



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)

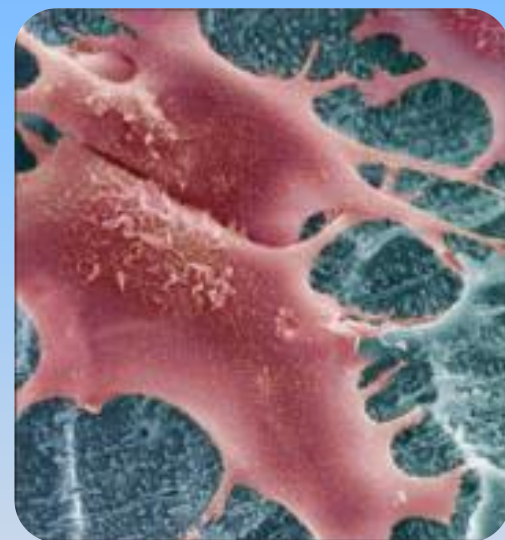
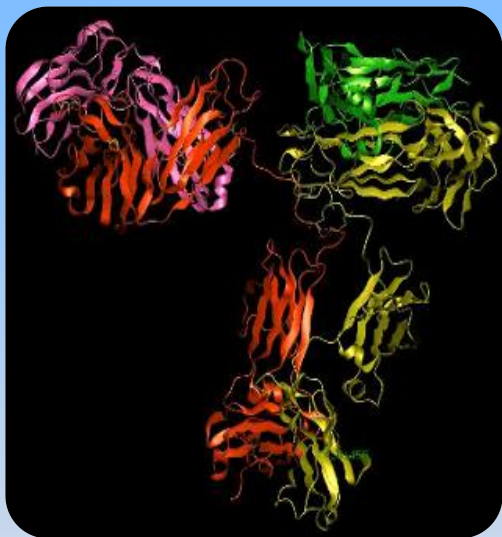
Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων 2012

**8-11 Μαρτίου 2012
ΛΙΜΝΗ ΠΛΑΣΤΗΡΑ
Παραδοσιακοί ξενώνες**



**«Η αντιμετώπιση και το κόστος των αυτοάνοσων
και των μεταβολικών μυοσκελετικών παθήσεων»**

«Θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η θέση του Denosumab»



Δήμος Κ. Πατρίκος
Ρευματολόγος 401 ΓΣΝΑ
Λίμνη Πλαστήρα
9 / 3 / 2012

« Γιατί έχει θέση το Denosumab ? »

Η μέχρι πρότινος Θεραπευτική πρόταση:

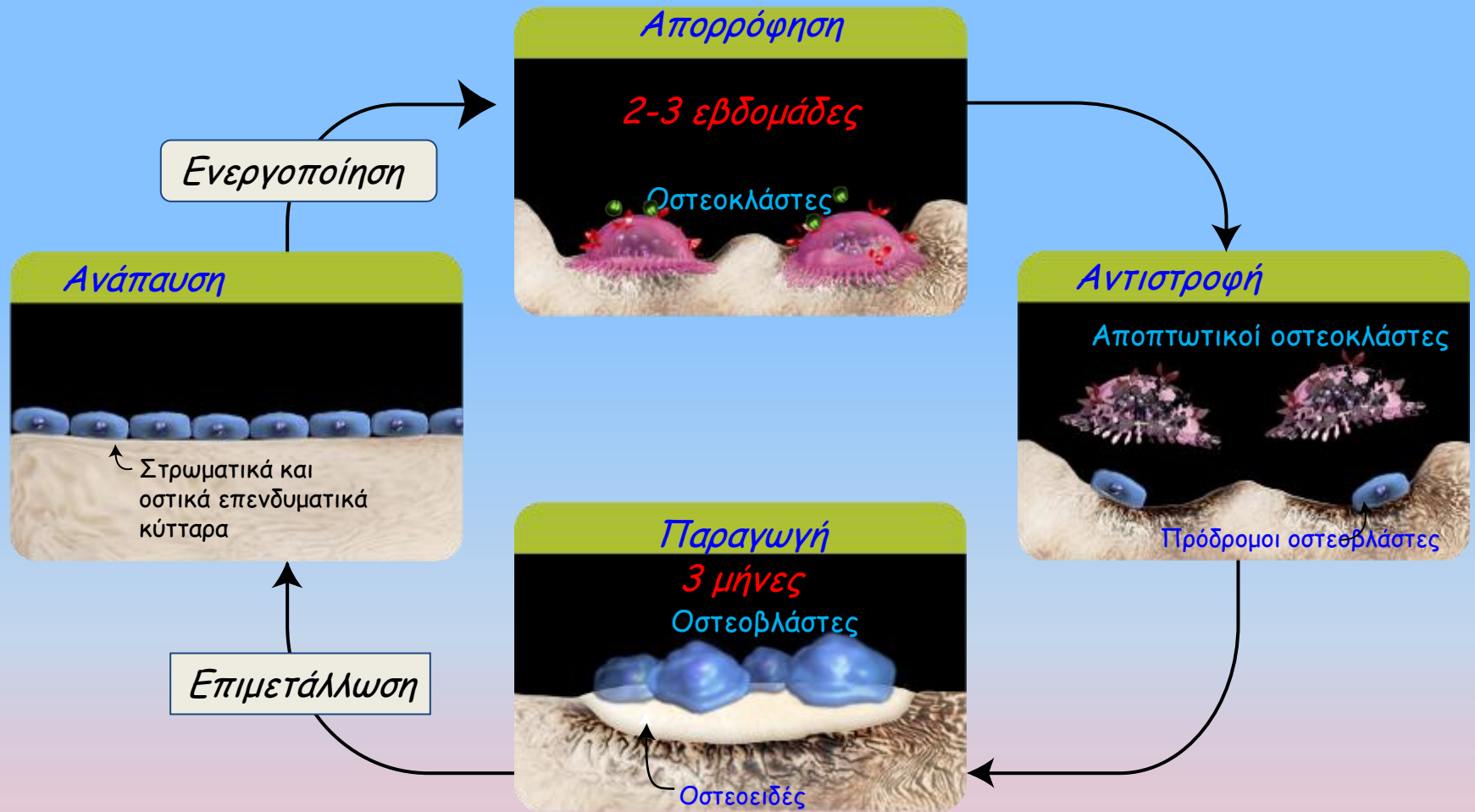
Καλσιτονίνη (Αναποτελεσματική)

Διφωσφονικά (Περιορισμοί στη χρήση: Ιδιαίτερος τρόπος λήψης
Οισοφαγίτιδα /Ca Οισοφάγου
Ποιότητα οστού
Άτυπα κατάγματα
Οστεονέκρωση κάτω γνάθου
Παραμονή στο οστόύν
Διάρκεια Θεραπείας
Μερική αποτελεσματικότητα
Κακή συμμόρφωση
Κακή σχέση με την εταιρεία)

SERMs: Καθημερινή λήψη/Κακή συμμόρφωση
Παράδοξο
ΑΕ

Στρόντιο
Τεριπαρατίδη
Παραθορμόνη

Οστική ανακατασκευή

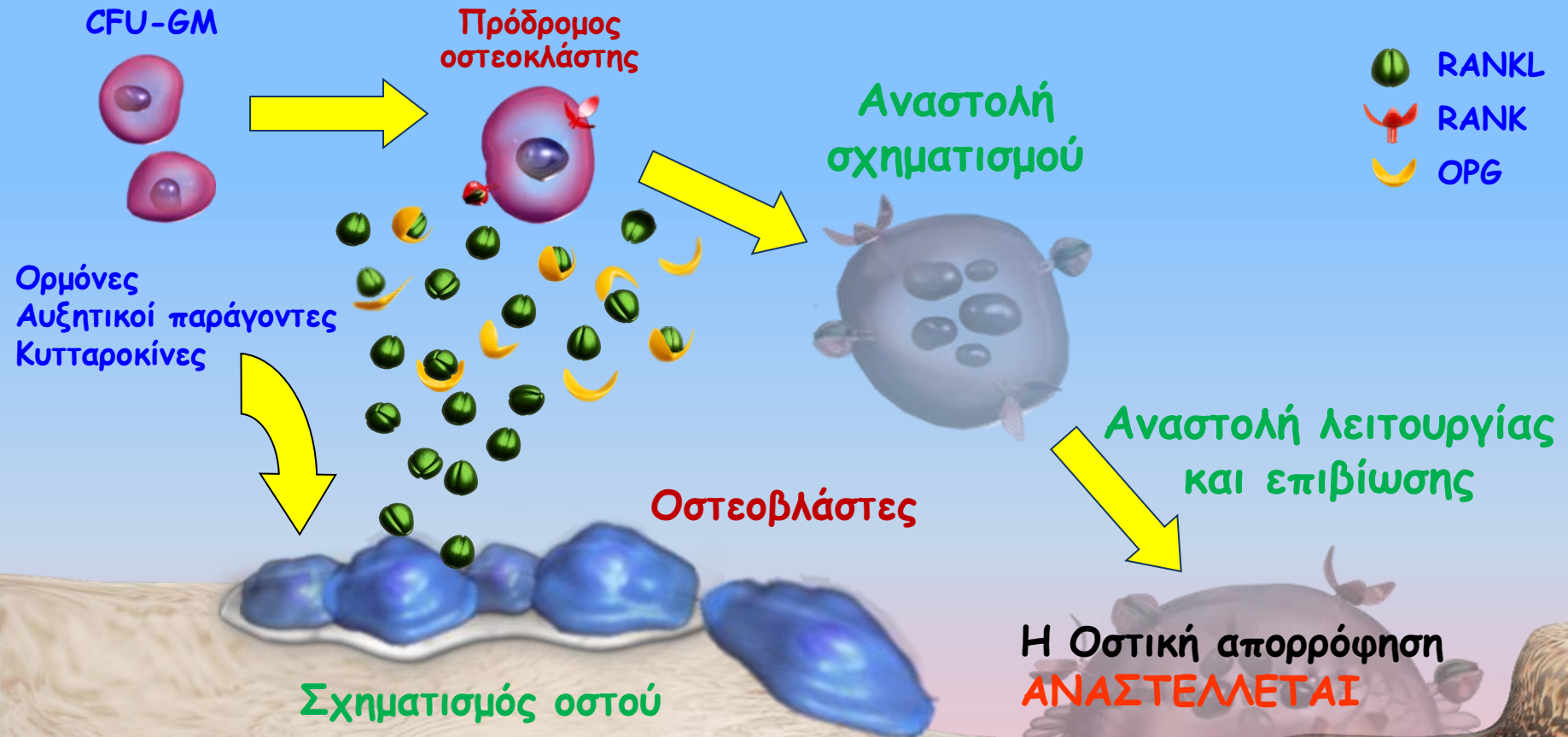


Αύξηση της οστικής ανακατασκευής = Κυριαρχεί η οστική απώλεια

Οστική ανακατασκευή: Οδός RANKL/RANK/OPG



OPG=υποδοχέας που εμποδίζει τη σύνδεση του RANKL με RANK

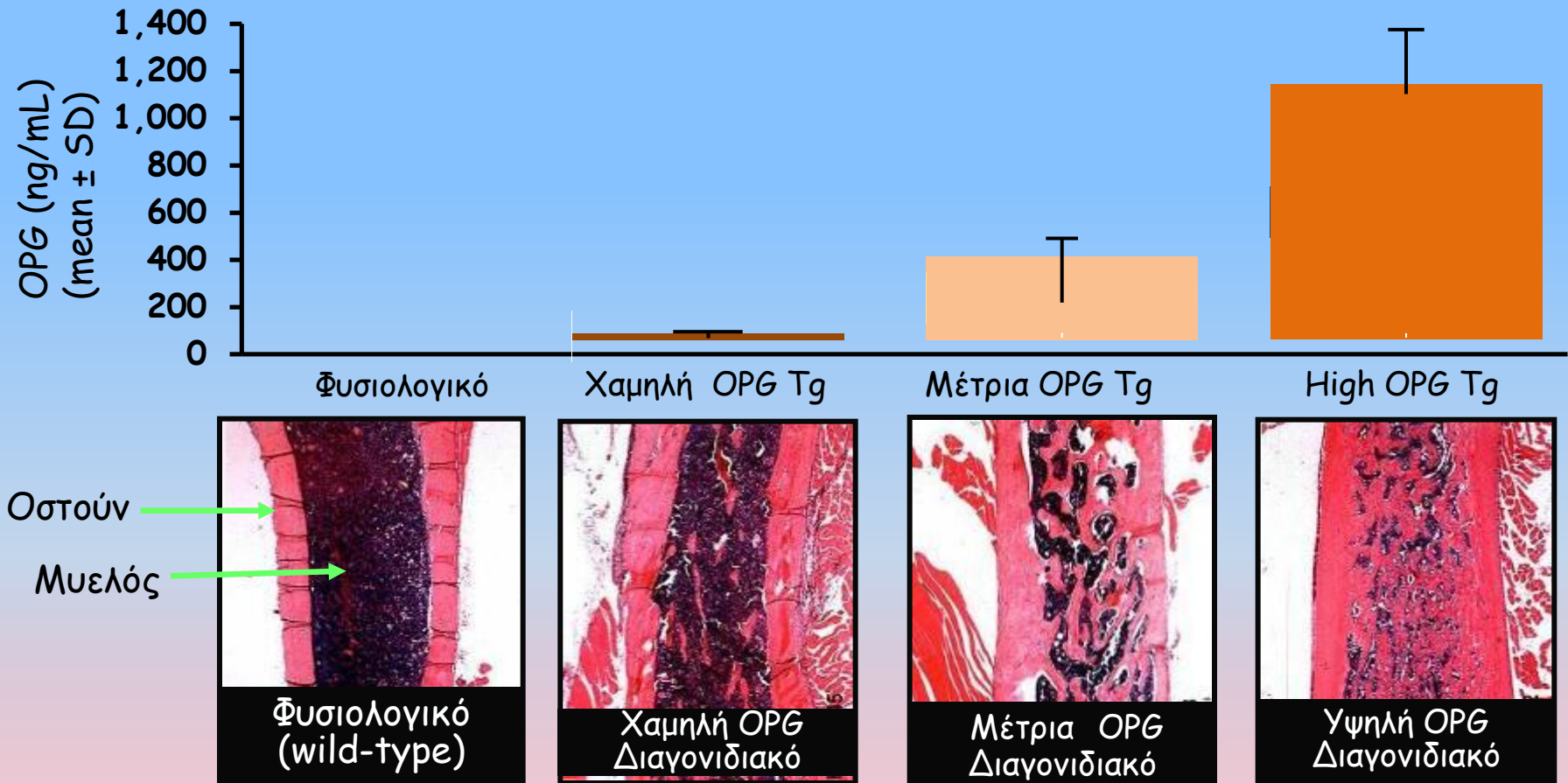


OPG=Osteoprotegerin = Οστεοπροτεγερίνη



Διαγονιδιακά OPG ποντίκια:

Αυξημένη OPG ορού = αυξημένη οστική μάζα



Tg = transgenic



OPG Knockout και διαγονιδιακά ποντίκια : Τα επίπεδα OPG ρυθμίζουν την οστική πυκνότητα



OPG knockout ποντίκια
δεν εκφράζουν OPG



OPG διαγονιδιακά
ποντίκια έχουν αυξημένη
έκφραση OPG



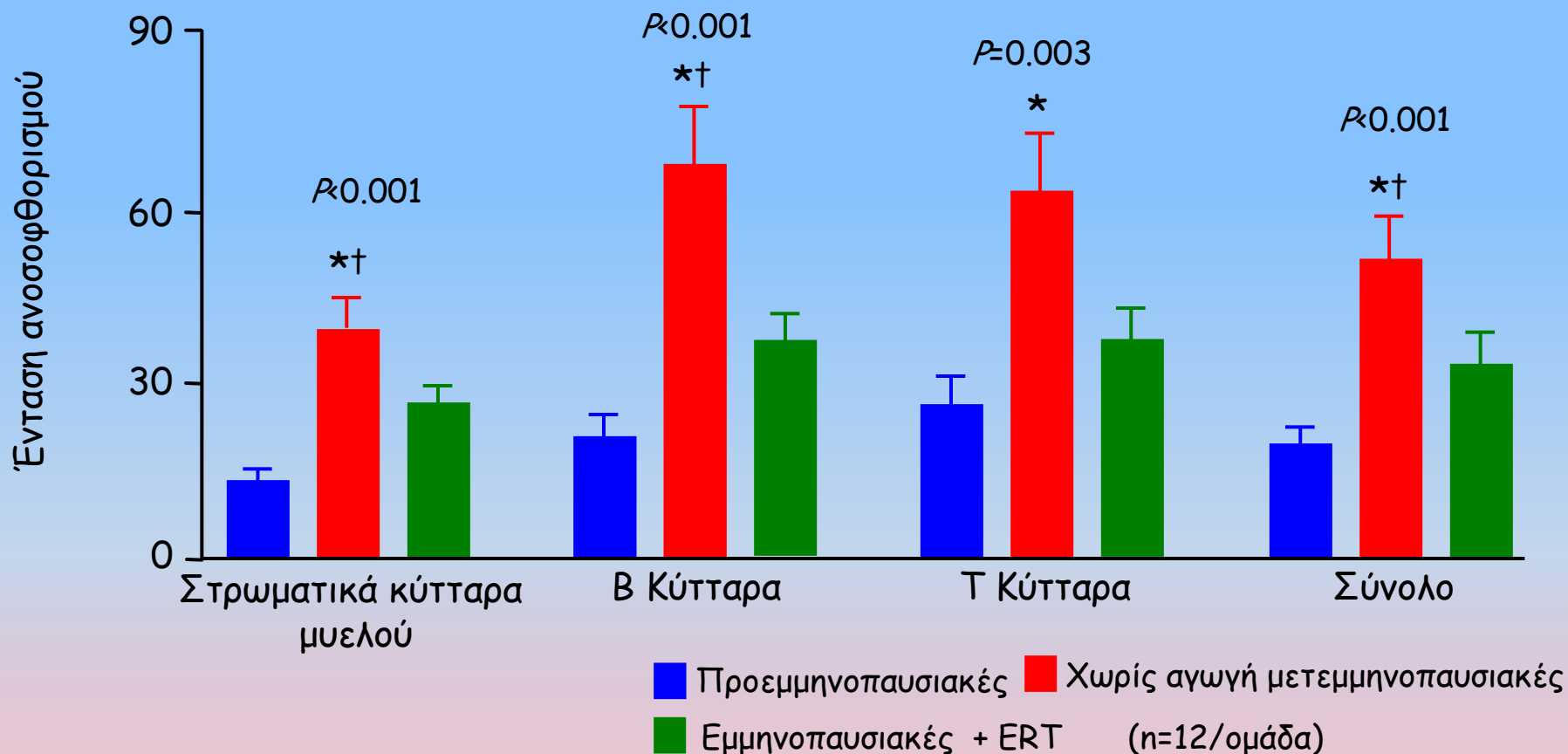
OPG Knockout Ποντίκια:

Μη αναστολή δραστηριότητας RANKL= # ευθραυστότητας στα μακρά οστά



1 μηνός OPG knockout ποντίκι με αυτόματα κατάγματα
ευθραυστότητας

Αυξημένη έκφραση RANKL στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



*vs μετεμμηνοπαυσιακές + ERT; †vs προεμμηνοπαυσιακές.

Δεδομένα

- ✓ **RANK Ligand**: βασικός μεσολαβητής
 - ✓ δημιουργίας,
 - ✓ λειτουργίας και
 - ✓ επιβίωσης των οστεοκλαστών
- ✓ **OPG**:
 - ✓ εξουδετερώνει τη δράση του RANK Ligand
 - ✓ ρυθμιστής ομοιοστασίας της οστικής παραγωγής και απορρόφησης
- ✓ Μετεμμηνοπαυσιακή μείωση οιστρογόνων ↑ οστική απορρόφηση
- ✓ Προκλινικά μοντέλα αναστολής RANK L:
 - ✓ βελτίωση πυκνότητας,
 - ✓ βελτίωση γεωμετρίας και
 - ✓ αντοχής του **φλοιώδους** και του **δοκιδώδους** οστού.

Αναστολή RANKL= αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλαστών



Υπό την παρουσία M-CSF

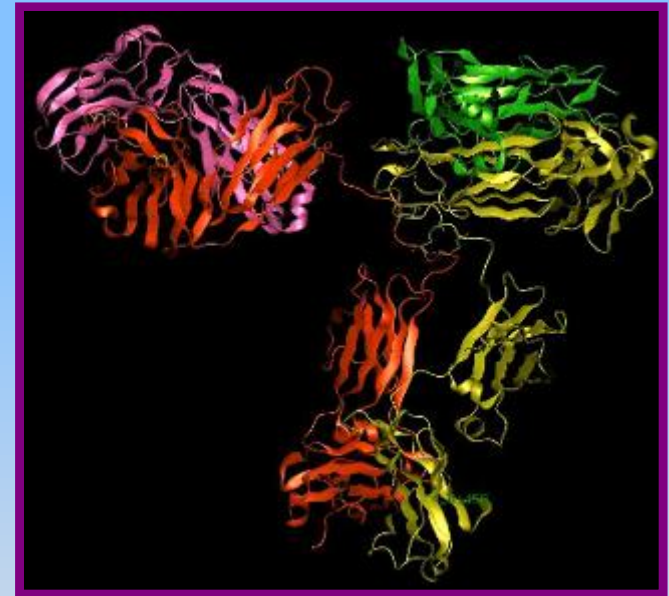
CFU-M = colony forming unit macrophage

M-CSF = macrophage colony stimulating factor

Φαρμακολογικές ιδιότητες Denosumab

- ✓ Πλήρως ανθρώπειο μονοκλωνικό αντίσωμα - IgG₂ ισότυπος
- ✓ Υψηλή συγγένεια με την ανθρώπινη πρωτεΐνη RANK Ligand
- ✓ Υψηλή ειδικότητα για τον RANK Ligand
- ✓ Δεν έχει ανιχνευθεί στις κλινικές μελέτες κανένα εξουδετερωτικό αντίσωμα

Denosumab



Denosumab: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- ✓ Χορήγηση μέσω υποδόριας (SC) ένεσης
- ✓ Σημαντική μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής σε διάστημα 12 έως 72 ωρών, που διατηρείται έως και 6 μήνες
- ✓ Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής περίπου 30 ημέρες, στη δοσολογία των 1 mg/kg ή 60 mg υποδορίως
- ✓ Χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες

Bekker PJ, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:1059.

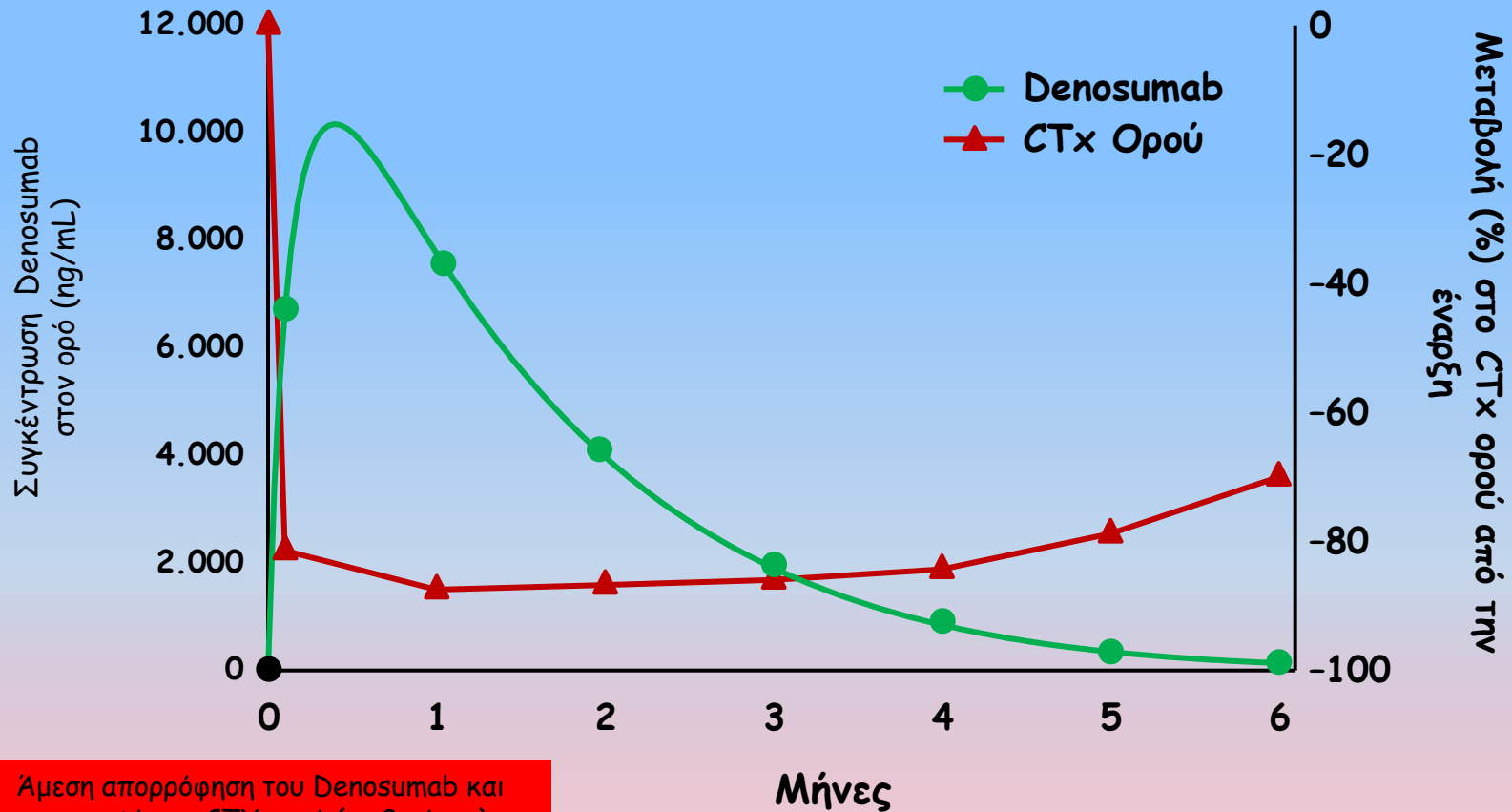
Jang G, et al. J Bone Miner Res. 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.

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.

Συγκέντρωση Denosumab και % μεταβολή CTX

Φάση 2: μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή BMD (n = 41 - 47)



Άμεση απορρόφηση του Denosumab και καταστολή του CTX ορού (σε 3 μέρες)

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

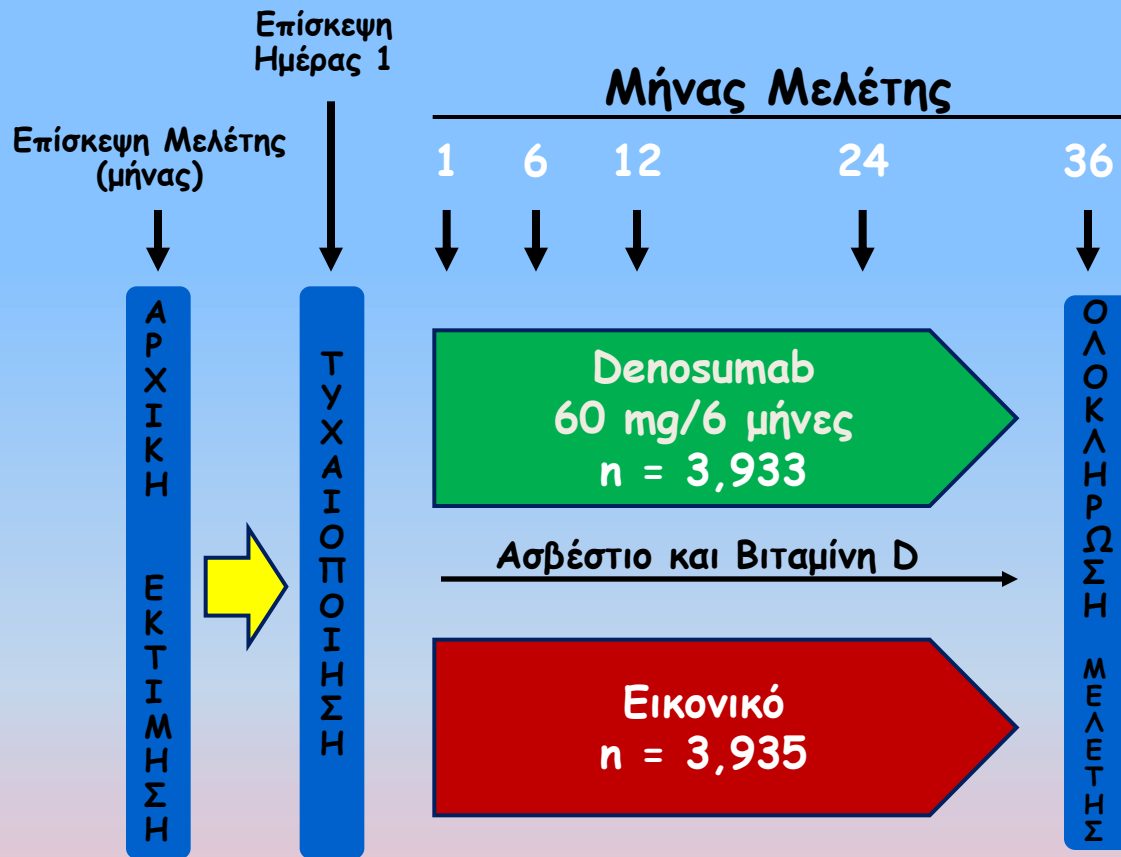
Μελέτη FREEDOM

Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in
Osteoporosis Every 6 Months

FREEDOM: Σχεδιασμός

Μελέτη Φάσης 3

παγκόσμια, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη



Πληθυσμός της μελέτης

- ✓ 7,868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- ✓ T-score < -2.5 στην ΟΜΣΣ ή στο ολικό ισχίο και όχι < -4
- ✓ Αποκλεισμός σοβαρών ή > 2 μέτριας σοβαρότητας σπονδυλικών #

Κύριο καταληκτικό σημείο

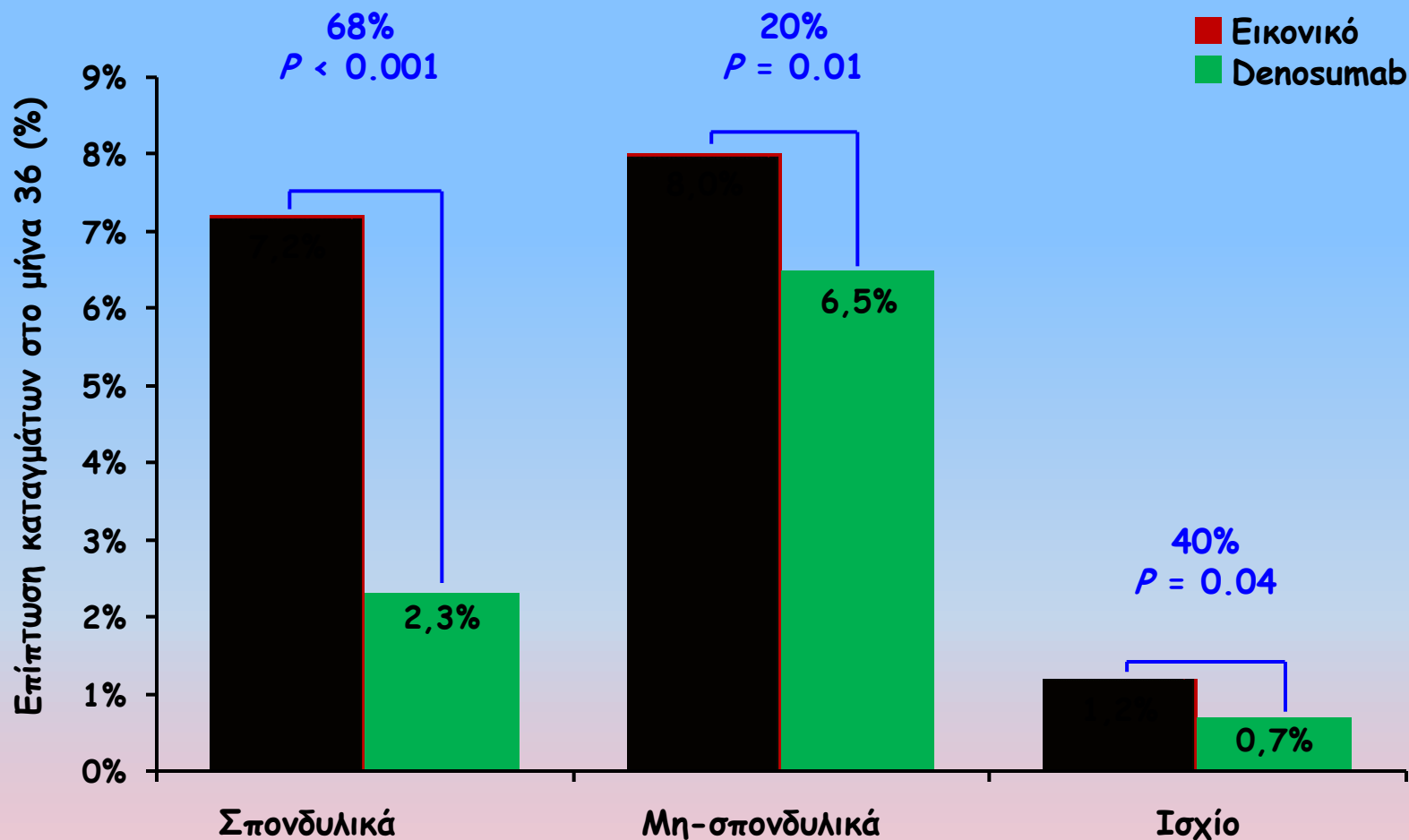
- ✓ Νέα σπονδυλικά # * στους 36 μήνες θεραπείας

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

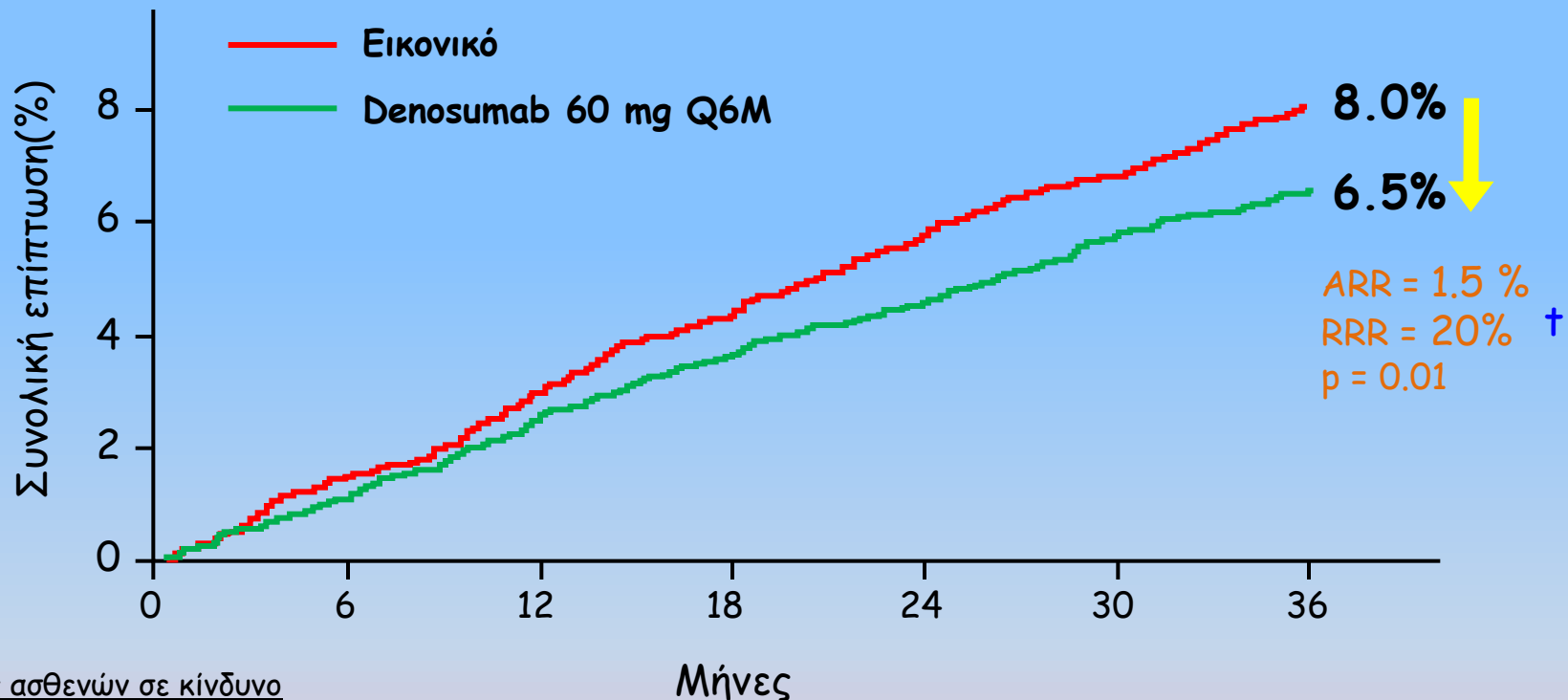
- ✓ Χρόνος έως το 1^ο μη-σπονδυλικό #
- ✓ Χρόνος έως το 1^ο # ισχίου

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

FREEDOM: Μείωση κινδύνου καταγμάτων στους 36 μήνες



FREEDOM: Χρόνος εμφάνισης 1^{ου} μη σπονδυλικού # στους 36 μήνες



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

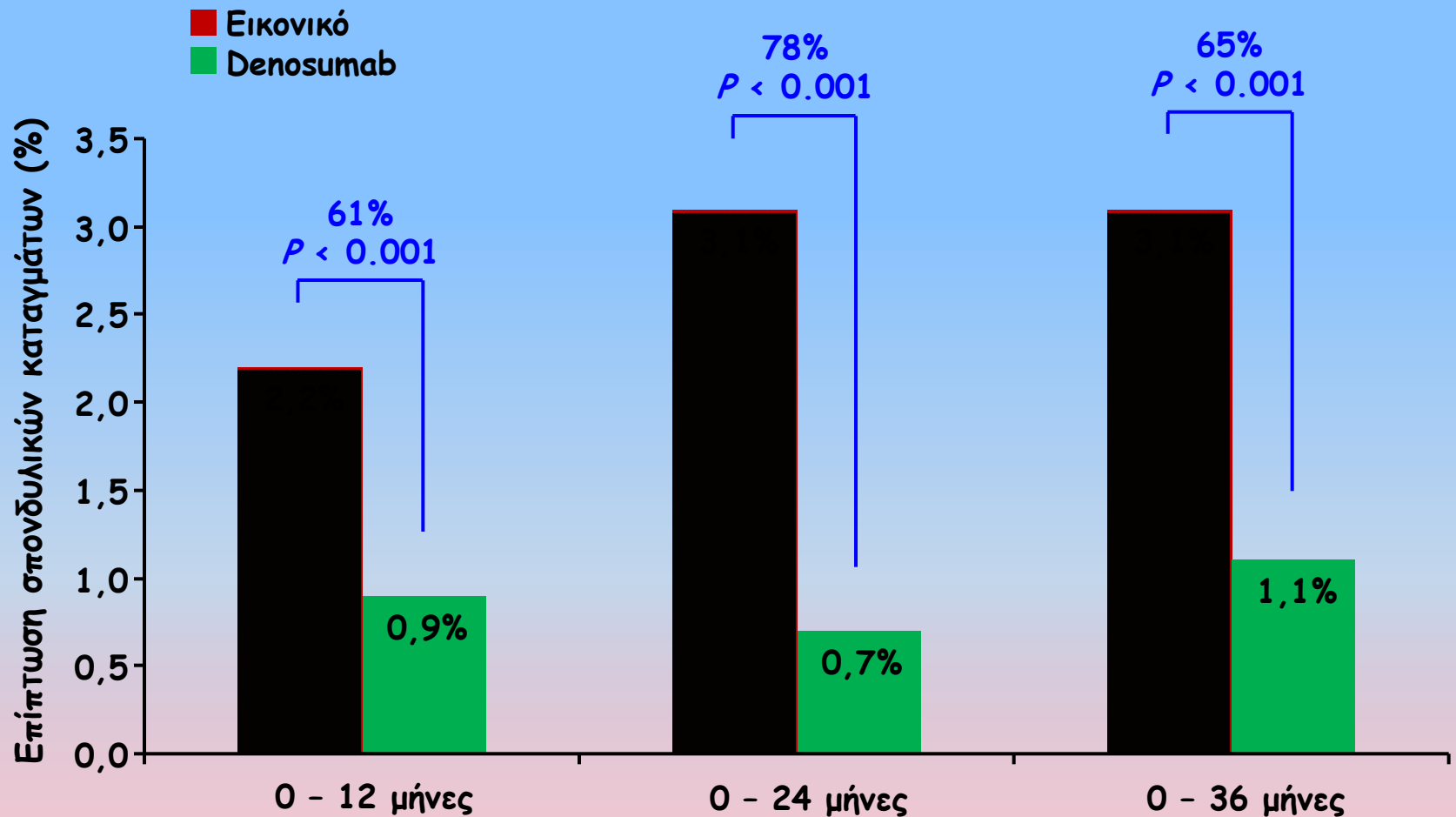
Εικονικό, n	3906	3750	3578	3410	3264	3121	3009
Denosumab, n	3902	3759	3594	3453	3337	3228	3130

† Τα μη σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν κατά 20% (95% CI: 0.67, 0.95)

ARR = absolute risk reduction, RRR = relative risk reduction

Cummings SR. NEJM. 2009

FREEDOM: Μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων



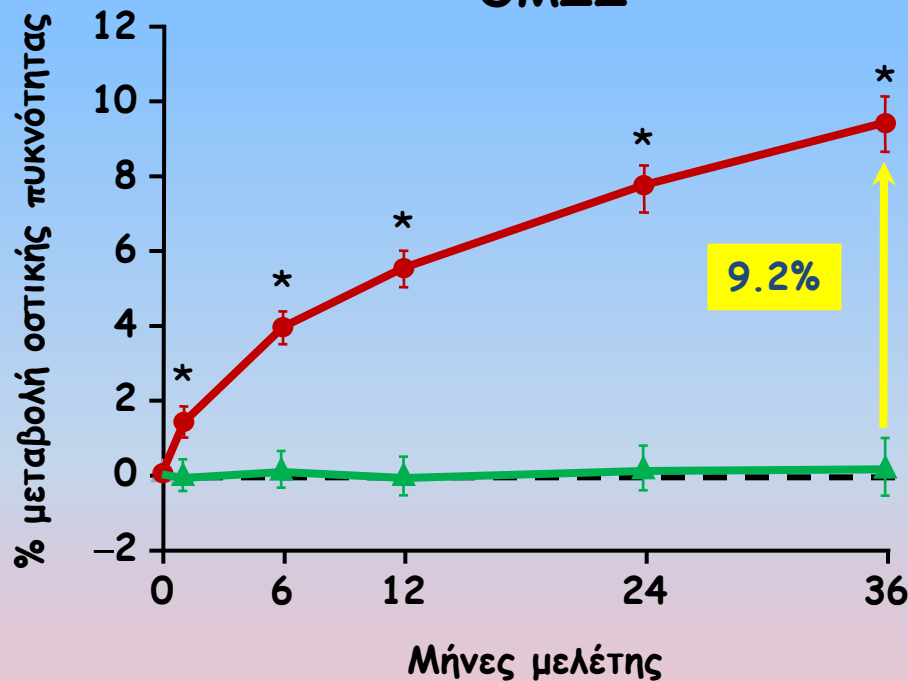
FREEDOM: % μεταβολή BMD στους 36 μήνες

Υπο-μελέτη οστικής πυκνότητας (n = 441)

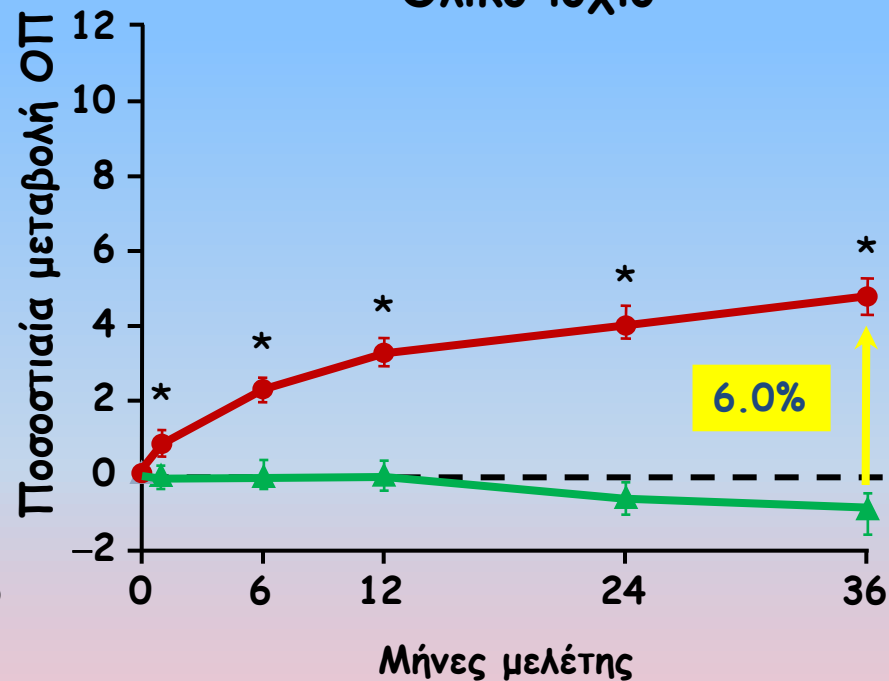
▲ Εικονικό

● Denosumab 60 mg Q6M

ΟΜΣΣ



Ολικό ισχίο



Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

*P < 0.001 for denosumab vs εικονικό

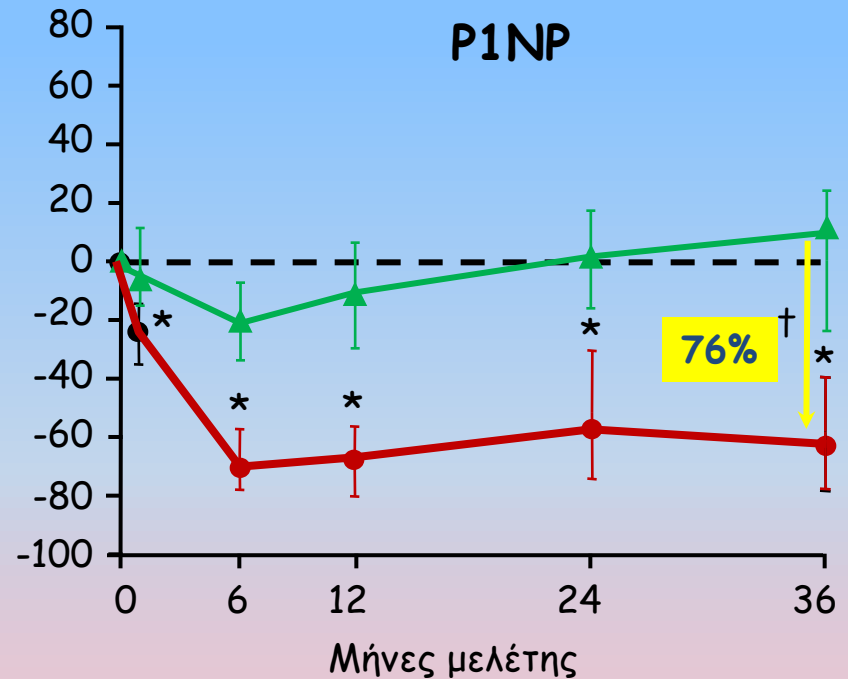
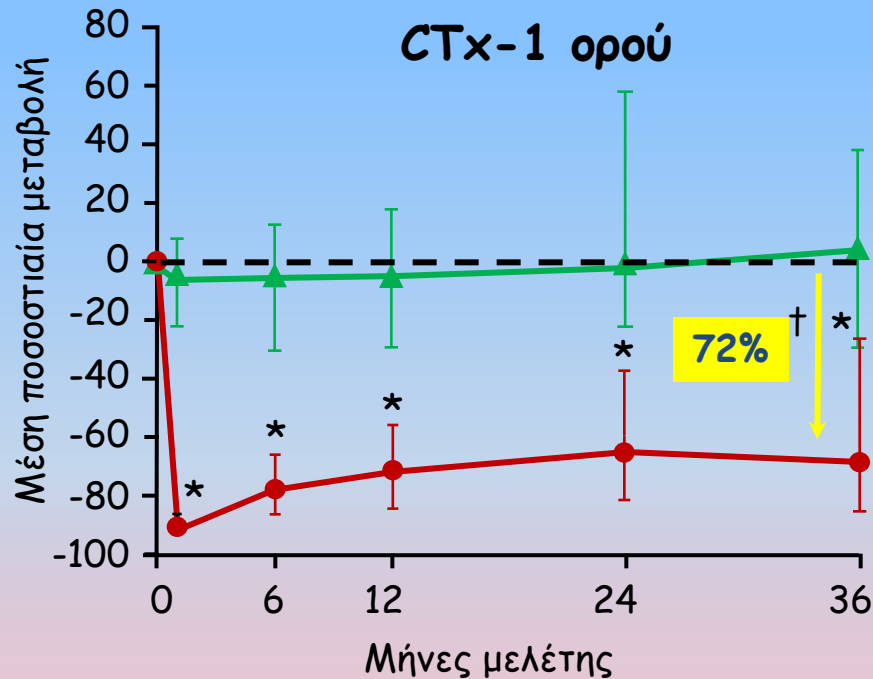
Cummings SR. NEJM. 2009

FREEDOM: % μεταβολή δεικτών οστικής εναλλαγής 36 μήνες

Υπο-μελέτη δεικτών οστικής ανακατασκευής (n = 160)

▲ Εικονικό

● Denosumab 60 mg Q6M



* $P < 0.001$ for denosumab vs εικονικό

† denosumab group relative decrease vs placebo at month 36

CTx-1 = type 1 C-telopeptide; P1NP = intact N-terminal propeptide of type I procollagen

FREEDOM: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab, n (%) (n = 3886)	<i>P</i>
Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών	3607 (93.1)	3605 (92.8)	0.91
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	972 (25.1)	1004 (25.8)	0.61
Θάνατοι	90 (2.3)	70 (1.8)	0.08
Αποχώρηση λόγω ΑΕ	81 (2.1)	93 (2.4)	0.39
Διακοπή του φαρμάκου λόγω ΑΕ	202 (5.2)	192 (4.9)	0.55

FREEDOM: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab n (%) (n = 3886)
Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Λοιμώξεις	2108 (54.4)	2055 (52.9)
Νεοπλάσματα	166 (4.3)	187 (4.8)
Αντίδραση στο σημείο έγχυσης	26 (0.7)	33 (0.8)
Κλινική υπασβεστιαμία	3 (0.1)	0 (0)
Καθυστέρηση στην επούλωση καταγμάτων	4 (0.1)	2 (0.05)
Κάταγμα μηριαίου	3 (0.1)	0 (0)
Κάταγμα βραχιονίου	1 (0.03)	0 (0)
Οστεονέκρωση κάτω γνάθου	0 (0)	0 (0)
Ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότητα $\geq 2\%$ και $P \leq 0.05$		
Έκζεμα	65 (1.7)	118 (3.0)
Πτώση*	219 (5.7)	175 (4.5)
Μετεωρισμός	53 (1.4)	84 (2.2)

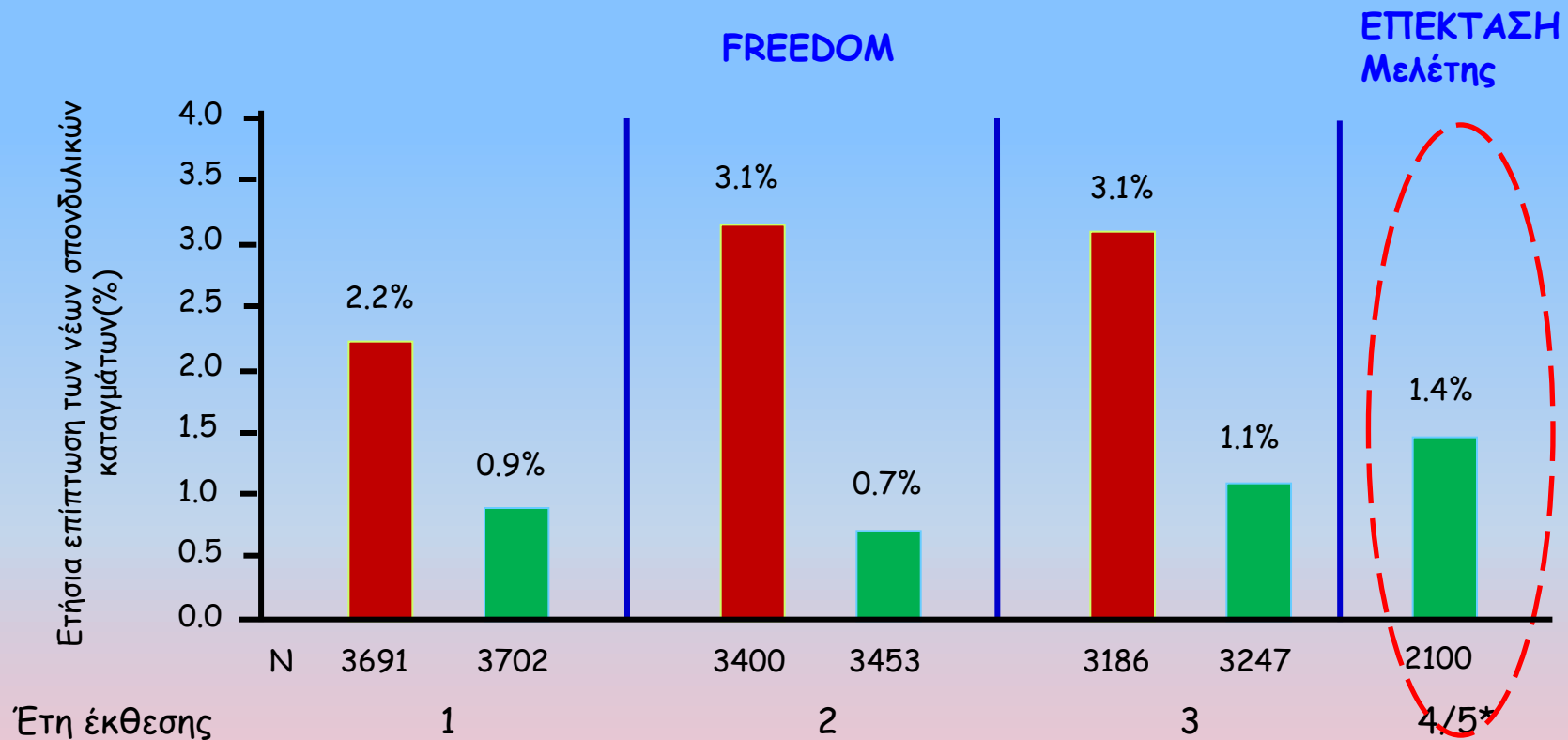
*Αποκλείονται οι πτώσεις που έγιναν την ίδια μέρα με το κάταγμα

FREEDOM: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab n (%) (n = 3886)	P
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες			
Νεοπλάσματα	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Λοιμώξεις	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Καρδιαγγειακά συμβάντα	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Στεφανιαία νόσος	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Περιφερική αγγειακή νόσος	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Κολπική μαρμαρυγή	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα $\geq 0.1\%$ και $P \leq 0.01$			
Κυτταρίτιδα (+ ερυσίπελας)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Διάσειση	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

FREEDOM: Ετήσια επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων

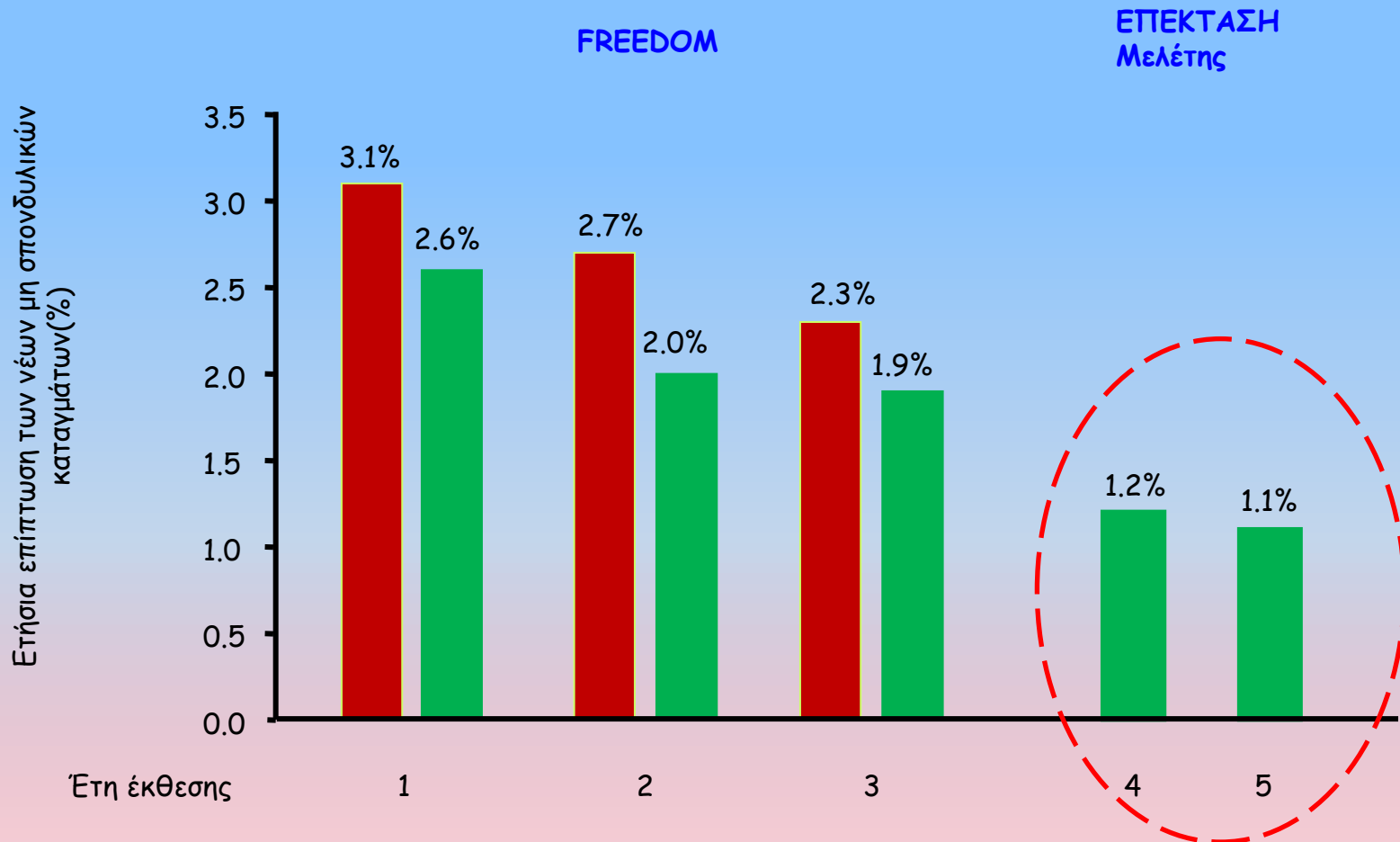
Εικονικό Denosumab



*Ετησιοποιημένος ρυθμός

FREEDOM: Ετήσια επίπτωση νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων

Εικονικό Denosumab

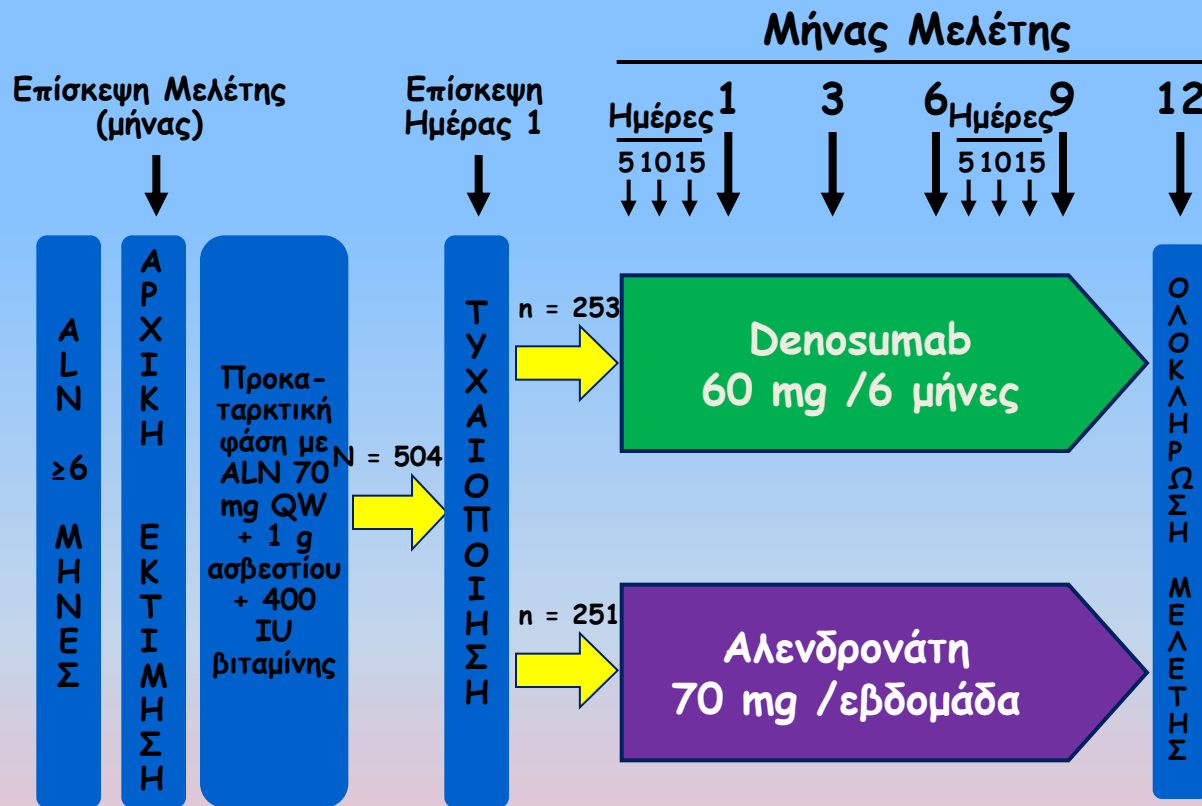


Συγκριτική μελέτη φάσης 3 του Denosumab vs
Αλενδρονάτης στην οστική πυκνότητα, τους
δείκτες οστικής εναλλαγής, και την ασφάλεια σε
γυναίκες που λάμβαναν προηγούμενα θεραπεία με
αλενδρονάτη

Μελέτη STAND

*Sudy of Transitioning from AleNdronate to Denosumab
(Μελέτη της Μετάβασης της αγωγής από Αλενδρονάτη σε
Denosumab)*

STAND: Σχεδιασμός μελέτης



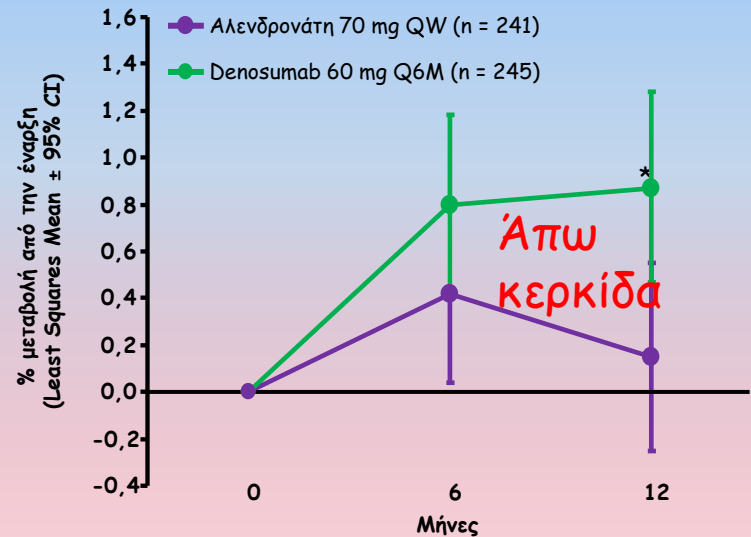
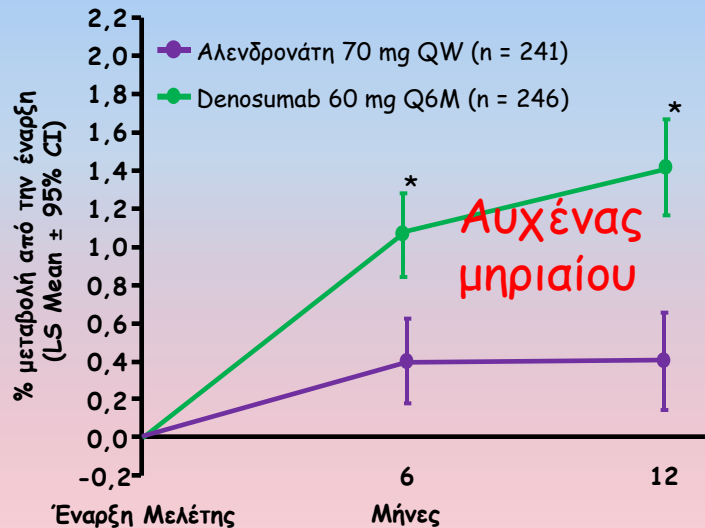
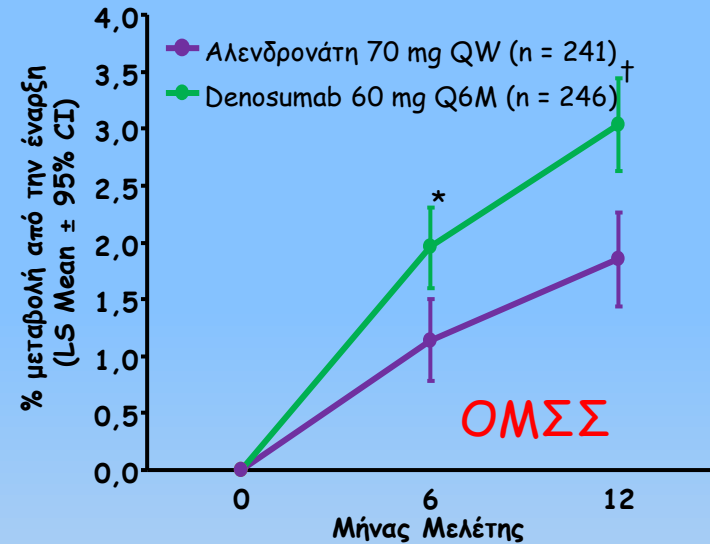
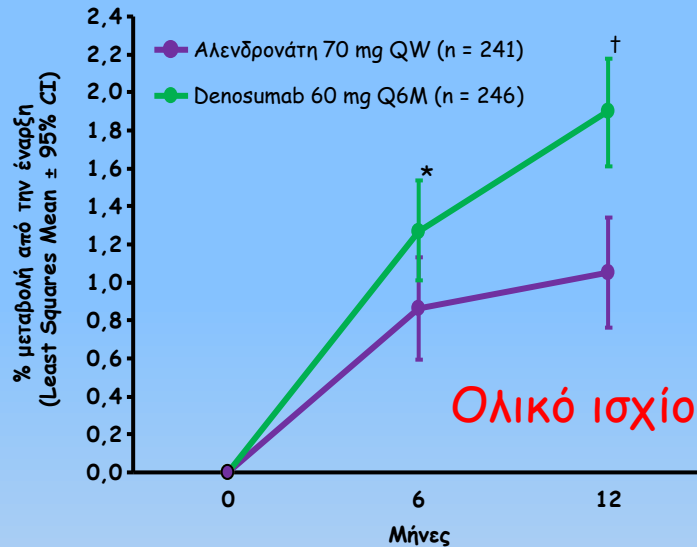
Κριτήρια εισαγωγής:

- ✓ Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή BMD που λάμβαναν προηγούμενα θεραπεία με αλενδρονάτη (ALN) 70 mg QW ή ισοδύναμο για ≥ 6 μήνες
- ✓ T-score $\leq -2,0$ και $\geq -4,0$ στην ΟΜΣΣ ή το ολικό ισχίο

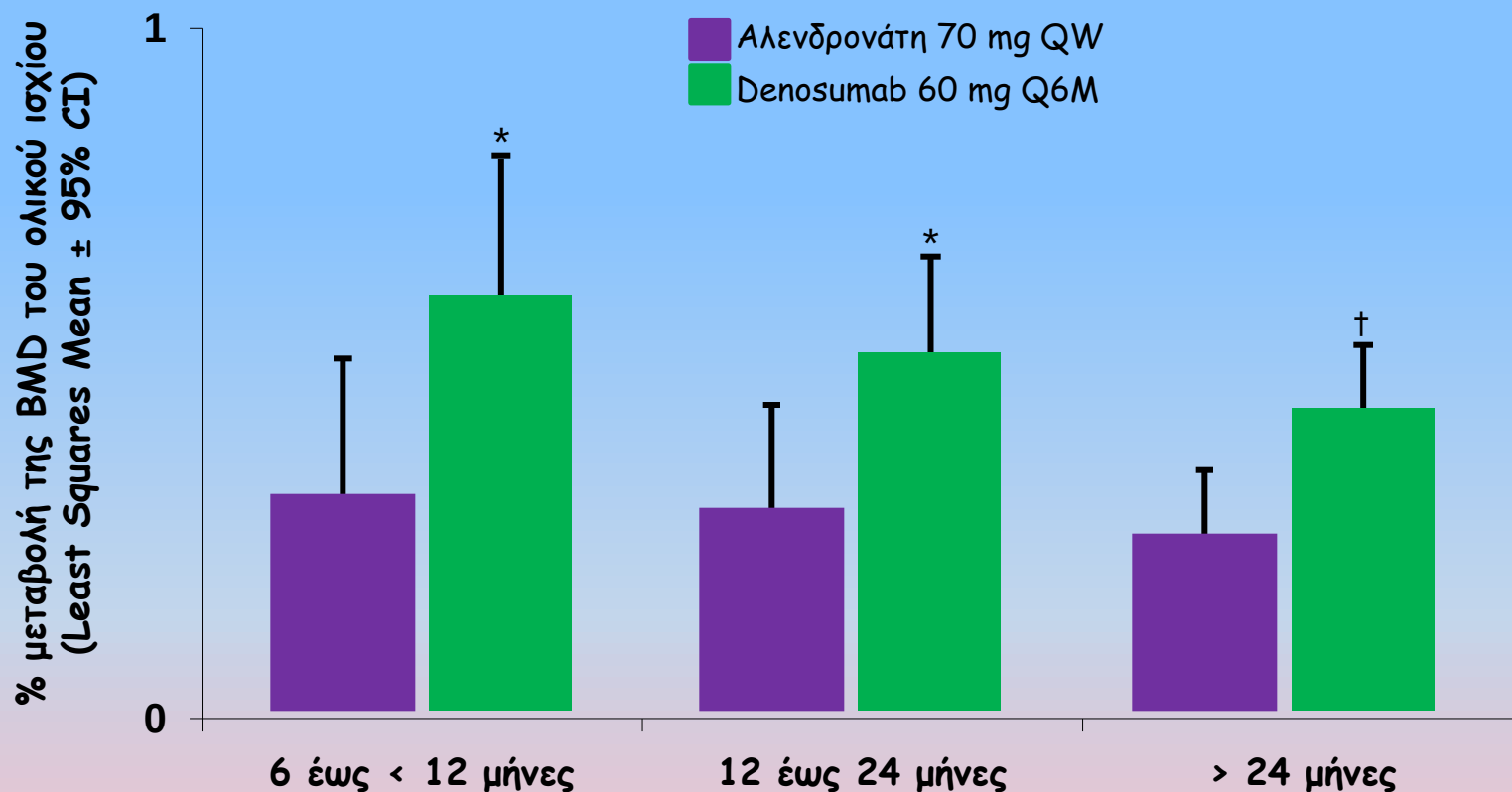
Κριτήρια αποκλεισμού

- ✓ Οποιαδήποτε νόσος ή πάθηση που είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό των οστών
- ✓ Επίπεδα βιταμίνης D < 20 ng/mL
- ✓ Επιτρέπεται η αποκατάσταση των επιπέδων της Βιταμίνης D και η επανάληψη της αρχικής εκτίμησης
- ✓ Προηγούμενη χρήση ενδοφλέβιων διφωσφονικών

STAND: BMD στους 12 μήνες



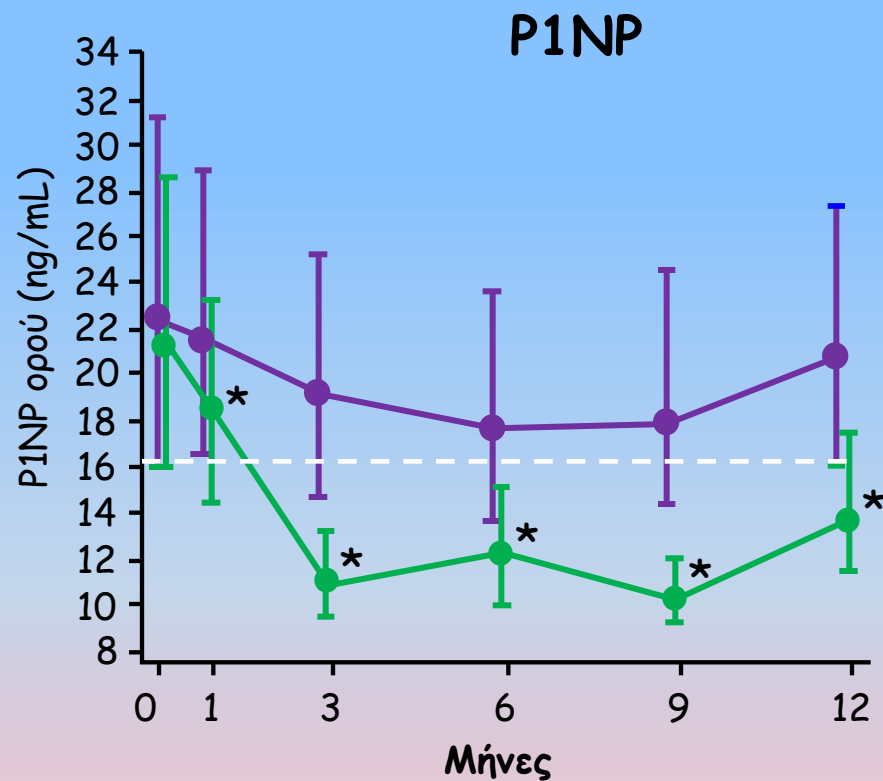
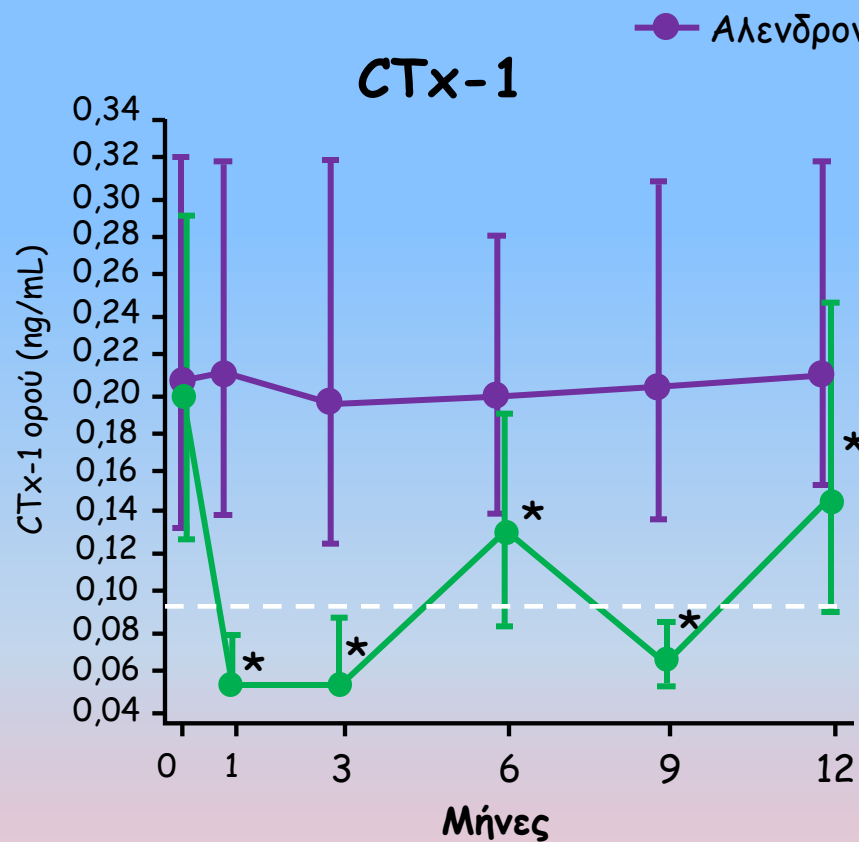
STAND: Μεταβολή BMD σε σχέση με το χρόνο προηγούμενης θεραπείας με Αλεδρονάτη



*P < 0.05

†P < 0.01

STAND: Μεταβολή οστικών δεικτών 12 μήνες



* $P < 0,0001$.

Η διακεκομμένη γραμμή είναι το κάτω όριο του προεμμηνοπαυσιακού εύρους αναφοράς.

STAND: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες, n(%)	Αλενδρονάτη 70 mg QW (n = 249)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 253)
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	196 (78,7)	197 (77,9)
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες*	16 (6,4)	15 (5,9)
Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της μελέτης	2 (0,8)	3 (1,2)
Θάνατοι	0 (0,0)	1 (0,4)
Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κλινικά κατάγματα	4 (1,6)	8 (3,2)
Γαστρεντερικές διαταραχές	60 (24,1)	58 (22,9)
Υπασβεσταιμία	0 (0)	0 (0)
Λοιμώξεις	93 (37,3)	111 (43,9)
Νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη)	9 (3,6)	9 (3,6)
Επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Λοιμώξεις	3 (1,2)	1 (0,4)
Νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη)	3 (1,2)	3 (1,2)

**Επίδραση του Denosumab στην οστική
πυκνότητα και στην οστική εναλλαγή -
δεδομένα 6 ετών**

**Μελέτη φάσης 2 - μετεμμηνοπαυσιακές
γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα**

Έναρξη

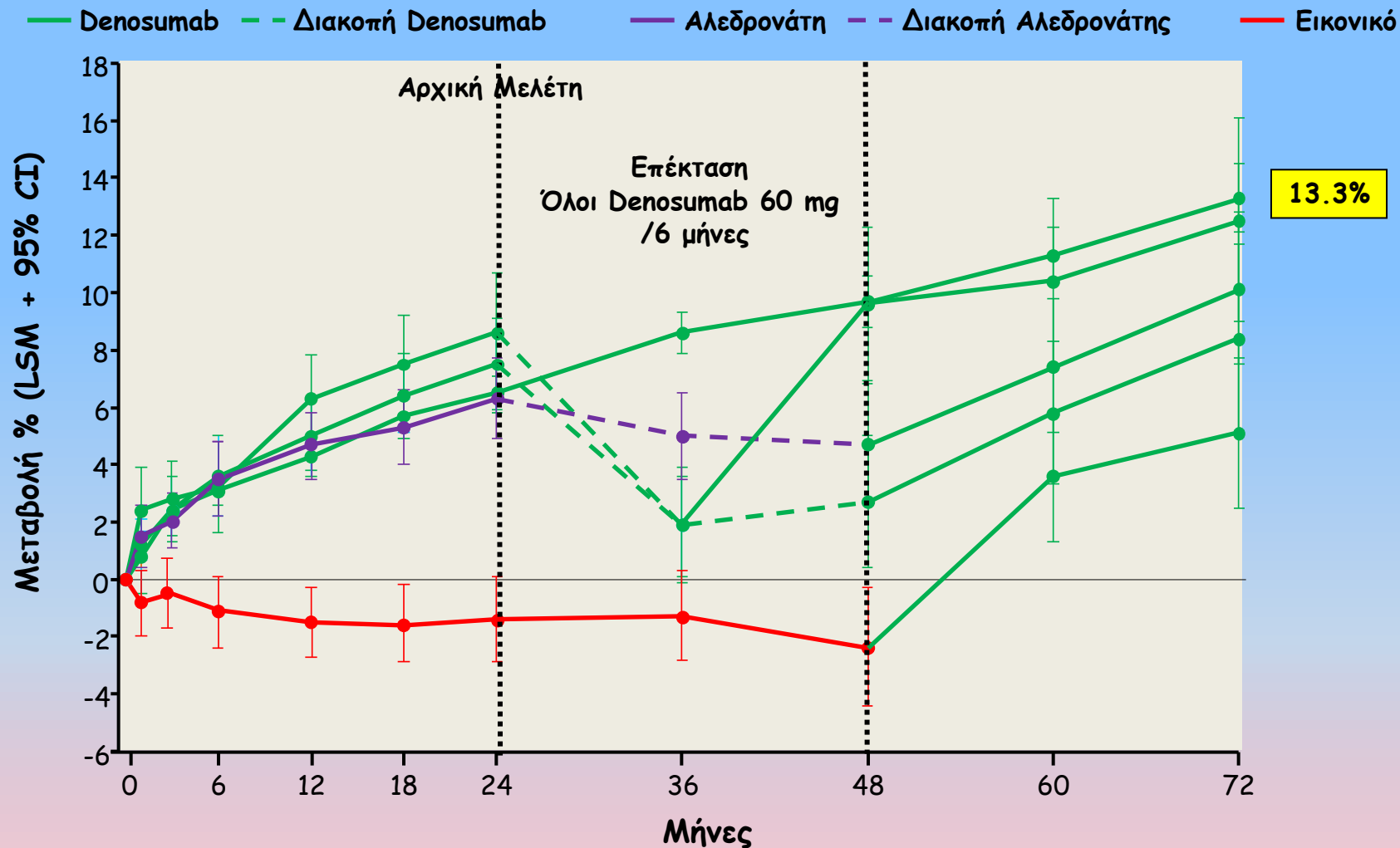
24

48

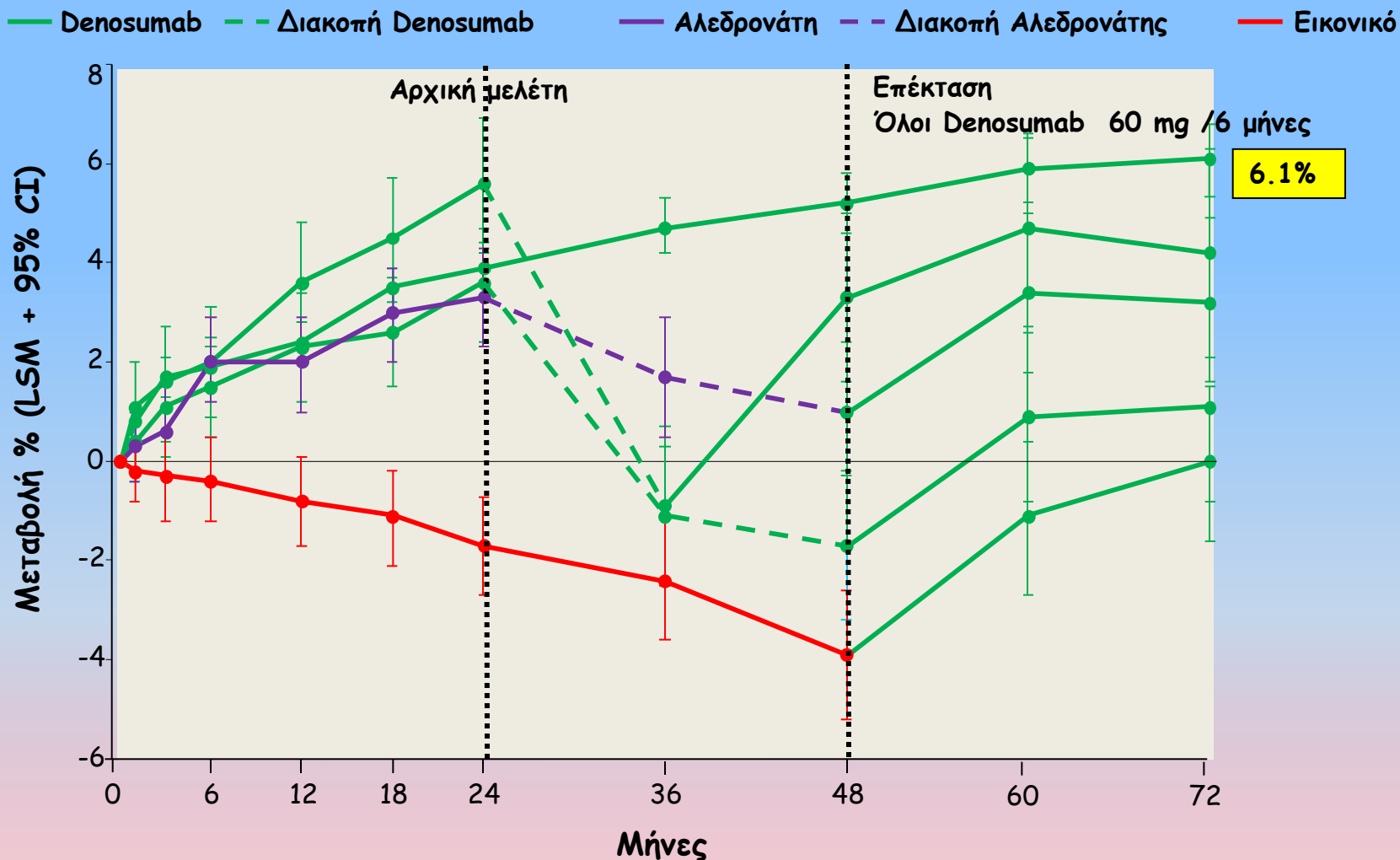
72

Θεραπευτικές ομάδες				
	Αρχική μελέτη		Επέκταση	
Συνεχής	Denosumab 6 ή 14 mg/3 μήνες 14,60 ή 100mg/6 μήνες (n=231)	Denosumab 60mg/6 μήνες		Denosumab 60mg/6 μήνες (n=124)
Επανέναρξη Θεραπείας	Denosumab 30mg/3 μήνες (n=41)	Διακοπή Denosumab	Denosumab 60mg/6 μήνες	Denosumab 60mg/6 μήνες (n=14)
Διακοπή Θεραπείας	Denosumab 210mg/6 μήνες (n=47)	Διακοπή Denosumab		Denosumab 60mg/6 μήνες (n=17)
Αλεδρονάτη	Aledronate 70 mg/7 (n=47)	Διακοπή Aledronate		Denosumab 60mg/6 μήνες (n=22)
Εικονικό	Εικονικό (n=46)	Εικονικό		Denosumab 60mg/6 μήνες (n=23)

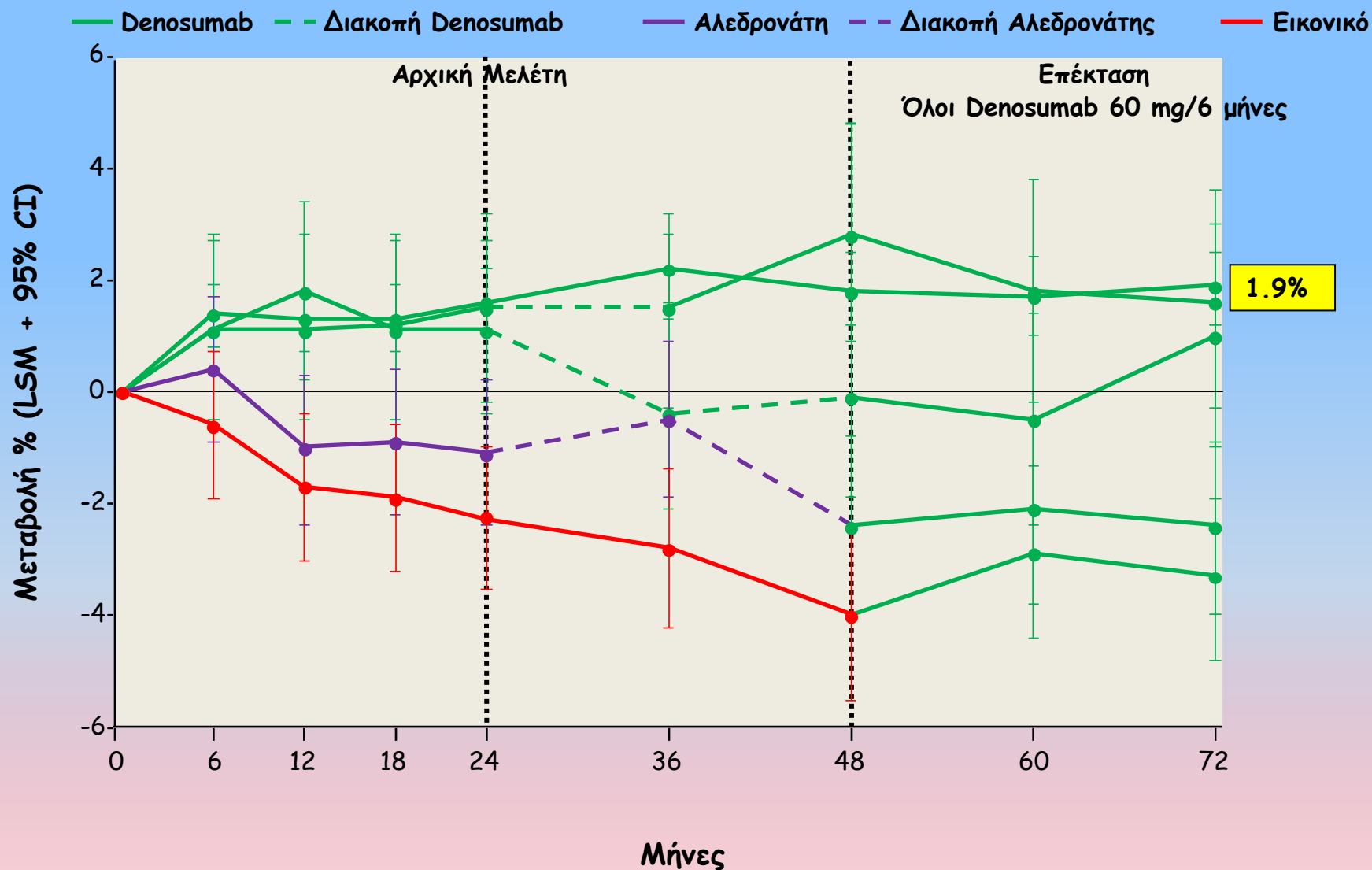
Denosumab: BMD ΟΜΣΣ 6 έτη μετά



Denosumab: BMD ισχίου 6 έτη μετά



Denosumab: BMD άπω κερκίδας 6 έτη μετά



Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Έτη 1-4 Αρχική μελέτη		Έτη 5-6 Επέκταση μελέτης
	Εικονικό (N = 46)	Denosumab (N = 314)	Denosumab (N = 200)
Σύνολο ΑΕ, % (n)	93.5% (43)	93.3% (293)	83% (166)
Κατάγματα	10.9% (5)	10.5% (33)	4.5% (9)
Οστεοπορωτικά # ^a	8.7% (4)	7.0% (22)	2.0% (4)
Λοιμώξεις	67.4% (31)	66.2% (208)	40.0% (80)
Σύνολο σοβαρών ΑΕ (n)	10.9% (5)	17.8% (56)	13.0% (26)
Λοιμώξεις με νοσηλεία	0.0% (0)	3.2% (10)	1.5% (3)
Νεοπλάσματα	4.3% (2)	4.8% (15)	3.5% (7)
Θάνατοι	0.0% (0)	1.3% (4)	1.5% (3)
Διακοπή λόγω ΑΕ	4.3% (2)	4.5% (14)	4.0% (8)

^aΑποκλείστηκαν κατάγματα λόγω σοβαρού τραυματισμού δακτυλικά και προσώπου

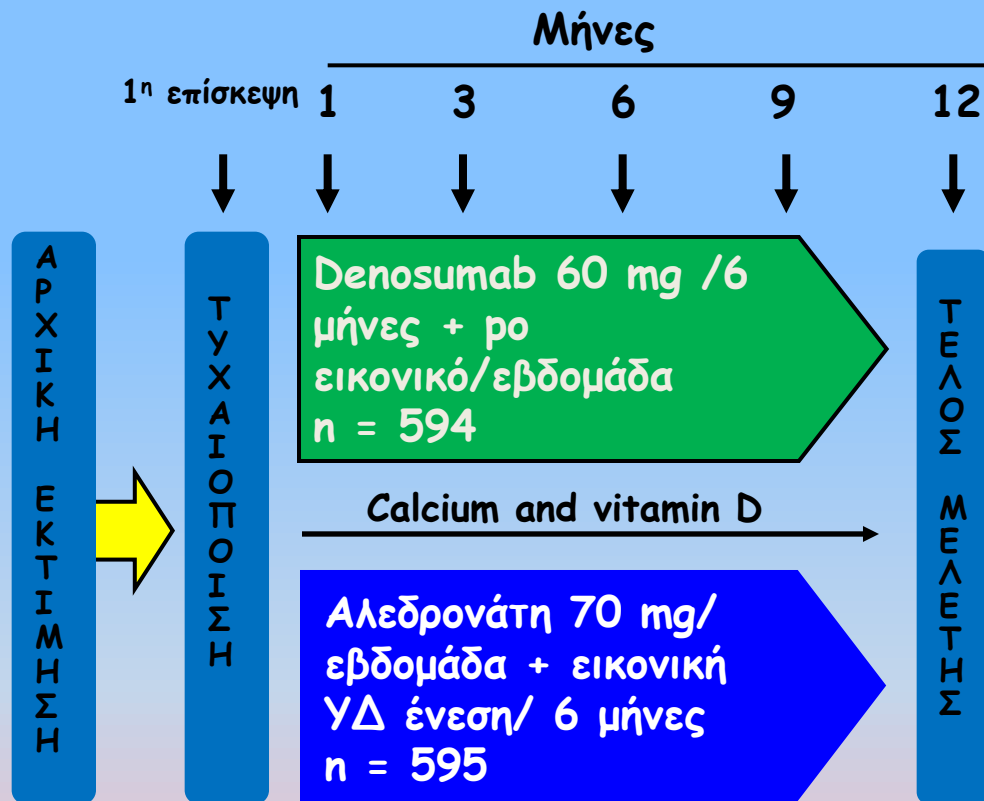
Οστική πυκνότητα

Denosumab vs Αλεδρονάτη

Μελέτη DECIDE

Determining Efficacy: Comparison of
Initiating Denosumab vs. AlEndronate

DECIDE: Σχεδιασμός



Πληθυσμός μελέτης

- ✓ 1,189 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- ✓ T-score ≤ -2.0 ΟΜΣΣ ή σύνολο ισχίου

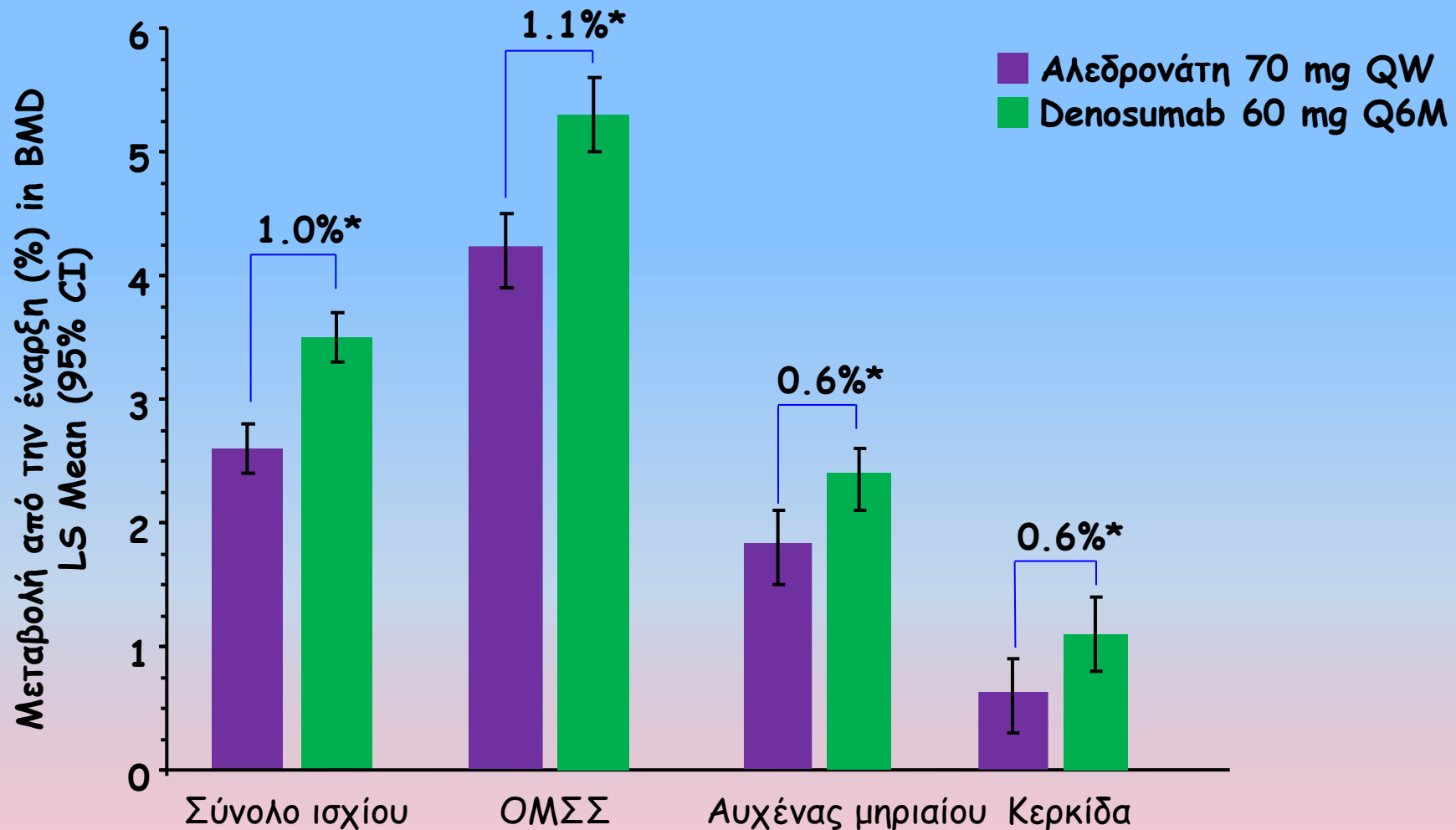
Κύριος στόχος

- ✓ Μεταβολή BMD στο σύνολο ισχίου σε 12 μήνες

Δευτερεύοντες στόχοι

- ✓ Μεταβολή BMD στην ΟΜΣΣ, αυχένα, τροχαντήρα, και άπω 1/3 κερκίδας σε 12 μήνες

DECIDE: BMD σε 12 μήνες

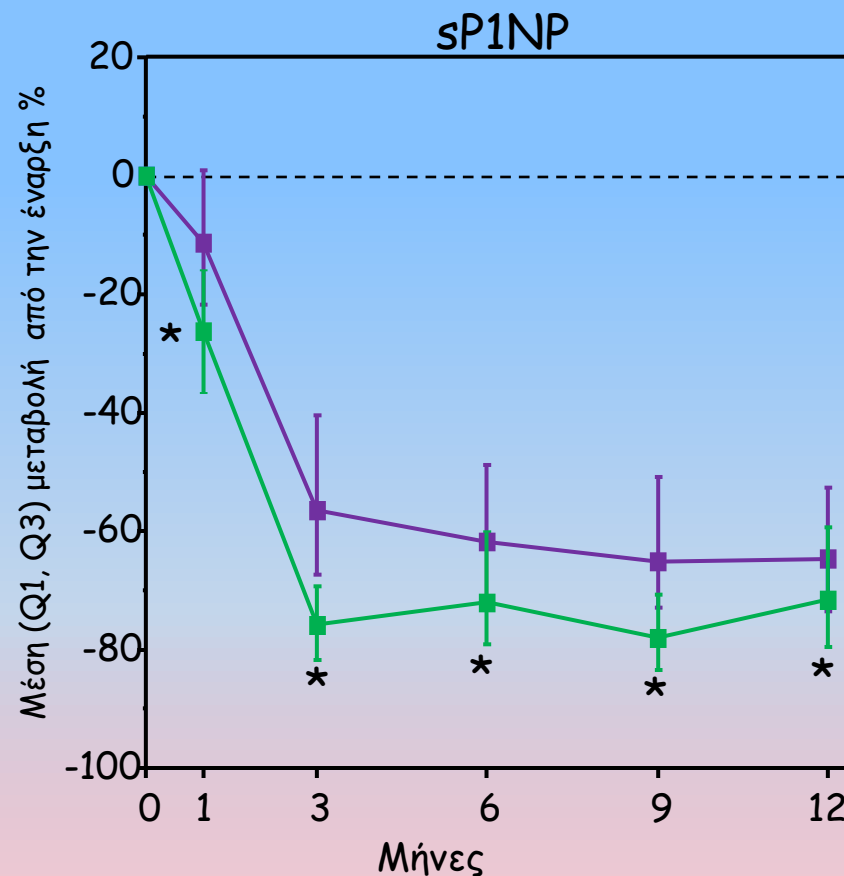
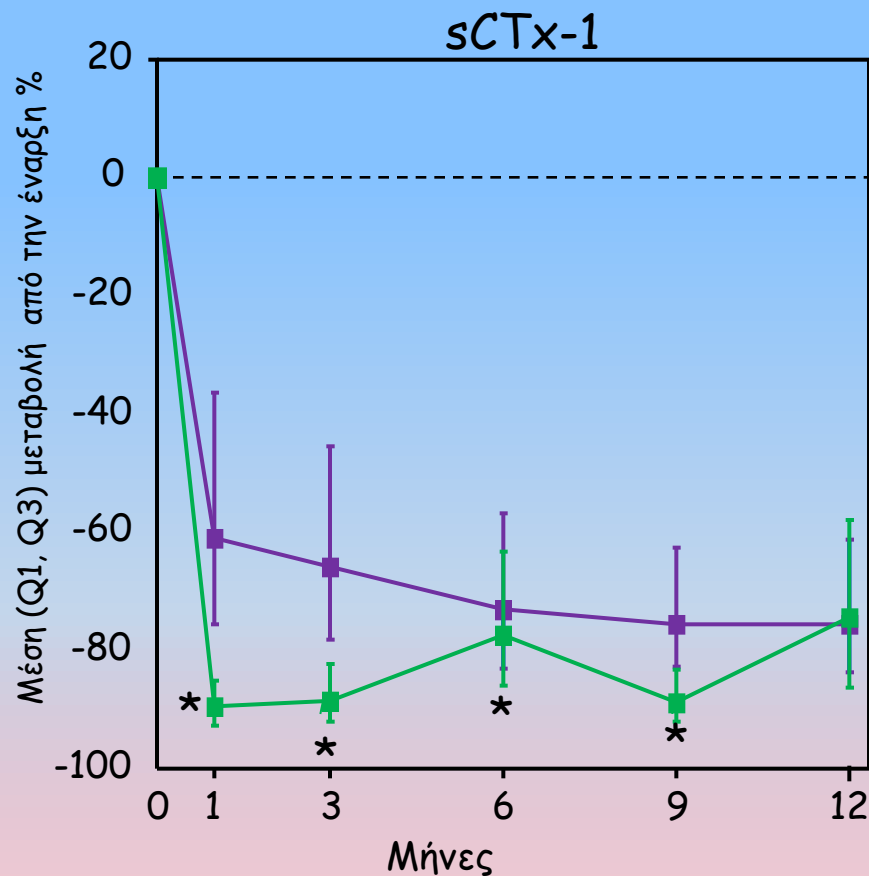


* $P \leq 0.0001$.

DECIDE: Επίδραση Θεραπείας στους Οστικούς Δείκτες

■ Αλεδρονάτη 70 mg QW

■ Denosumab 60 mg Q6M



* $P \leq 0.0001$.

DECIDE: Σύνοψη Ανεπιθύμητων ενεργειών

ΑΕ, n (%)	Alendronate 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	5 (0.9)	6 (1.0)
Θάνατοι	1 (0.2)	1 (0.2)
Διακοπή φαρμάκου μελέτης	22 (3.8)	26 (4.4)
Αποχώρηση από τη μελέτη	10 (1.7)	8 (1.3)

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

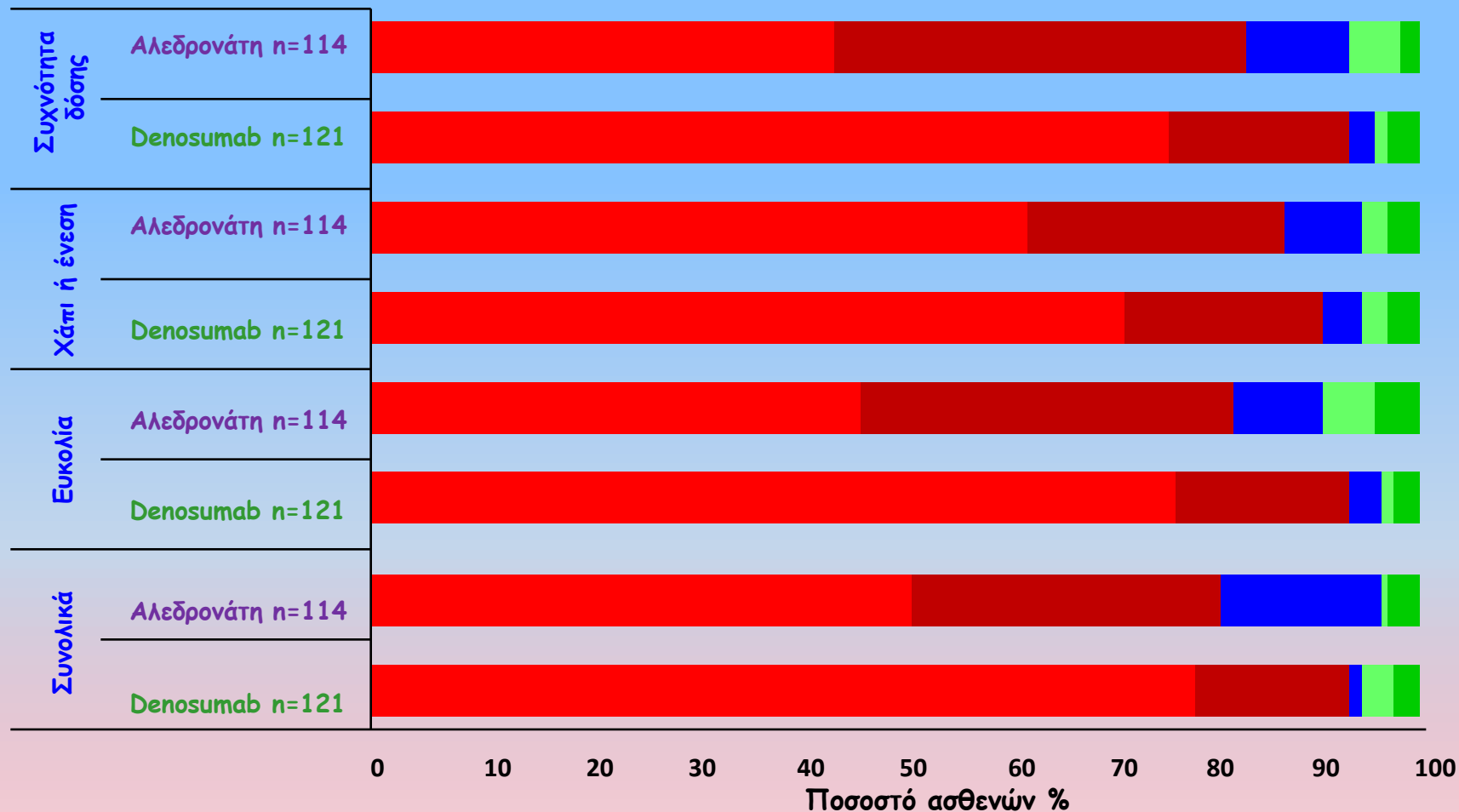
Σύγκριση Denosumab και διφωσφονικών στο φλοιώδες οστόύν

Μελέτη	Αποτελέσματα
DECIDE	ΜΟΤΤ σε όλες τις θέσεις περιλαμβανομένης ιδιαίτερα στο φλοιό (ισχίο και άπω κερκίδα): Denosumab ↑ ↑ Aledronate ↑
STAND	ΜΟΤΤ Αυχένas μηριαίου και 1/3 κερκίδas Αλλαγή σε Denosumab ↑ ↑ Συνέχιση Aledronate ↑
HR - p QCT	Ογκομετρική ΜΟΤΤ φλοιού και πάχος στην άπω κερκίδα και κνήμη: Denosumab ↑ ↑ Aledronate ↑

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

«Πόσο ικανοποιημένοι είστε με...»

■ Πολύ ■ Αρκετά ■ Μέτρια ■ Λίγο ■ Καθόλου



DAPS: Συμμόρφωση Denosumab

2ετής πολυκεντρική, ανοιχτή, διασταυρούμενη μελέτη,
250 ΜΠ ♀ με T-score $\leq -2.0 \geq -4.0$ ΟΜΣΣ, Ολικό ισχίο, ή αυχένα
όχι προηγούμενη θεραπεία με διφωσφονικό



Προτιμήσεις: 92.4 % Denosumab από alendronate vs 7.6 % alendronate ($p < 0.0001$)

- Ομάδα Β
- Προσκόληση (adherence) (92.5 % vs. 63.5 %, $p < 0.0001$),
 - Συμμόρφωση (compliance) (93.4 % vs. 67.8 %, $p < 0.0001$), και
 - Παραμονή (persistence) (97.2 % vs. 71.3 %, $p < 0.0001$).

Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium.

Hiligsmann M, Reginster JY.

Pharmacoeconomics Research Unit, University of Liège, Belgium. m.hiligsmann@ulg.ac.be

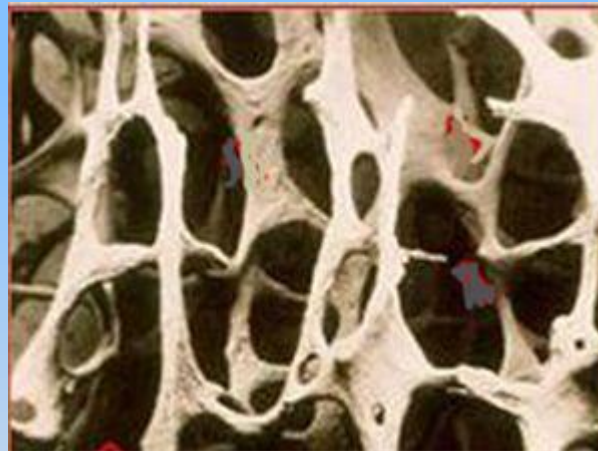
prevalent vertebral fractures **Conclusion:** This study suggests, on the basis of currently available data, that **denosumab** is a cost-effective strategy compared with oral bisphosphonates (including generic alendronate) for the treatment of post-menopausal osteoporotic women, aged ≥ 60 years in Belgium. **Denosumab** therefore appears to have the potential to become a first-line treatment for post-menopausal women with osteoporosis. However, further studies would be required to evaluate the long-term safety and adherence of **denosumab** in real-world

Συνοψίζοντας.....

- Εύκολο δοσολογικό σχήμα: υποδόρια χορήγηση, κάθε 6 μήνες
- Αποτελεσματικότητα σε όλα τα σημεία του σκελετού
- Ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας
- Δεδομένα μετάβασης από αλενδρονάτη
- Δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης, 6ετίας

Ασθενείς κατάλληλοι για PROLIA 1

1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων



2. Οστική απώλεια που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη



Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium.

Hiligsmann M, Reginster JY.

Pharmacoeconomics Research Unit, University of Liège, Belgium. m.hiligsmann@ulg.ac.be

prevalent vertebral fractures **Conclusion:** This study suggests, on the basis of currently available data, that **denosumab** is a cost-effective strategy compared with oral bisphosphonates (including generic alendronate) for the treatment of post-menopausal osteoporotic women, aged ≥ 60 years in Belgium. **Denosumab** therefore appears to have the potential to become a first-line treatment for post-menopausal women with osteoporosis. However, further studies would be required to evaluate the long-term safety and adherence of **denosumab** in real-world