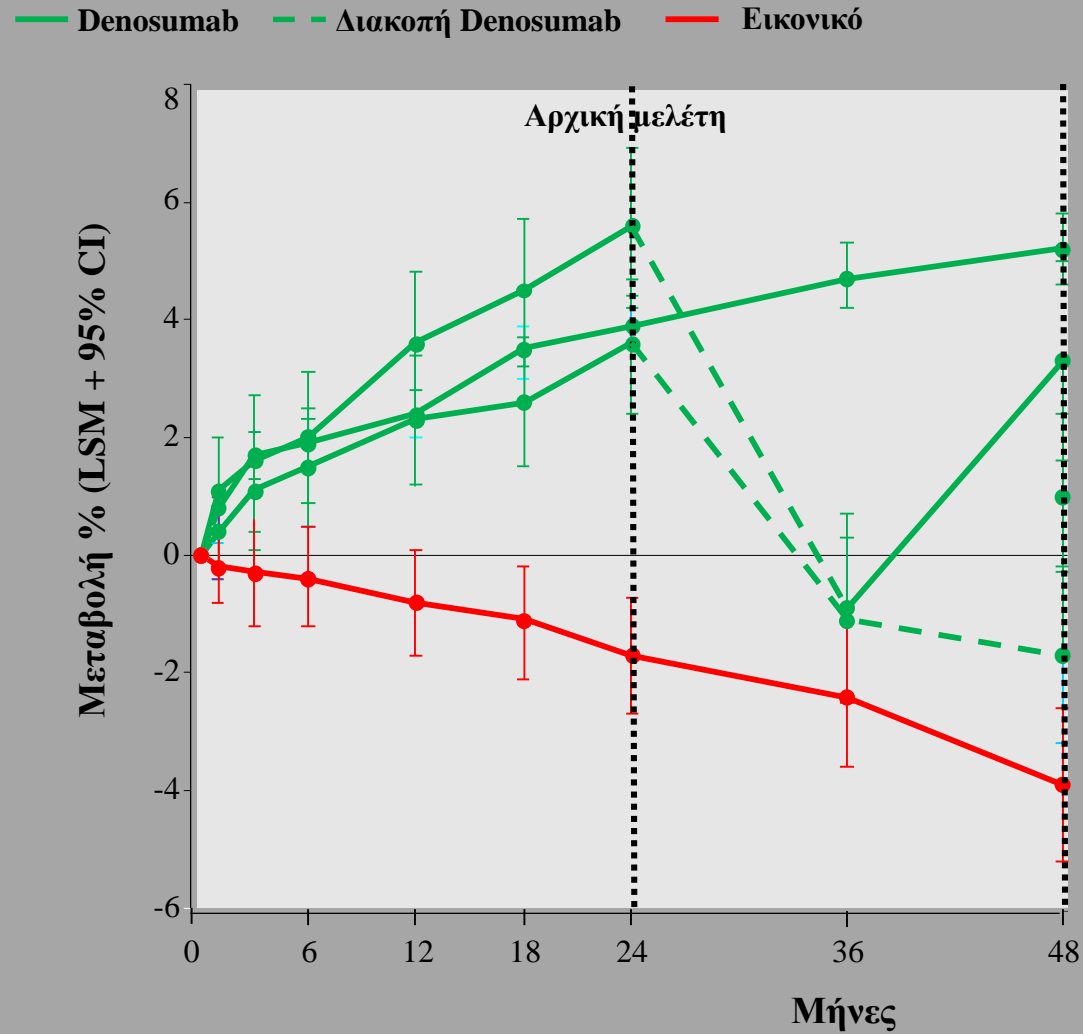
Ακυρώνοντας τις «Διακοπές» του Denosumab



Denosumab: BMD ΟΜΣΣ 6 έτη μετά

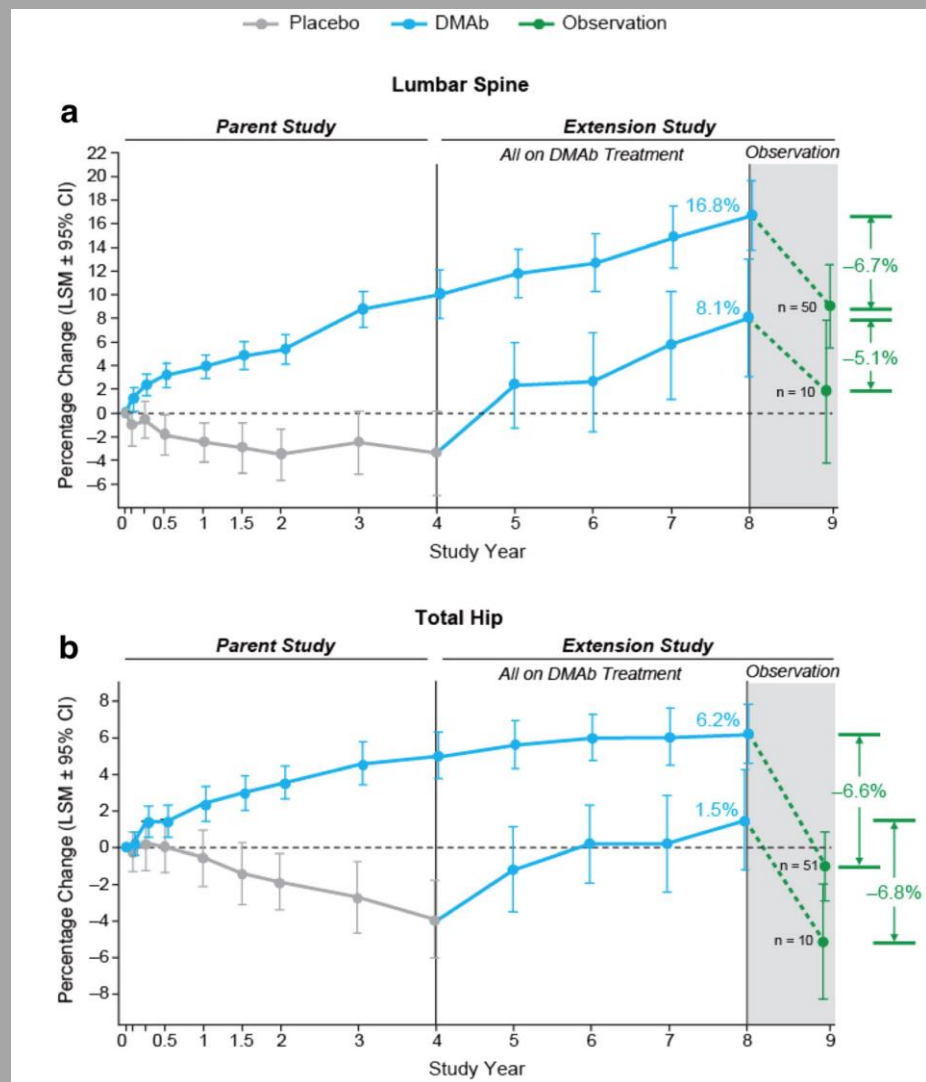


Denosumab: BMD ισχίου 6 έτη μετά



Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy

M. R. McClung^{1,2} · R. B. Wagman³ · P. D. Miller⁴ · A. Wang³ · E. M. Lewiecki⁵



Cancel the denosumab holiday

M. R. McClung¹

Συμπέρασμα

Είναι εύλογο, δεδομένης της ταχείας αύξησης του ρυθμού ανακατασκευής και της οστικής απώλειας μετά τη διακοπή του denosumab, ότι ακολουθεί μια επιστροφή του κινδύνου κατάγματος. Οπότε, **“μέχρι νεωτέρας”**, ακυρώστε τη διακοπή του denosumab. Διακόπτοντας, ακόμη και για μικρό διάστημα, διατρέχετε τον κίνδυνο όχι μόνο να χάσετε αρκετό ή όλο από το κερδισμένο όφελος κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά εκθέτετε τον ασθενή σας σε ένα μη αποδεκτό κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος. **Οι ασθενείς πρέπει να παροτρύνονται να συνεχίζουν το denosumab μακροχρόνια.** Αν υπάρξει διακοπή, πρέπει να γίνουν τα **κατάλληλα βήματα για να προληφθεί** η ταχεία οστική απώλεια και ο πιθανός άμεσος κίνδυνος κατάγματος.

10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannaciuoli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

Implications of all the evidence

The results of our study support the use of denosumab as primary long-term therapy in patients with postmenopausal osteoporosis similar to our study population. Unlike bisphosphonates, routine interruption of treatment is not recommended.

