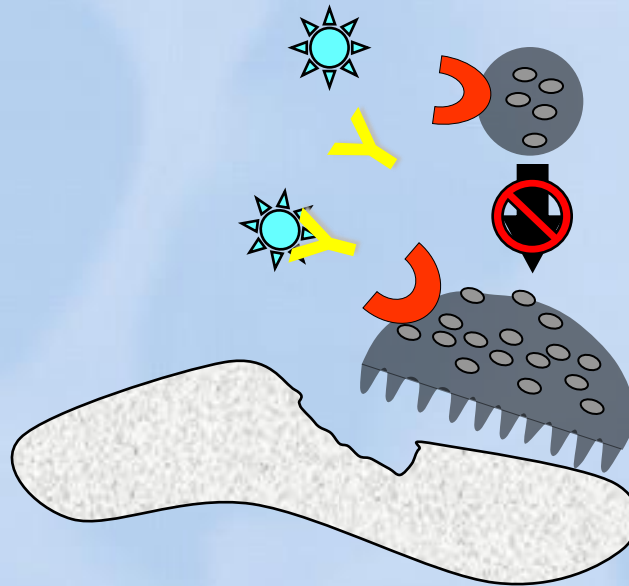


Η εξέλιξη στη θεραπευτική της οστεοπόρωσης:

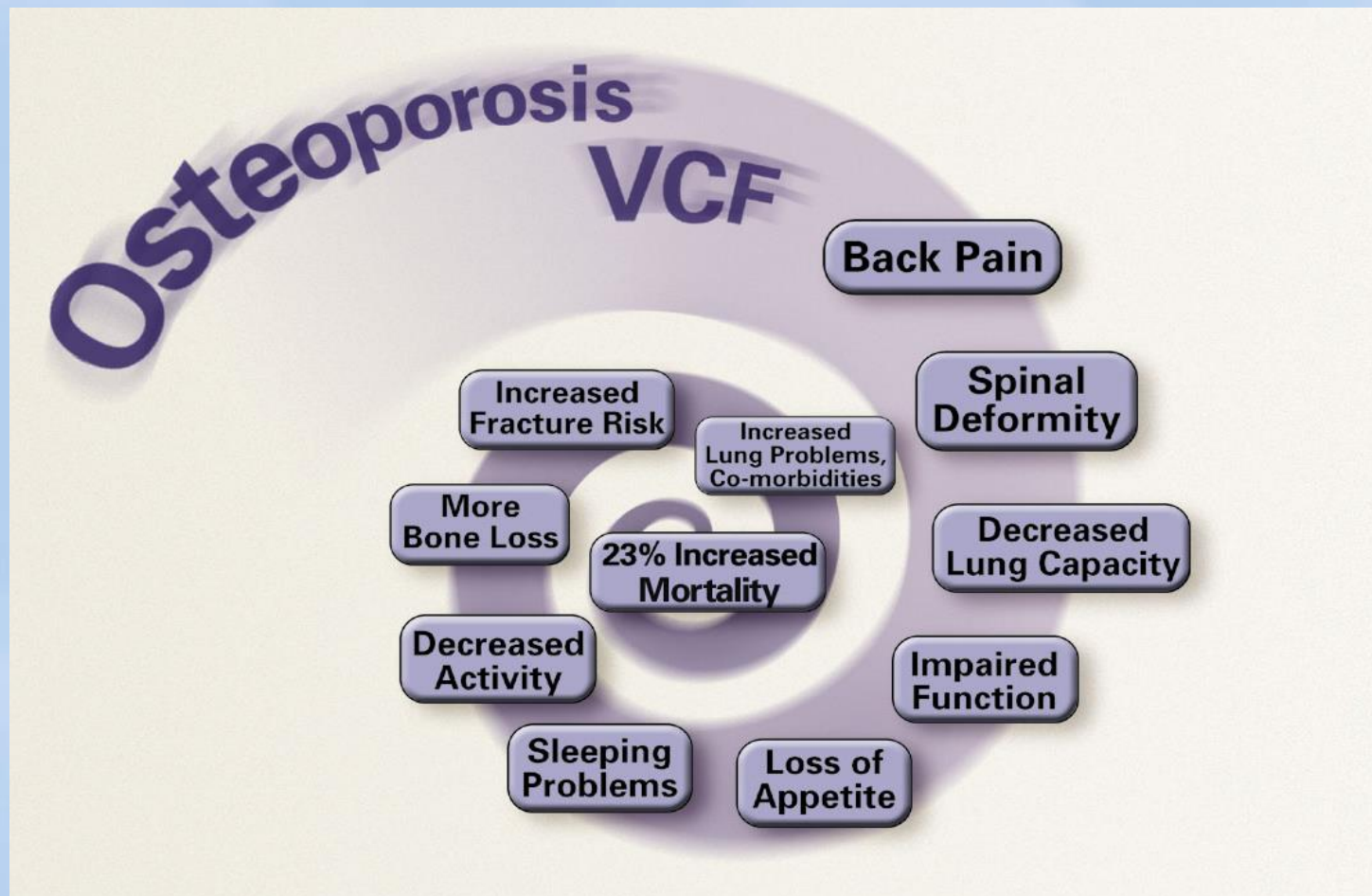
Η αναστολή του RANKL



Ηρακλής Κρητικός
Αμαλία Ραπτοπούλου

Ρευματολογική κλινική ΠΑΓΝΗ

Γιατί η οστεοπόρωση;



Pro's and Con's of Available Osteoporosis Therapies

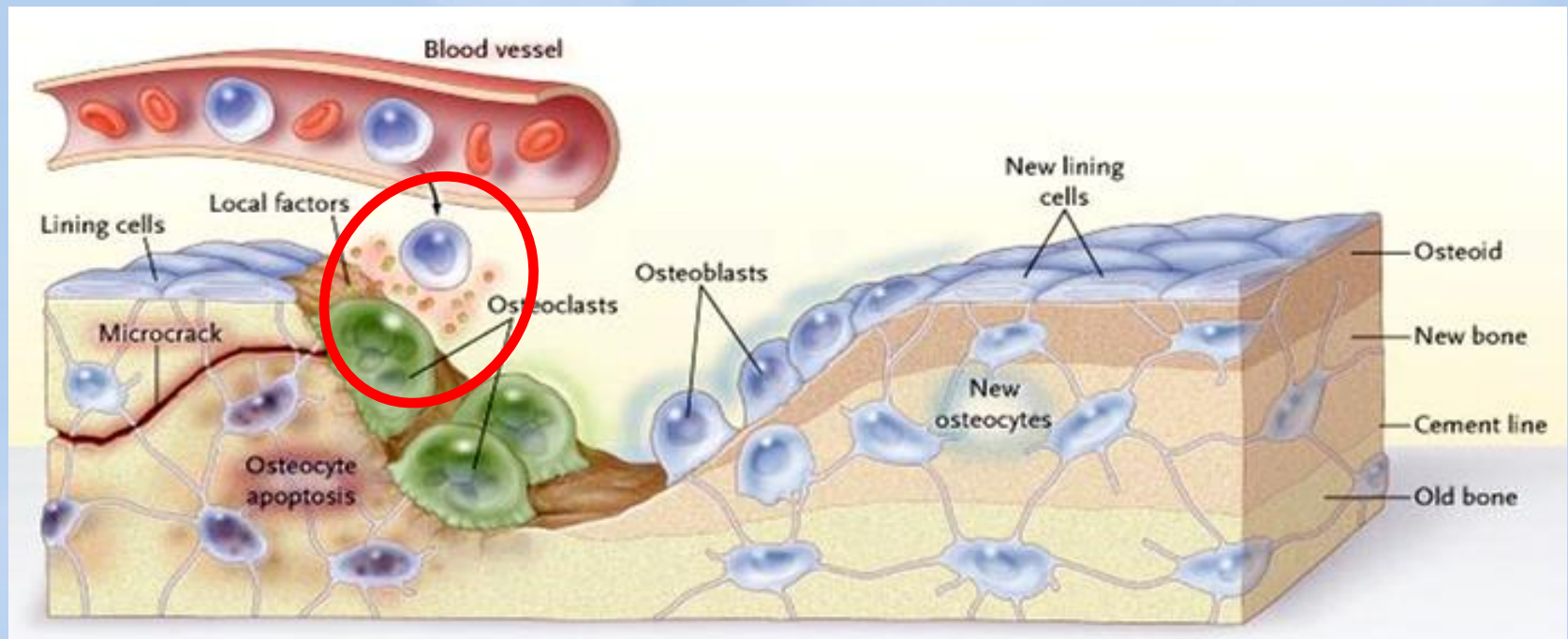
Agent	Pro's	Con's
Calcium/Vit D	Cheap, accessible	Partial efficacy
HRT	Effective	↑breast Ca, ↑DVT, ↑MI, ↑CVA
Raloxifene	↓ vert Fx, ↓ breast Ca	Less effect on BMD
Bisphosphonates	↓ vert and nonvert #	GI intolerance - ↓Cr clearance - ↓ adherence
Strontium	Bulky, daily dosing	? Mechanism
Teriparatide	Effective	Expensive, daily injections

Γιατί νέα φάρμακα για την οστεοπόρωση;

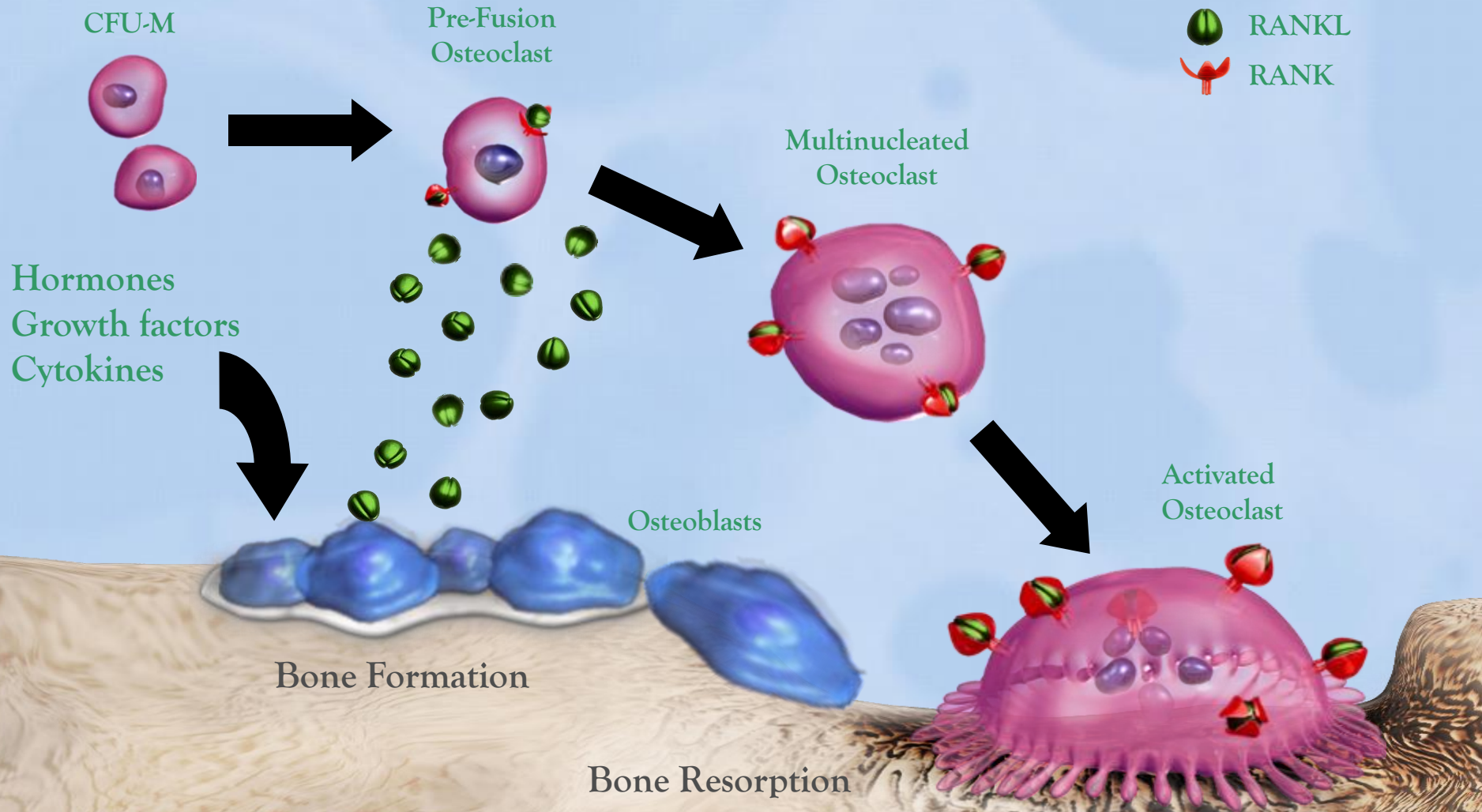
- Αποτελεσματικότητα
- Ασφάλεια
- Συμμόρφωση
- Χαμηλό κόστος

Μελέτη της παθογένειας της ΟΠ

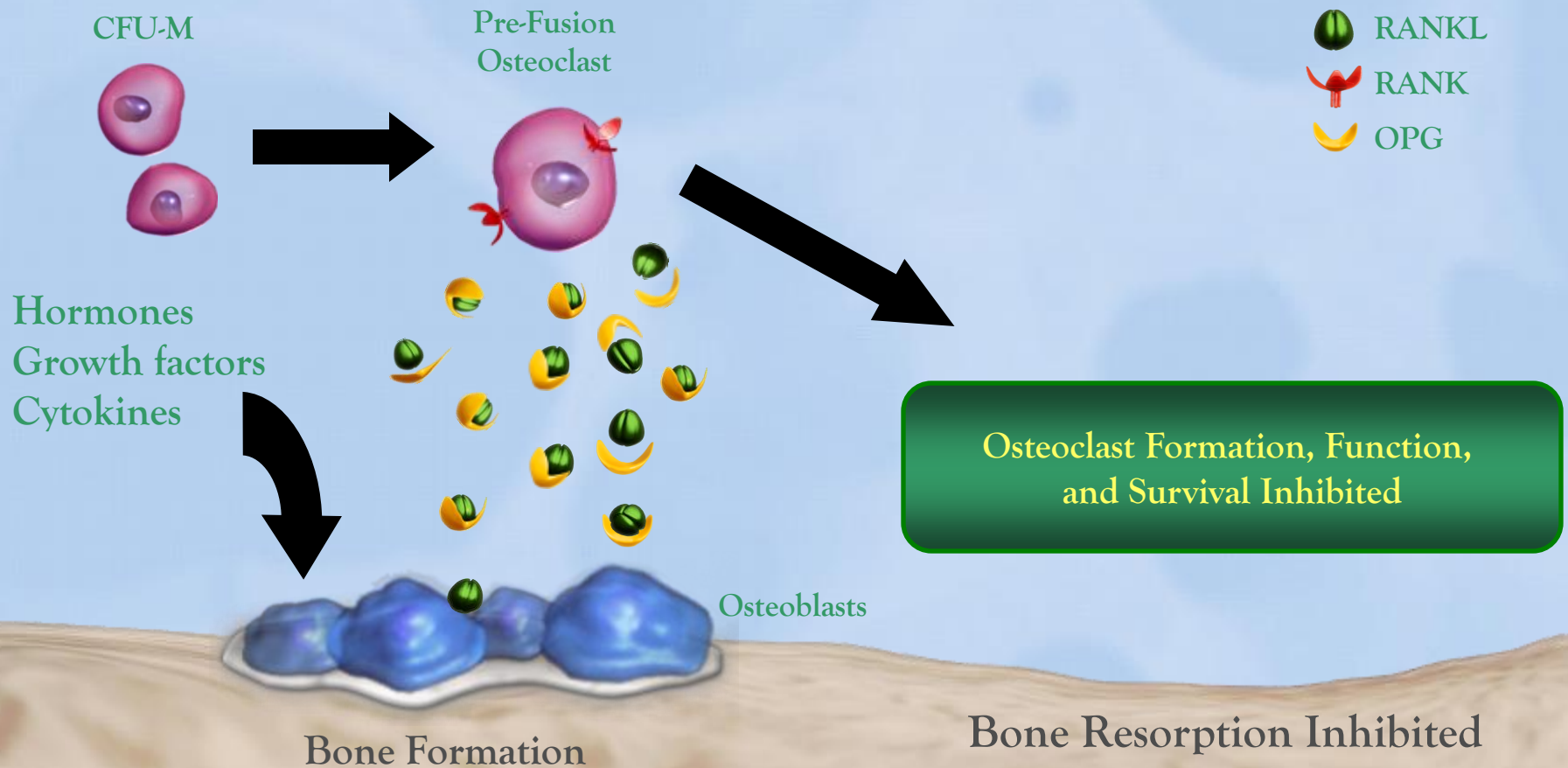
Οστική ανακατασκευή - Βασική πολυκυτταρική μονάδα



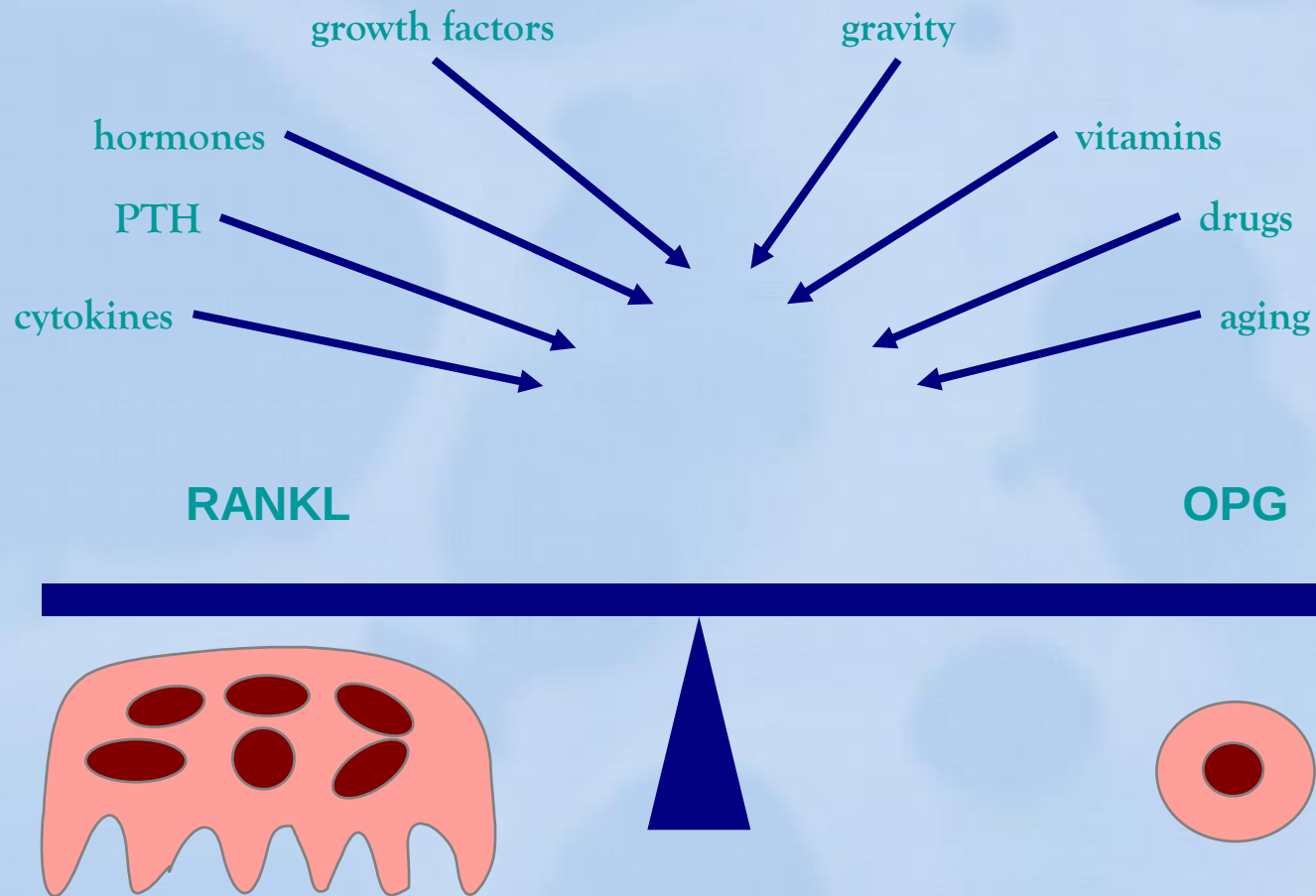
Ο RANK Ligand επάγει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών



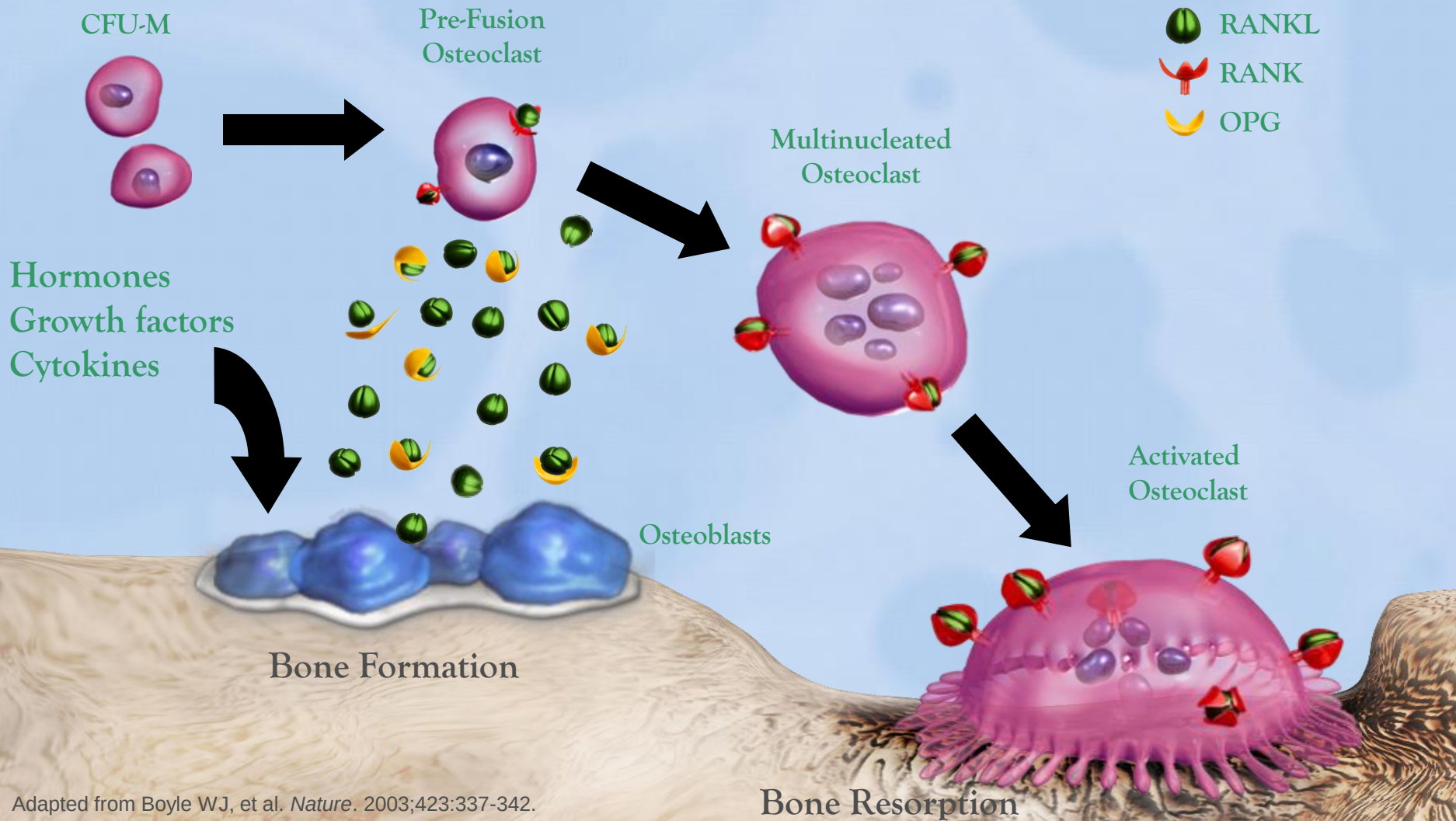
Η OPG είναι υποδοχέας-παραπλάνησης που εμποδίζει τη σύνδεση του RANK Ligand στον RANK



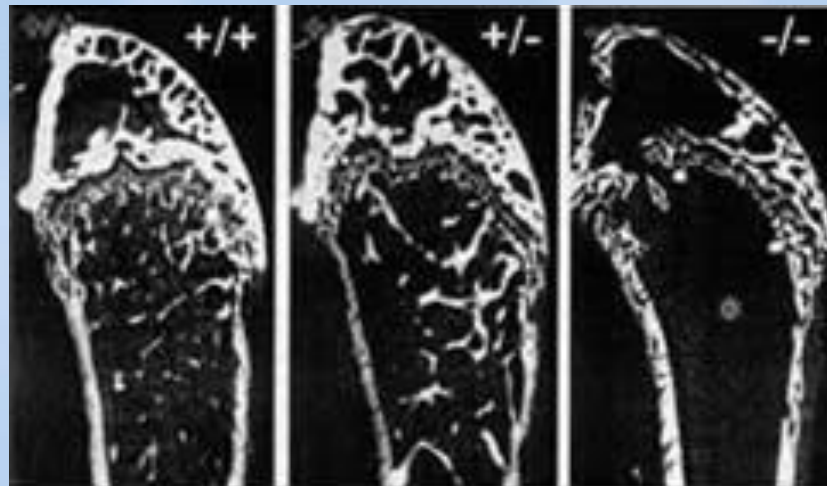
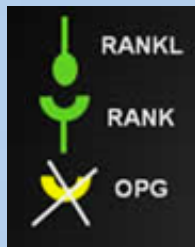
Η ισορροπία μεταξύ RANKL / OPG



Όταν ο RANK Ligand υπερτερεί της OPG, η οστική απορρόφηση μπορεί να καταστεί υπερβολική οδηγώντας σε **οστεοπόρωση**



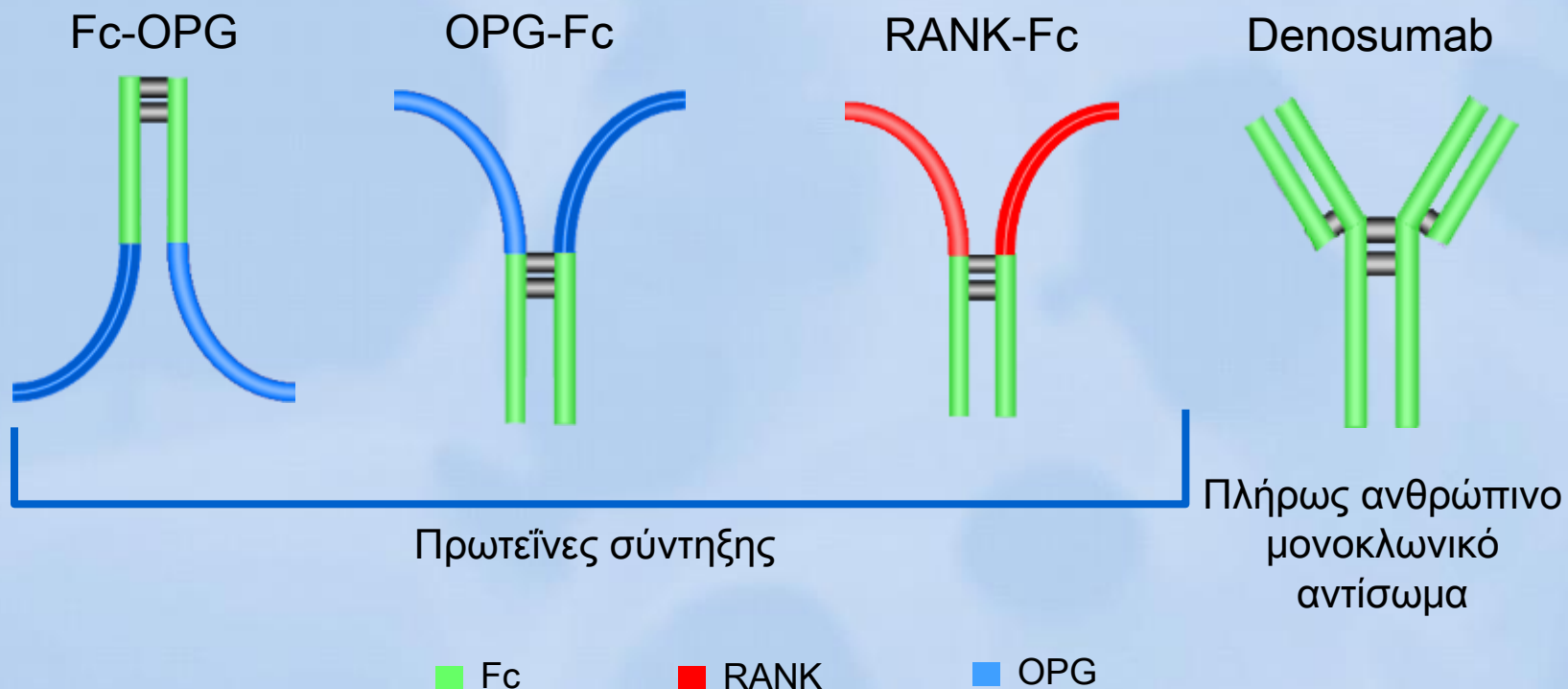
OPG Knock-out mice: Severe osteoporosis



Το Denosumab είναι το πρώτο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον RANK Ligand

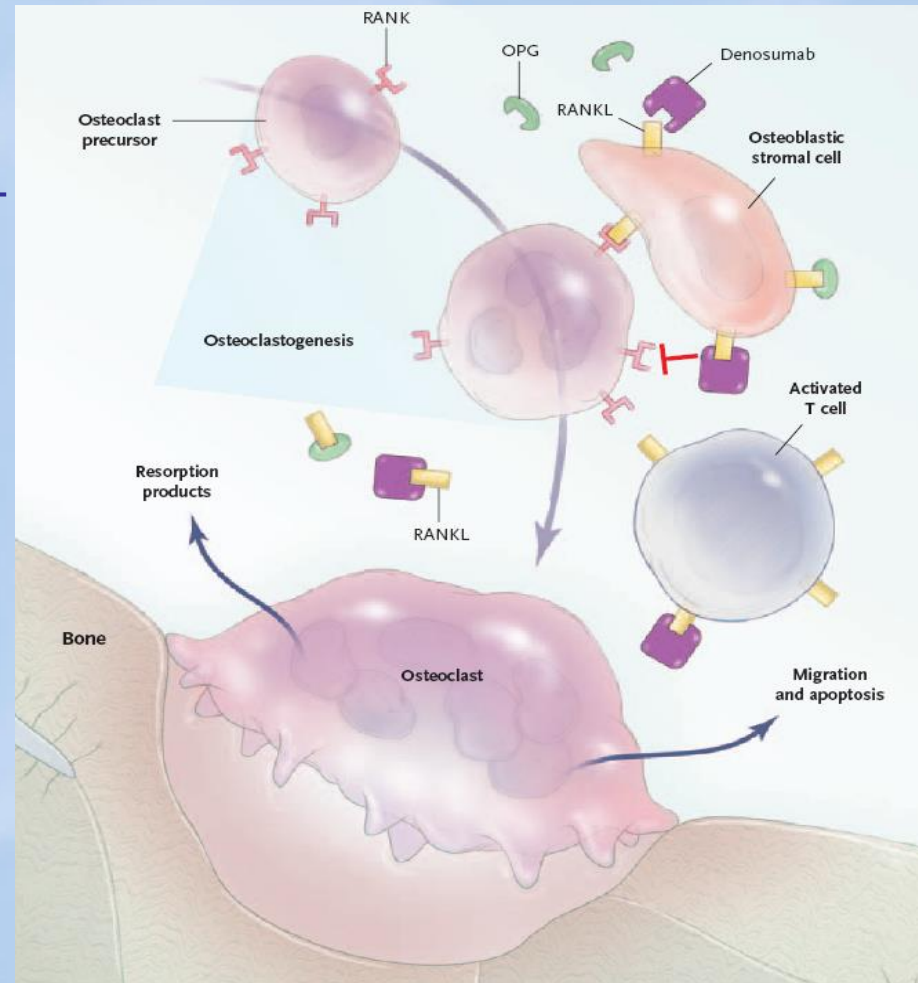
1997

Σήμερα

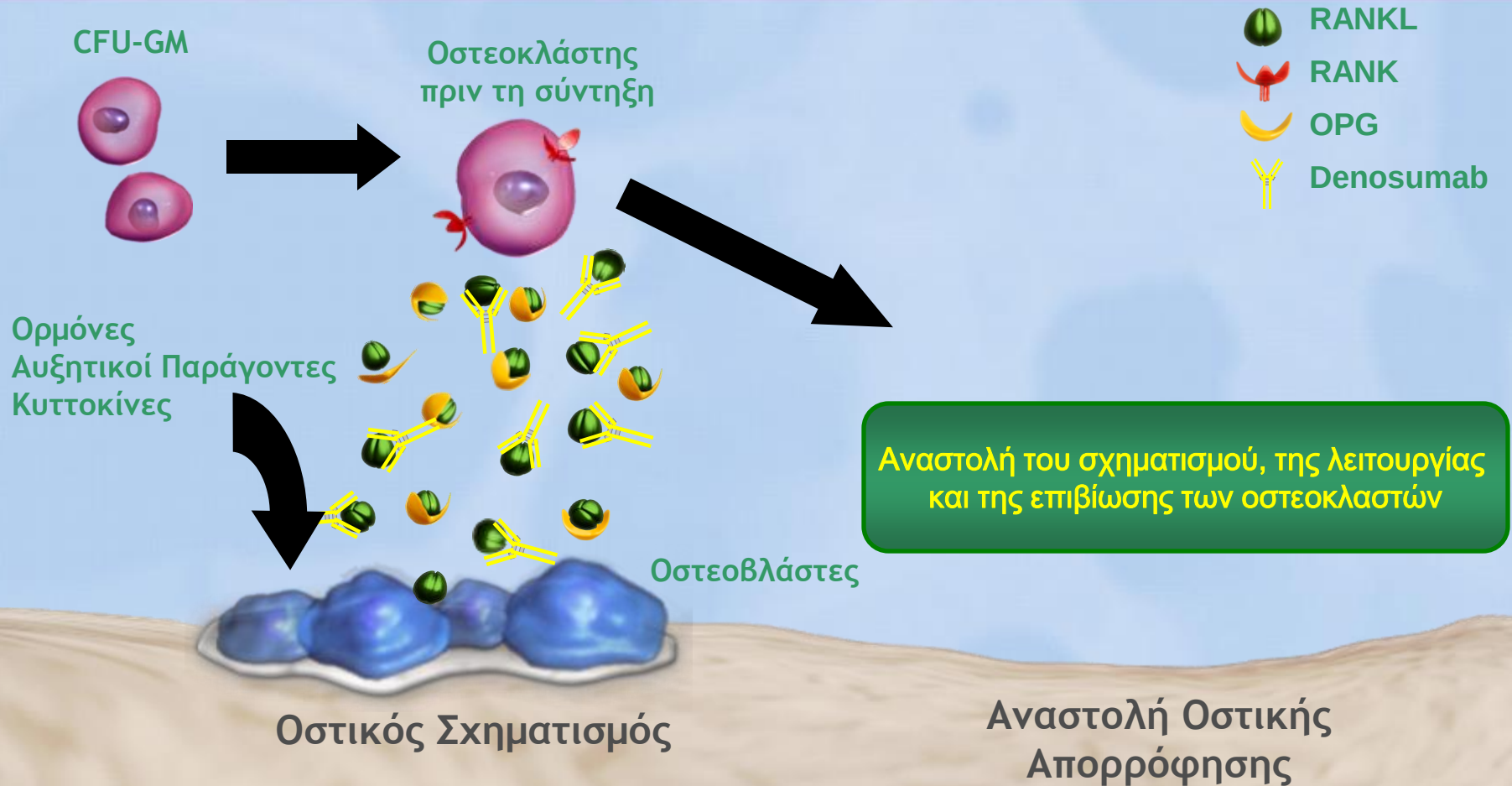


Denosumab

- Υψηλή **ειδικότητα** για τον RANK-L
 - Καμία ανιχνεύσιμη σύνδεση με $TNF-\alpha$, $TNF-\beta$, $TRAI-L$ ή $CD40-L$
- Μιμείται την **OPG**



Το Denosumab συνδέεται με τον RANK Ligand και αναστέλλει το σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών



Φαρμακολογικές ιδιότητες του Denosumab

- Σημαντική μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής
 - σε διάστημα 12 έως 72 ωρών
 - η οποία διατηρείται έως και 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.

Γιατί Denosumab;

- Είναι αποτελεσματικό;
- Είναι ασφαλές;
- Είναι εύκολο στη χορήγηση;
- Είναι cost-effective;

Γιατί Denosumab;

- **Είναι αποτελεσματικό;**
 - **BMD**
 - Δείκτες οστικής εναλλαγής
 - Προφύλαξη από κατάγματα

Σύγκριση με

- Placebo
- Bisphosphonates

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
 $T\text{-score} \leq -2.0$ και ≥ -4.0
(ΟΜΣΣ ή ισχίο)

- *Είναι ασφαλές;*
- *Είναι εύκολο στη χορήγηση;*
- *Είναι cost-effective;*

Δεδομένα για την επίδραση του Denosumab στην οστική πυκνότητα σε σύγκριση με placebo: η μελέτη Defend

Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women

(*J Clin Endocrinol Metab* 93: 2149–2157, 2008)

Henry G. Bone, Michael A. Bolognese, Chui Kin Yuen, David L. Kendler, Hui Wang, Yu Liu, and Javier San Martin

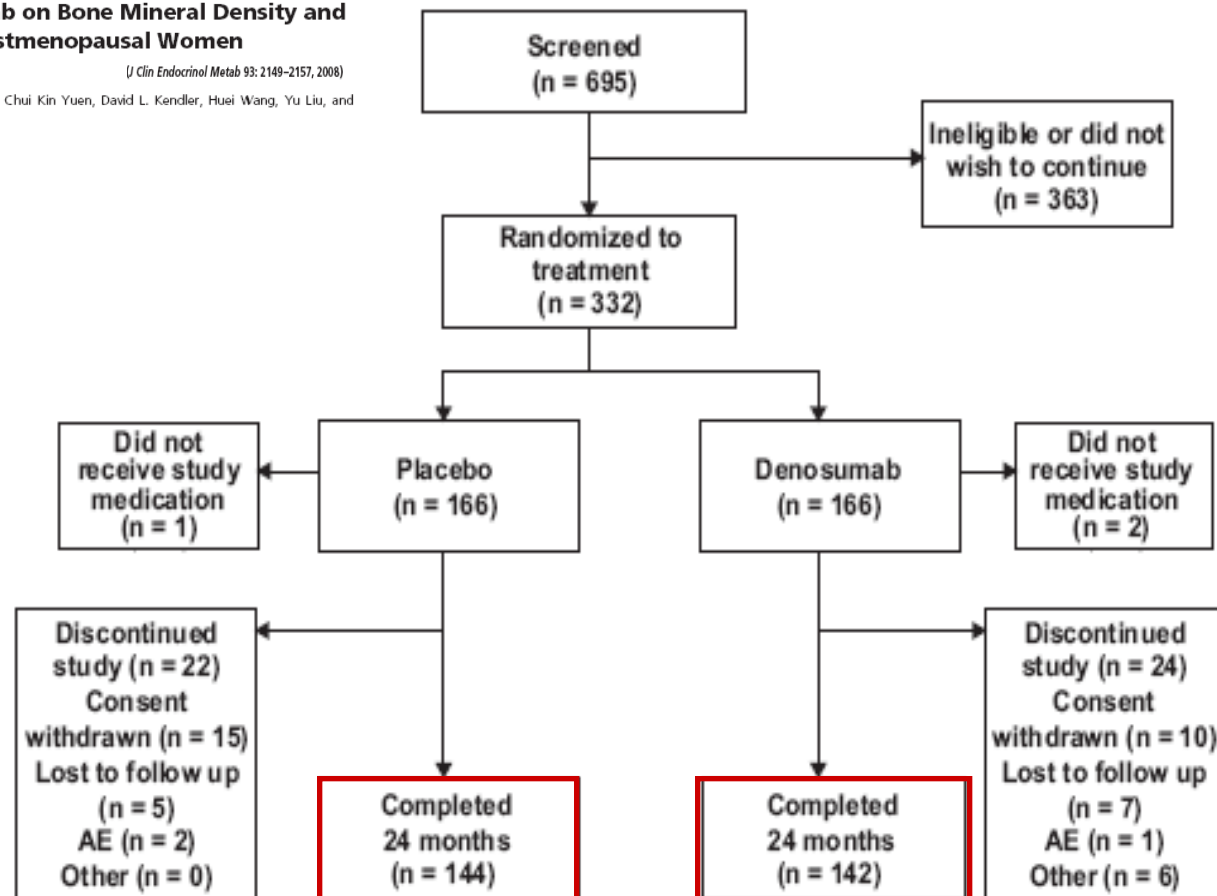
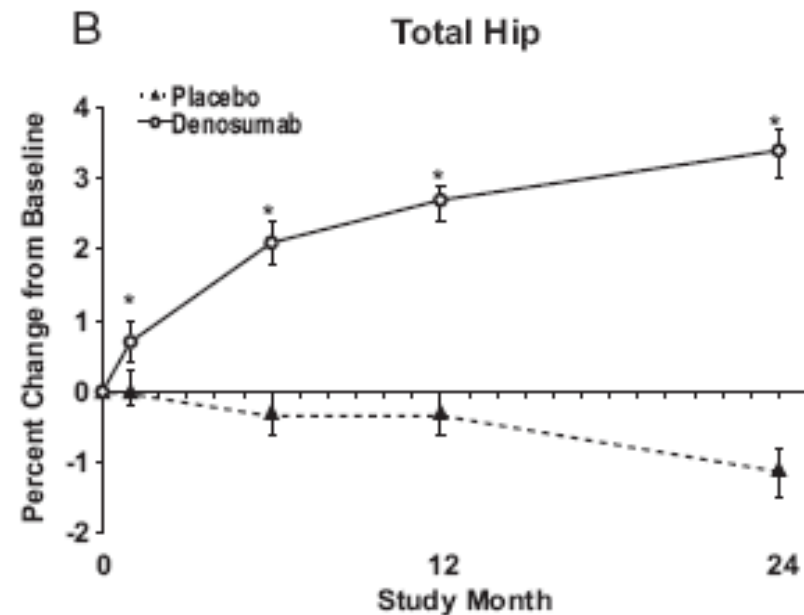
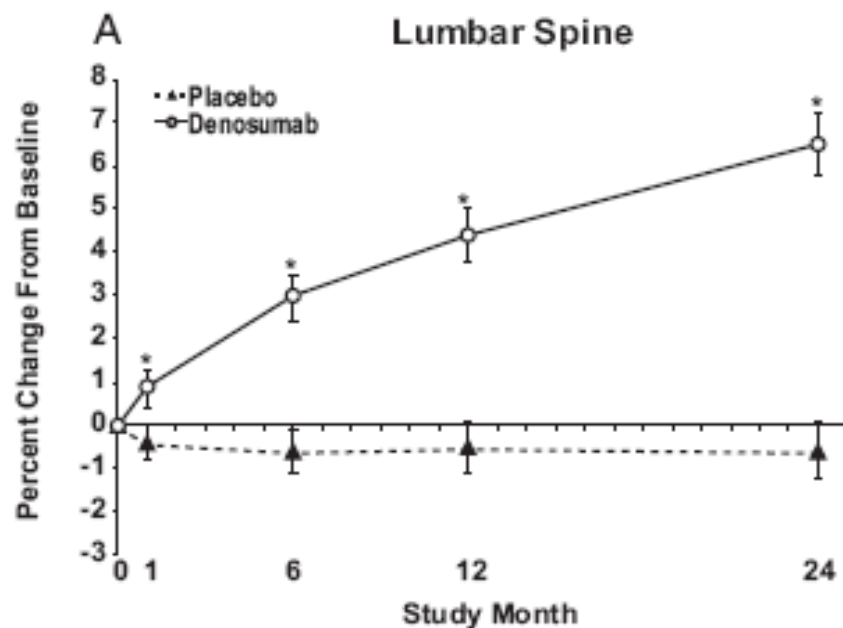


FIG. 1. Disposition of all subjects. In the denosumab group, 142 women completed the 24-month study; in the placebo group, 144 women completed the 24-month study. AE, Adverse events.

Επίδραση του Denosumab στην οστική πυκνότητα σε σύγκριση με placebo: Επί τοις % μεταβολή στην BMD



Δεδομένα για την επίδραση του Denosumab στην οστική πυκνότητα σε σύγκριση με την Αλενδρονάτη (ALN)

Η Μελέτη DECIDE

Determining Efficacy: Comparison of Denosumab vs. AlEndronate

Η Μελέτη STAND

Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab

Μελέτες Decide / Stand

DECIDE¹

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που
δε λάμβαναν αγωγή για
οστεοπόρωση (1.200)

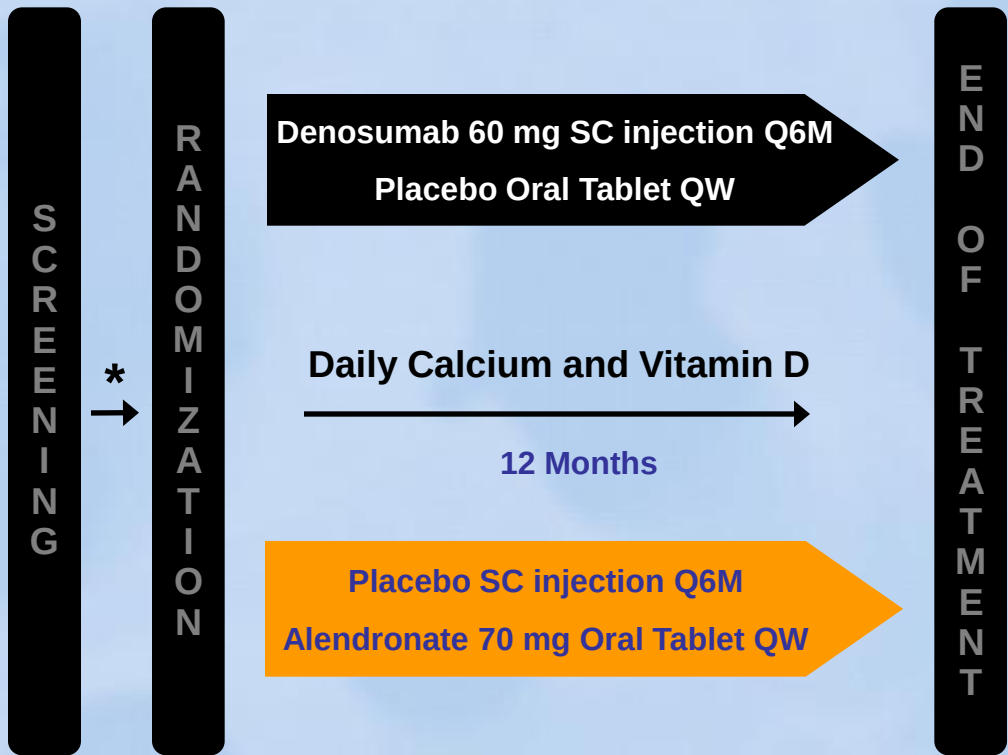
T-score ≤ -2.0 (ΟΜΣΣ ή ισχίο)

STAND²

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που
λάμβαναν αλενδρονάτη 70mg/
εβδομάδα για ≥ 6 μήνες (480)

T-score ≤ -2.0 και ≥ -4.0 (ΟΜΣΣ ή
ισχίο)

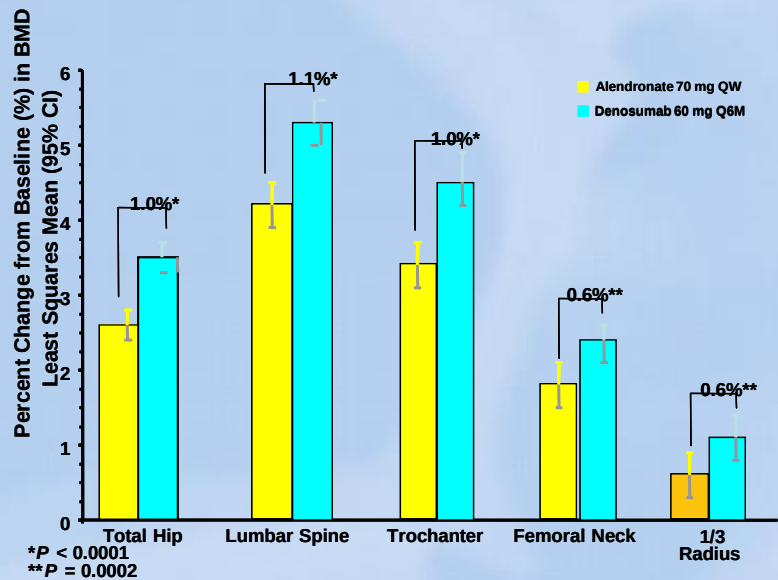
Multi-center, randomized, double-blind, active-
controlled, double-dummy, parallel studies



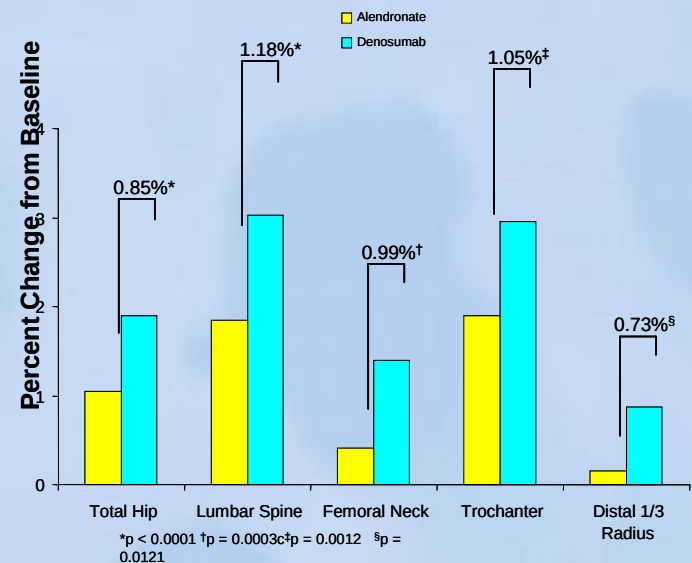
1. Brown JP et al. *JBMR* (2009) 24: 153-161 14
2. Kendler DL et al. *JBMR* (2008) Vol. 23; Suppl.: S473

Μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας σε όλα τα σκελετικά σημεία

Patients naïve to ALN



Patients previously treated with ALN

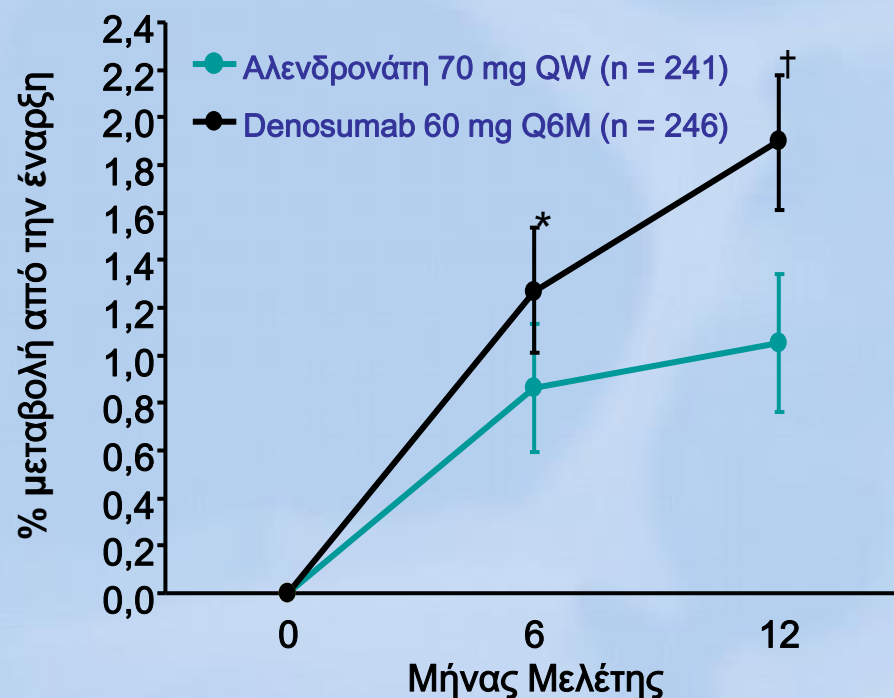


■ The overall incidence of serious and treatment-related adverse events was balanced between both treatment groups

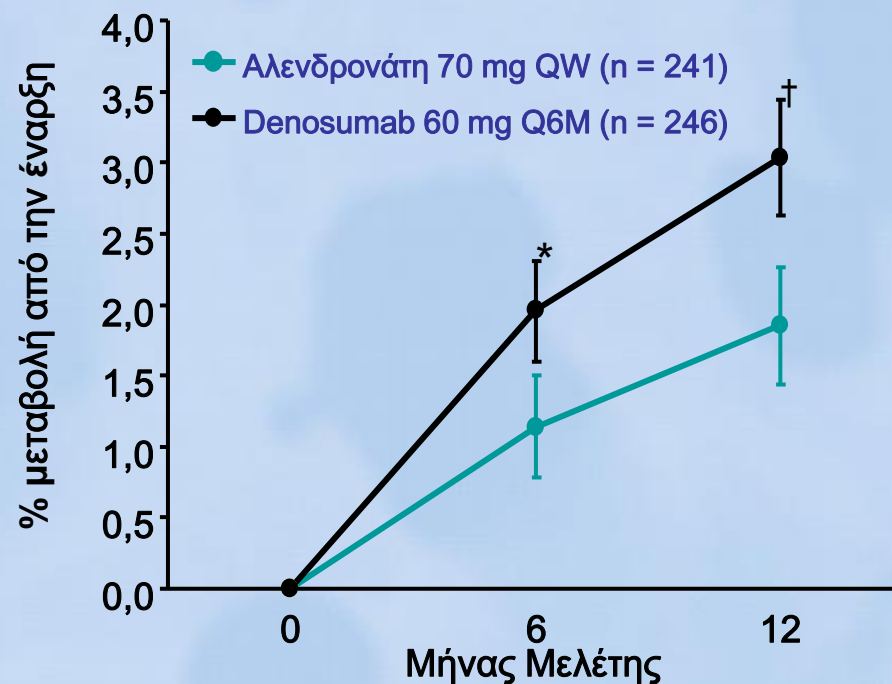
Μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας σε ισχίο - ΟΜΣΣ

Η Μελέτη STAND

Ολικό ισχίο



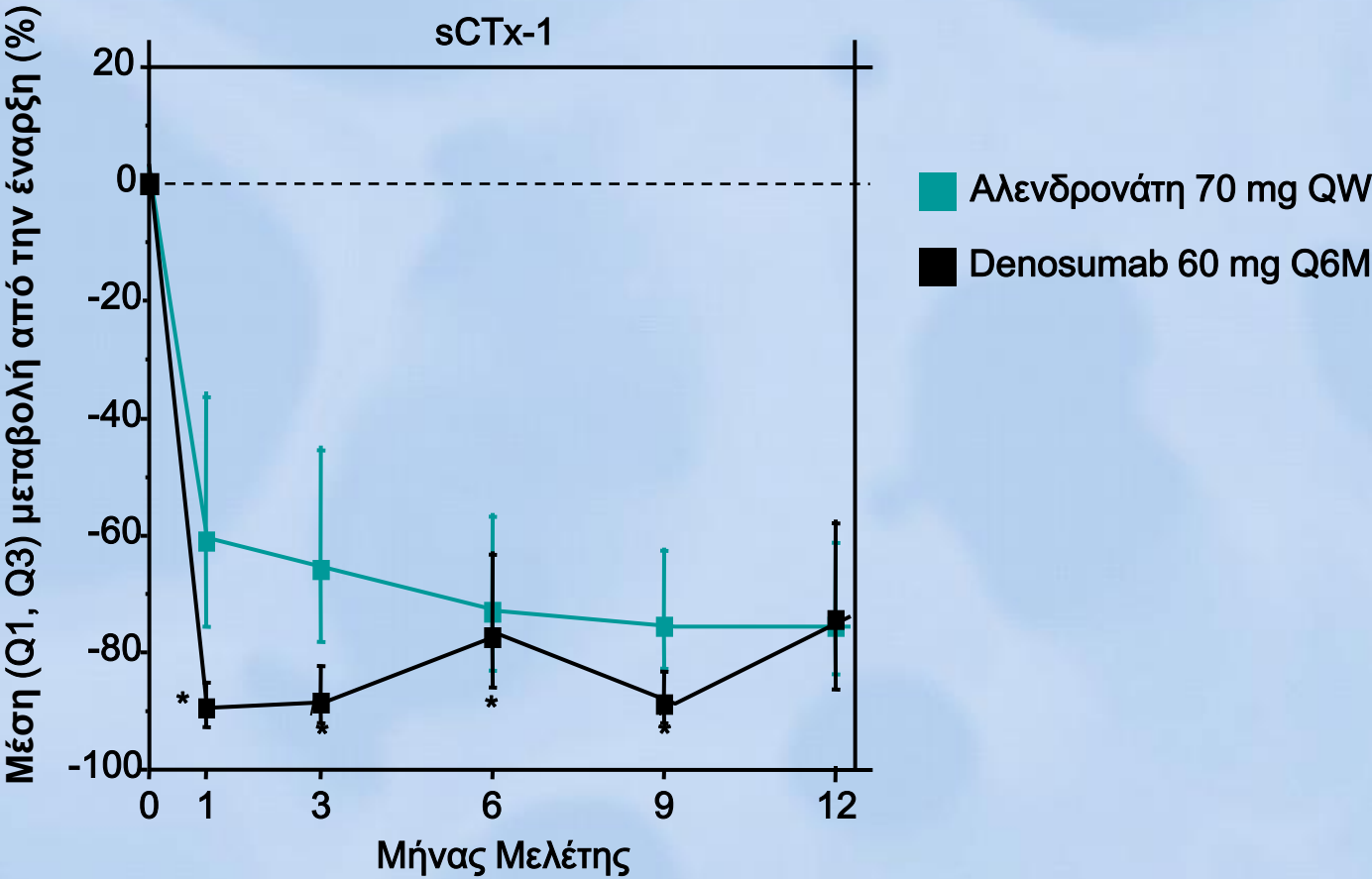
ΟΜΣΣ



* $P \leq 0.05$.

† $P < 0.0001$.

Επίδραση της θεραπείας στους δείκτες οστικής εναλλαγής: Η Μελέτη DECIDE



* $P \leq 0,0001$.

Δεδομένα για την επίδραση του Denosumab στην πρόληψη οστοπορωτικών καταγμάτων σε σύγκριση με placebo: η μελέτη Freedom

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D.,
Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S.,
Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D.,
Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D.,
and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial*

N Engl J Med 2009;361:756-65.

Σχεδιασμός Μελέτης

Πληθυσμός της μελέτης

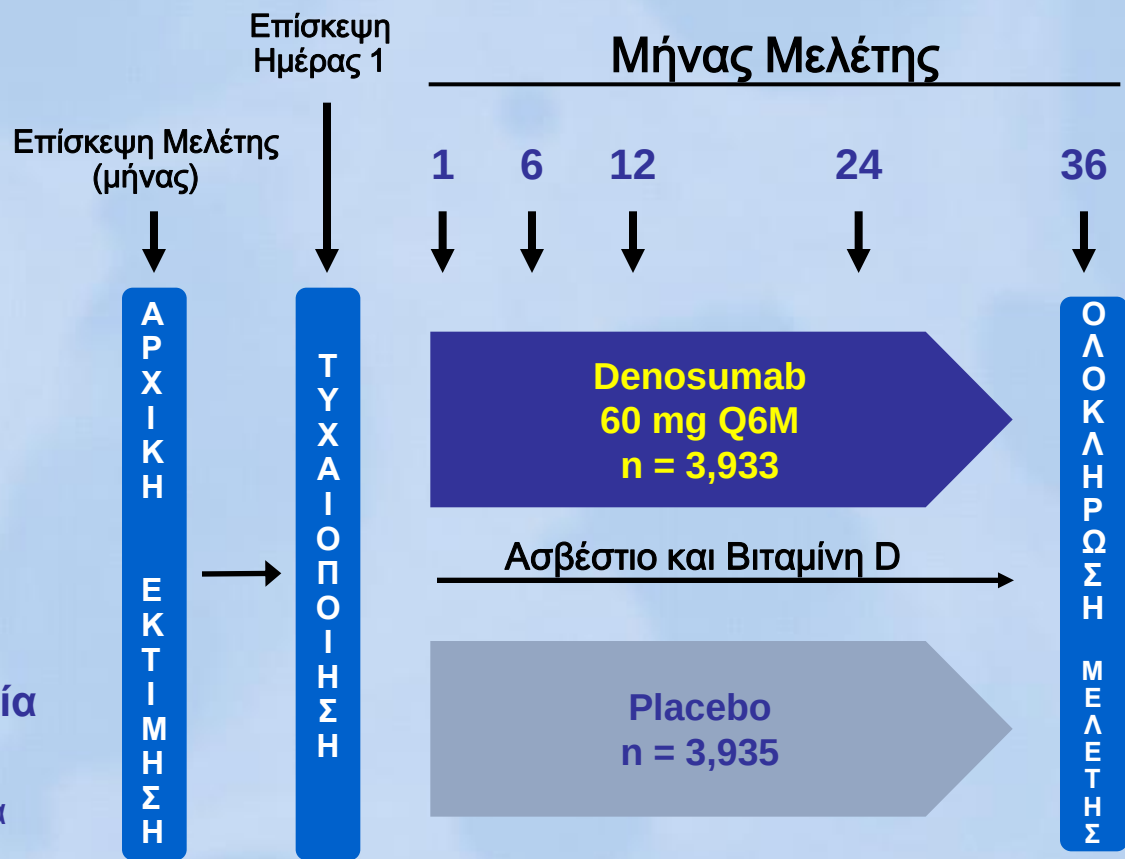
- 7,868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- T-score < -2.5 σε ΟΜΣΣ ή ισχίο και όχι < -4

Κύριο καταληκτικό σημείο

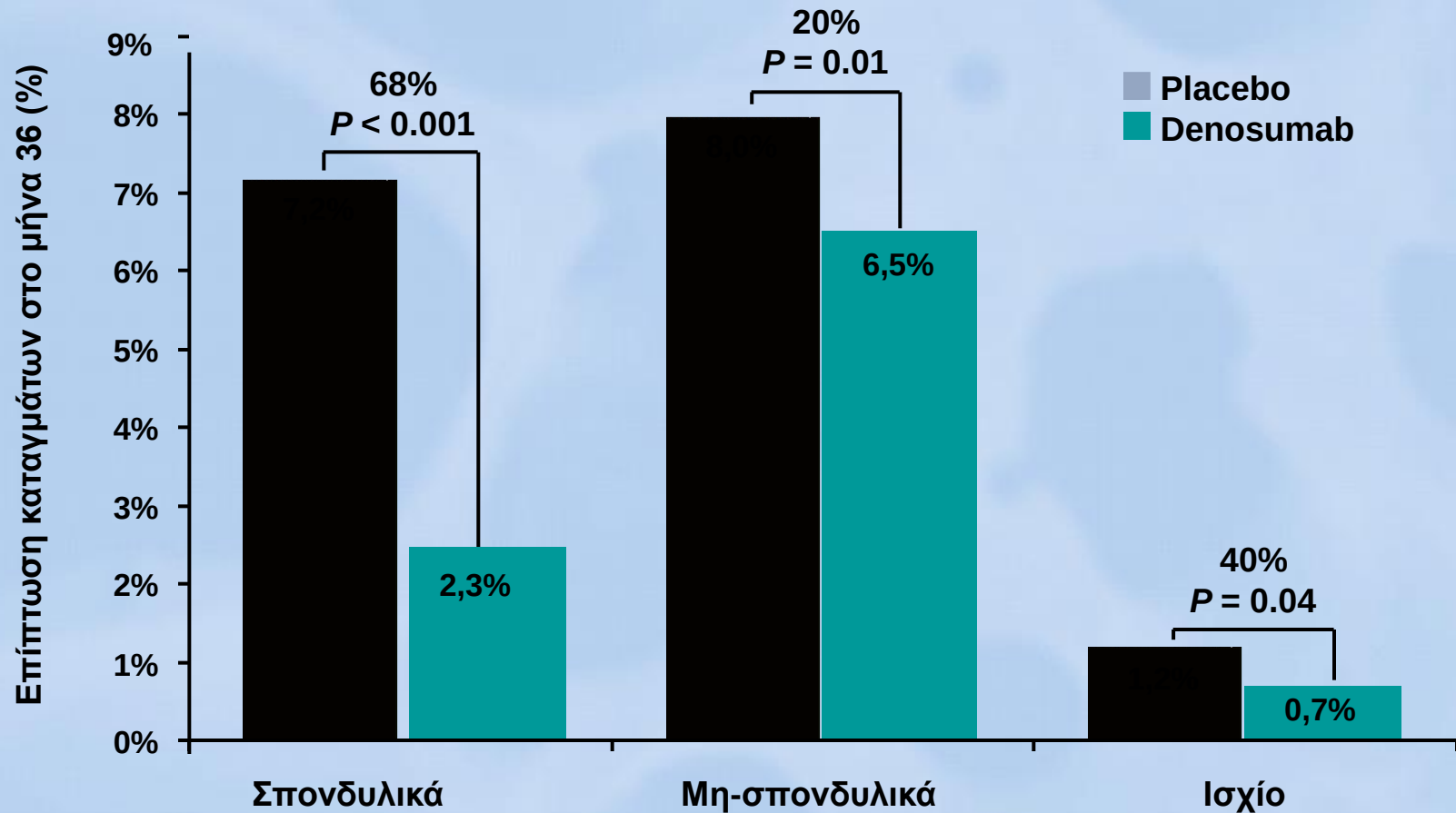
- Νέα σπονδυλικά κατάγματα στους 36 μήνες

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

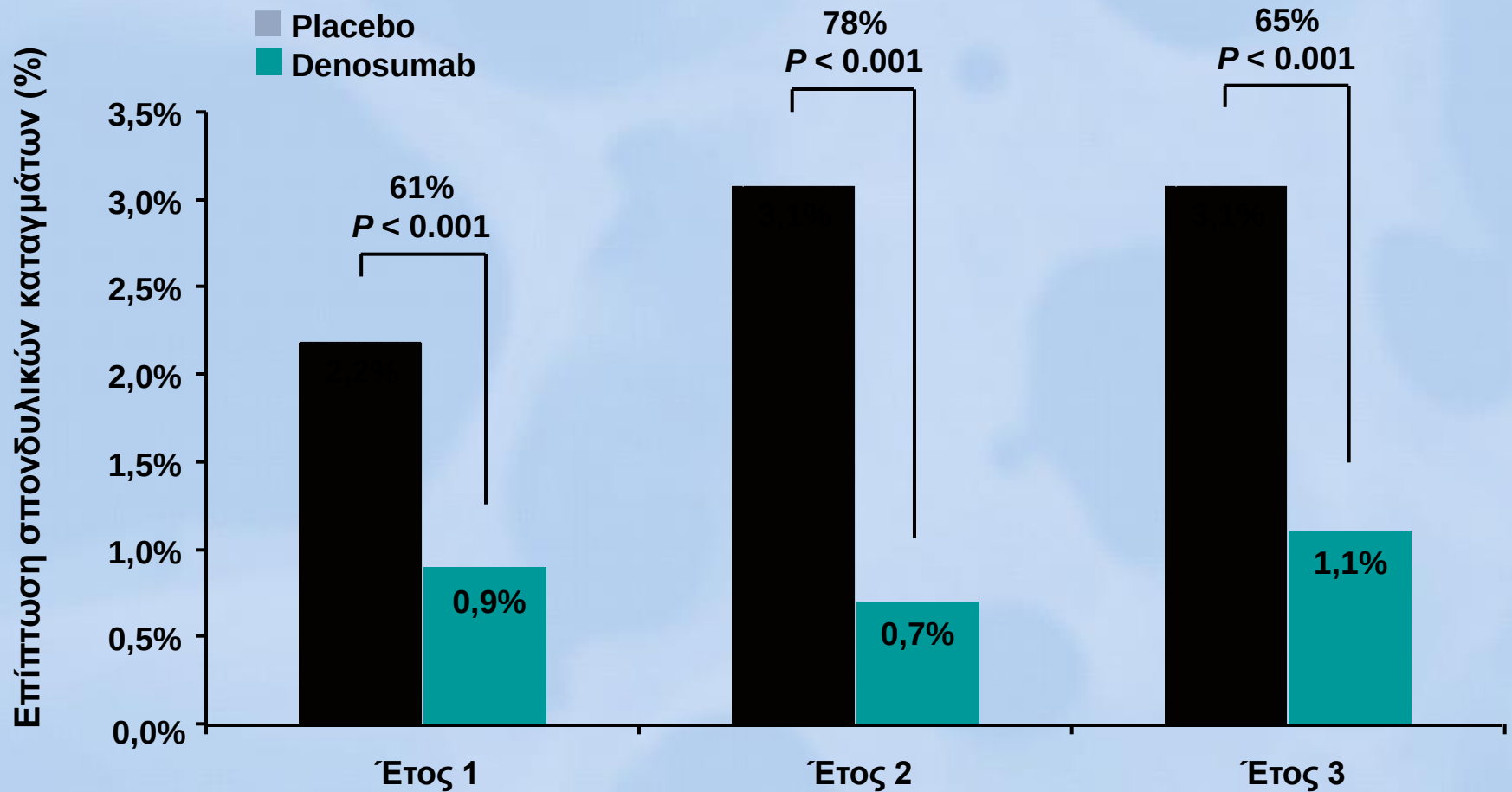
- Χρόνος έως το πρώτο μη-σπονδυλικό κάταγμα
- το πρώτο κάταγμα ισχίου



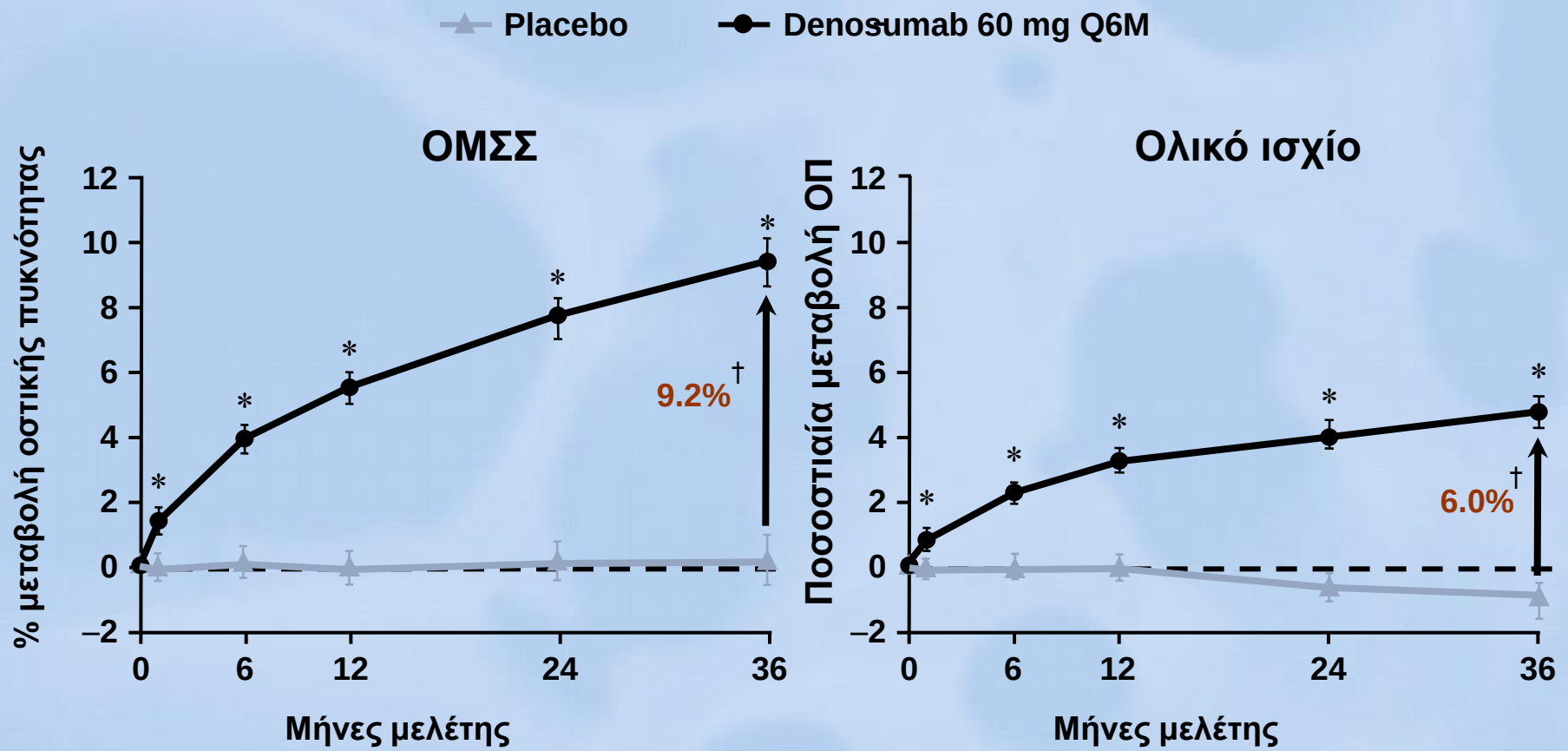
Σημαντική διαφορά στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων στους 36 μήνες, σε σχέση με placebo



Μείωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων ανά έτος

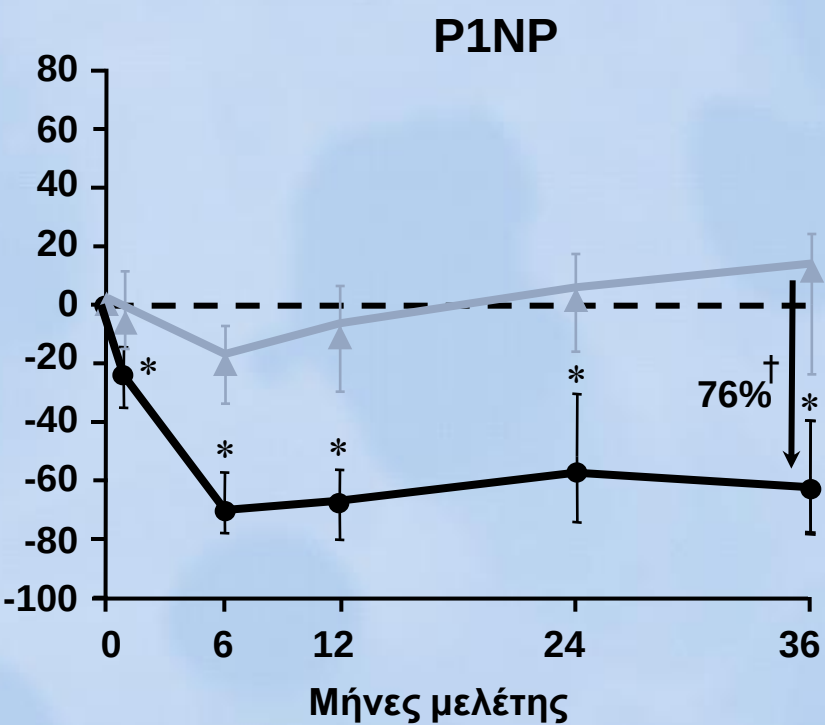
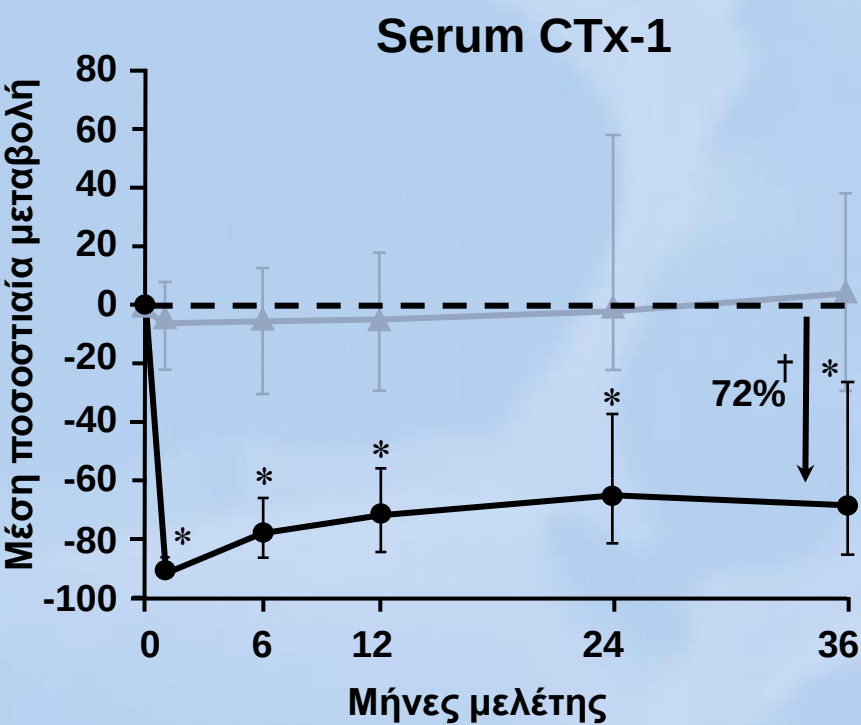


Μεταβολή (%) της οστικής πυκνότητας σε 36 μήνες Υπο-μελέτη οστικής πυκνότητας (n = 441)



Μεταβολή (%) των δεικτών οστικής εναλλαγής σε 36 μήνες
Υπο-μελέτη δεικτών οστικής ανακατασκευής (n = 160)

▲ Placebo ● Denosumab 60 mg Q6M



Γιατί Denosumab;

- Είναι αποτελεσματικό;
- **Είναι ασφαλές;**
- Είναι εύκολο στη χορήγηση;
- Είναι cost-effective;

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια 36 μηνών

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Placebo, (%) (n = 3,876)	Denosumab(%) (n = 3,886)	P value
Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών	3,607 (93.1)	3,605 (92.8)	0.91
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	972 (25.1)	1,004 (25.8)	0.61
Θάνατοι	90 (2.3)	70 (1.8)	0.08
ΑΕ που οδήγησαν σε αποχώρηση από τη μελέτη	81 (2.1)	93 (2.4)	0.39
ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης	202 (5.2)	192 (4.9)	0.55

Γιατί Denosumab;

- Είναι αποτελεσματικό;
- Είναι ασφαλές;
- **Είναι εύκολο στη χορήγηση;**
- Είναι cost-effective;

Φαρμακολογικές ιδιότητες του Denosumab

- Χορήγηση μέσω **υποδόριας (SC) ένεσης** κάθε 6 μήνες
 - Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 26 ημέρες
- Χορήγηση **ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία**

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.

Συμπεράσματα

- Το Denosumab αυξάνει σημαντικά τη BMD
- Μειώνει σημαντικά το συνολικό κίνδυνο νέων καταγμάτων
 - σπονδύλων, ισχίου, μη σπονδυλικών καταγμάτων
- Είναι ασφαλές
- Είναι εύκολο στη χορήγηση
- Κόστος συγκρίσιμο με των διφωσφωνικών

A vibrant tropical beach scene. The foreground shows a sandy beach with some small pebbles. The water is a brilliant turquoise color, with several dark, jagged rocks scattered throughout. In the distance, a small island or headland is visible under a clear, deep blue sky. A few people can be seen on the right side of the image, near the shoreline.

Καλό καλοκαίρι!!!