

X Actualització en Osteoporosi per a metges d'atenció primària

Dijous, 7 de febrer de 2019

Auditori de la CAMFiC. Diputació 316, Barcelona.



Què hi ha hagut de nou en els darrers 10 anys en el camp de l'Osteoporosi?

Daniel Martínez Laguna

Grup de treball Osteoporosi CAMFiC - Grup recerca GREMPAL IDIAP Jordi Gol
CIBER Fragilidad y Envejecimiento Saludable. CAP Sant Martí de Provençals (BCN ICS)



@OsteoporosisAP



www.camfic.cat



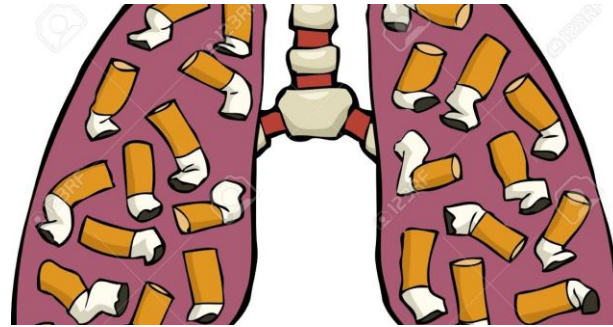
Epidemiologia

Factors de risc clàssics i emergents



- ▶ ↑ risc fractura
- ▶ ↓ risc ex-fumadores
- ▶ DMO, tabac i CFV

Thorin et al. Osteoporos Int 2015.
Lee et al. SU0294. ASBMR 2015



- ▶ ↑ risc fractura i OP
- ▶ ♀, edat i cortis orals.
- ▶ No inhalats.
- ▶ >50% amb FV fan nova FV als 3 anys.

Lu. Osteoporos Int 2016
Van Dort et al. JBMR 2018



- ▶ ↑ risc fractura perifèrica
- ▶ Correlació amb perímetre abdominal
- ▶ Activitat física

Prieto-Alhambra JBMR 2012
Meyer. Osteoporos Int 2016

Factors de risc clàssics i emergents



- ▶ MA RR = 1,39
- ▶ MA tiacides s'associen a un menor risc de fractura

Alhartyhy et al. ASBMR 2015.
Xiao et al. Osteoporos Int 2018



- ▶ 20% més risc FF als primers anys.
- ▶ ↑ 20-30% mortalitat post-fractura.
- ▶ > 50% morts als 2 anys

Martinez-Laguna et al. Osteoporos Int 2015.
Martinez-Laguna et al. Osteoporos Int 2017

FRED tool

FRED: Fracture Risk Estimation in type 2 Diabetes patients

This tool has been developed for research purposes only. Validation studies have yet to be completed, and hence the current version of this tool is not to be used for medical purpose/s.

GENERAL QUESTIONS/SOCIO-DEMOGRAPHICS

1. Age (in years):

2. Gender:

☐ Male ☐ Female

FRACTURE HISTORY

3. Previous major fracture:

☐ Yes ☐ No

DIABETES COMPLICATIONS

4. Previous ischemic heart disease:

☐ Yes ☐ No

5. Previous stroke:

☐ Yes ☐ No

DIABETES COMPLICATIONS

4. Previous ischemic heart disease:

☐ Yes ☐ No

5. Previous stroke:

☐ Yes ☐ No

OTHER DRUG(S) USE (IN THE PREVIOUS YEAR)

6. Calcium and vitamin D use:

☐ Yes ☐ No

7. Statins use:

☐ Yes ☐ No

Submit

Martinez-Laguna et al. Plos One 2018

FRED tool

FRED: Fracture Risk Estimation in type 2 Diabetes patients

This tool has been developed for research purposes only. Validation studies have yet to be completed, and hence the current version of this tool is not to be used for clinical decision making.

<https://research.ndorms.ox.ac.uk/fred/>

1. Age (in years):

2. Gender:

☐ Male ☐ Female

FRACTURE HIST

3. Previous major fracture

☐ Yes ☐ No

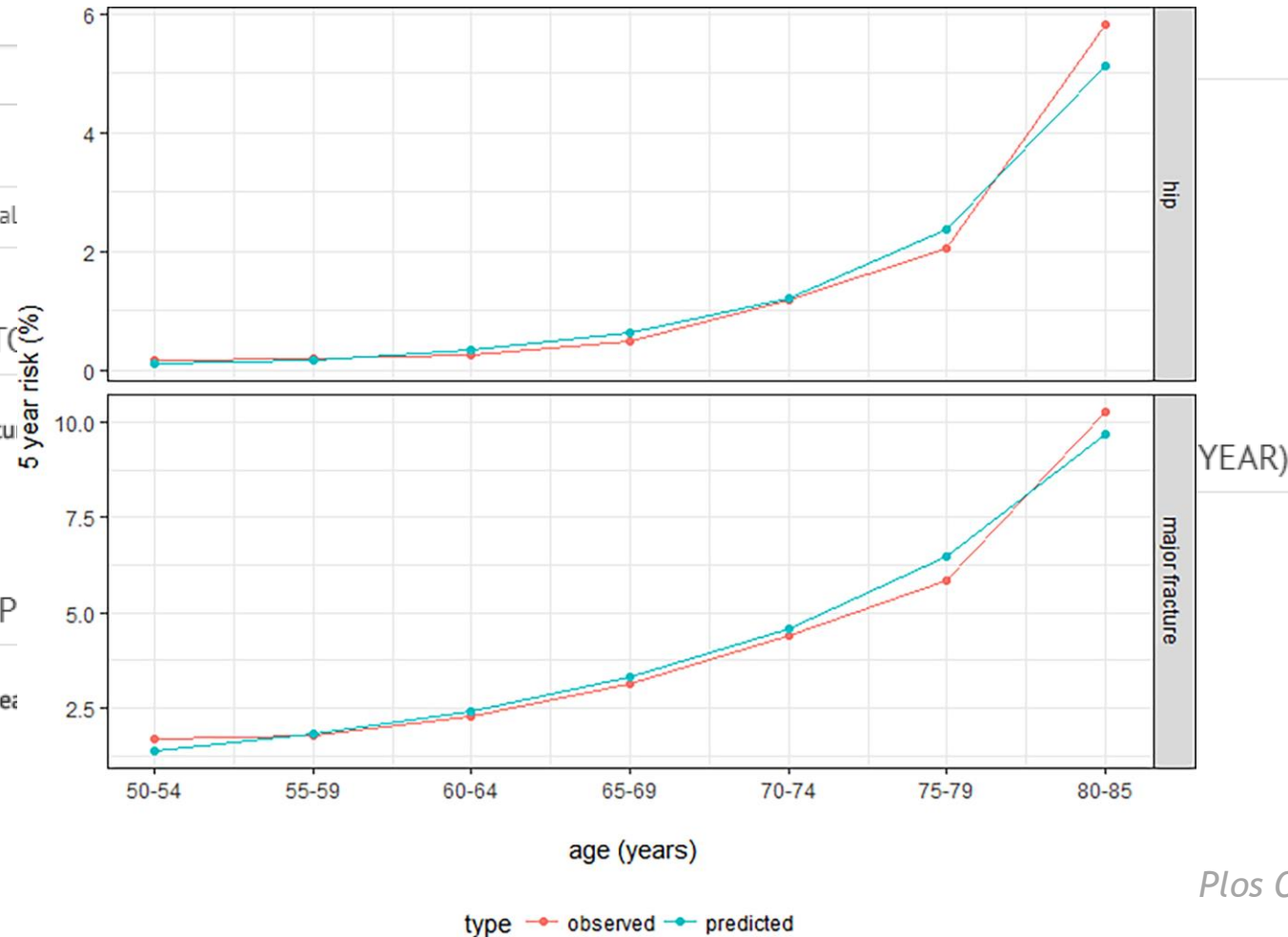
DIABETES COMP

4. Previous ischemic heart disease

☐ Yes ☐ No

5. Previous stroke:

☐ Yes ☐ No



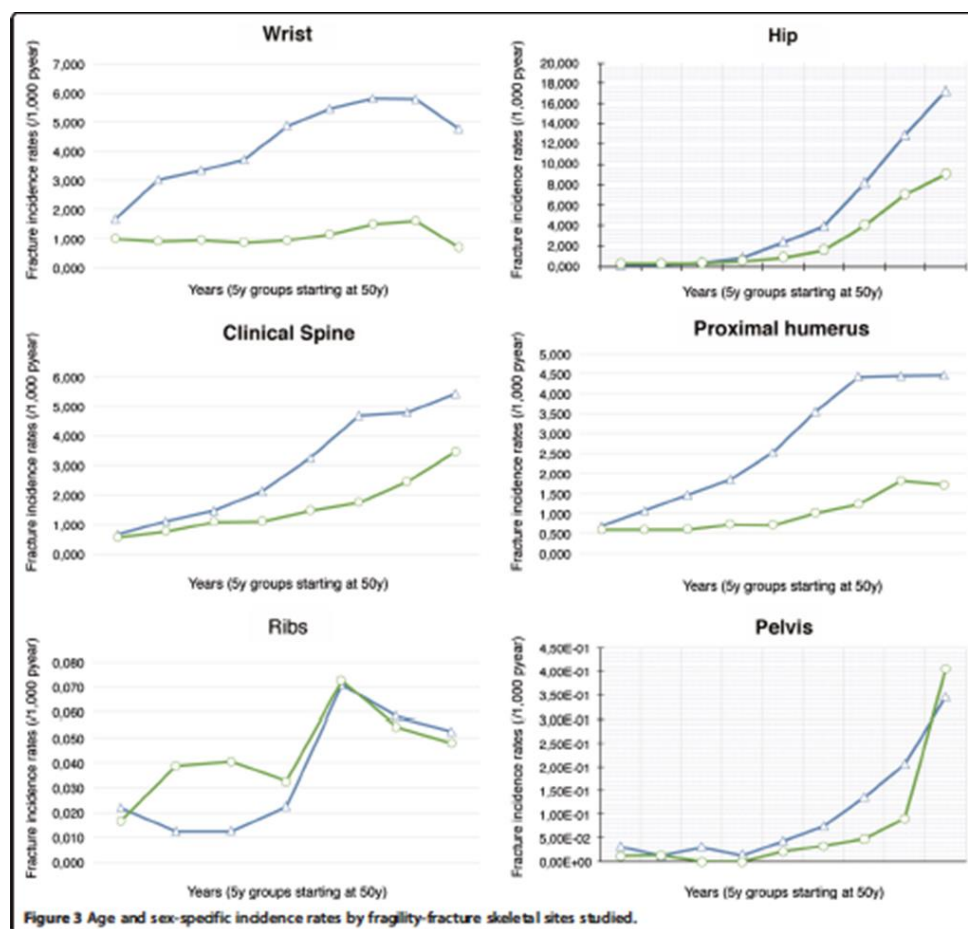
Fractures a Catalunya



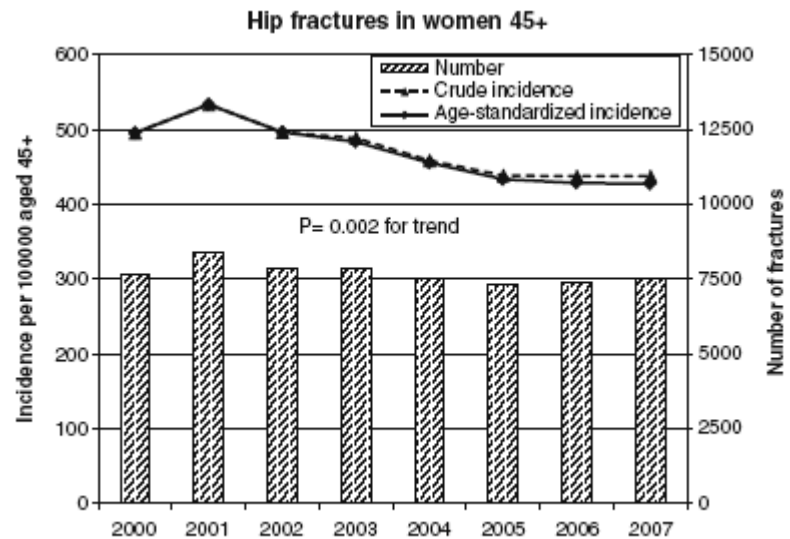
Table 1 Sex- and site-specific fracture incidence rates [and 95% Confidence Intervals] per 1,000 person-years at risk in the SIDIAP population ≥ 50 years old

Skeletal site	Women	Men	Total
Overall	15.18 [15.15–15.21]	5.78 [5.76–5.79]	10.91 [10.89–10.92]
Hip	3.08 [2.97–3.18]	1.23 [1.16–1.30]	2.23 [2.16–2.30]
Wrist/Forearm	3.86 [3.74–3.98]	1.03 [0.97–1.10]	2.56 [2.49–2.63]
Clinical spine	2.59 [2.49–2.69]	1.25 [1.18–1.33]	1.98 [1.91–2.04]
Proximal humerus	2.19 [2.11–2.29]	0.78 [0.73–0.84]	1.55 [1.50–1.61]
Multiple rib	0.03 [0.02–0.05]	0.04 [0.03–0.05]	0.04 [0.03–0.05]
Pelvis	0.06 [0.05–0.08]	0.02 [0.01–0.03]	0.04 [0.03–0.05]

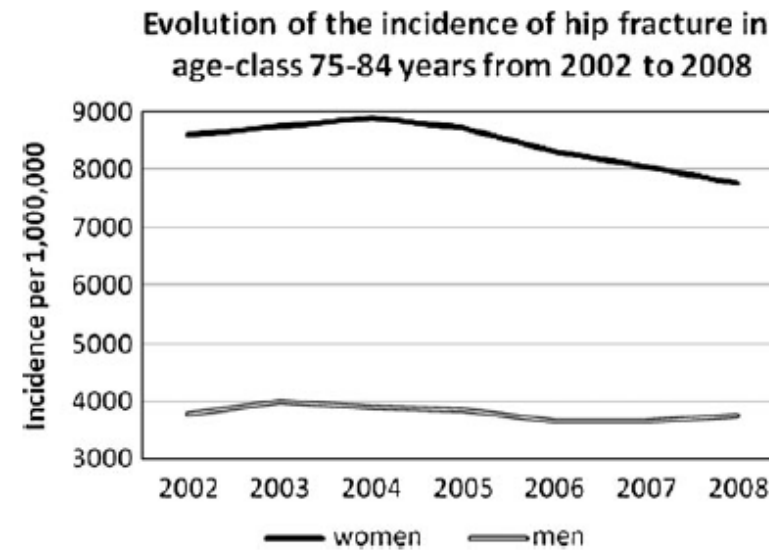
Fractures a Catalunya



Incidència fractura maluc



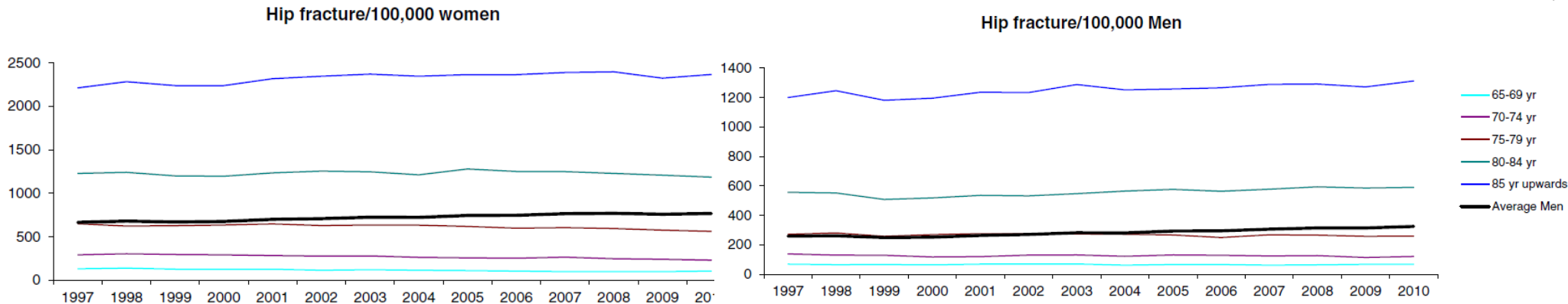
Osteoporos Int (2011) 22:2487–2497



Osteoporos Int (2011) 22:797–801

Incidència de fractura maluc a Espanya

► Taxa bruta FM:



► Comparació taxes entre P1 i P2:

	Women					Men				
	Period 1	Period 2	P2 vs P1 (%)	p value	CI 95 %	Period 1	Period 2	P2 vs P1 (%)	p value	CI 95 %
Crude rate Fx per 100,000 p	672.3	764.3	13.7	<0.0001	[12.8–14.6]	255.7	315.3	23.3	<0.0001	[21.5–25.2]
Adjusted rate Fx by age*	722.8	709.2	-1.9	<0.0001	[1.1–2.7]	278.3	288.7	3.7	<0.0001	[2.2–5.3]
Over aging Index (≥75 years/≥65 years)	11.9 %	14.9 %	25.2	<0.0001	[25.7–25.9]	7.3 %	9.5 %	30.1	<0.0001	[30.4–30.7]
Mortality rate adjusted by age	4,279.2	3,322.9	-22.3			5,522.9	4,285.4	-22.4		
Crude rate Fx per 100,000 p by age										
65–69 years	130.7	99.7	-23.7	<0.0001	[20.7–26.8]	66.1	65.6	-0.8	=0.7767	–
70–74 years	295.1	246.0	-16.6	<0.0001	[14.4–18.9]	128.5	121.7	-5.3	<0.05	[1.0–9.3]
75–79 years	632.5	583.8	-7.7	<0.0001	[6.0–9.5]	269.8	262.7	-2.6	=0.127	–
80–84 years	1,215.2	1,216.4	0.1	=0.909	–	533.6	587.2	10.0	<0.0001	[6.7–13.5]
≥85 years	2,241.4	2,366.5	5.6	<0.0001	[4.3–6.9]	1,205.6	1,291.9	7.2	<0.0001	[4.5–9.9]

Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population.

Blume et al. Osteoporos Int 2011;22:1835-44

	Fractura	Osteoporosis	Controls	Total
Tamany mostra (n)	497	2196	6489	9182
% població	5.4	23.9	70.7	100
Estimació població (milions)	1.6	7.2	21.3	30.2

S'estima una despesa mitjana a l'any de 17 bilions \$ per fractures i de 2 bilions \$ per l'osteoporosi

Maluc	33	39620 \$
CL	15	24660 \$
Extremitat inferior	14	15890 \$
Extremitat superior	7	22940 \$
Altres	30	22840 \$
Osteoporosis	100	9850 \$
Controls	100	8480 \$

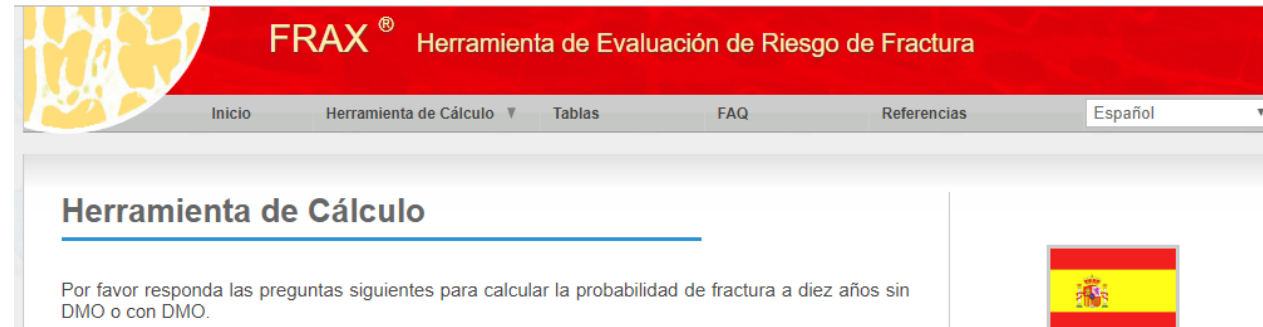
Despesa de la FF a Espanya

Mitjana despesa € (IC 95%)	Dones (N=375)	Homes (N=112)
Despesa total	9.690 (9.184 - 10.197)	9.019 (8.079 - 9.958)
Primera hospitalització	7.067 (6.733 - 7.401)	7.196 (6.522 - 7.870)
Despesa Atenció Primària	1.323 (1.119 - 1.528)	997 (753 - 1.241)

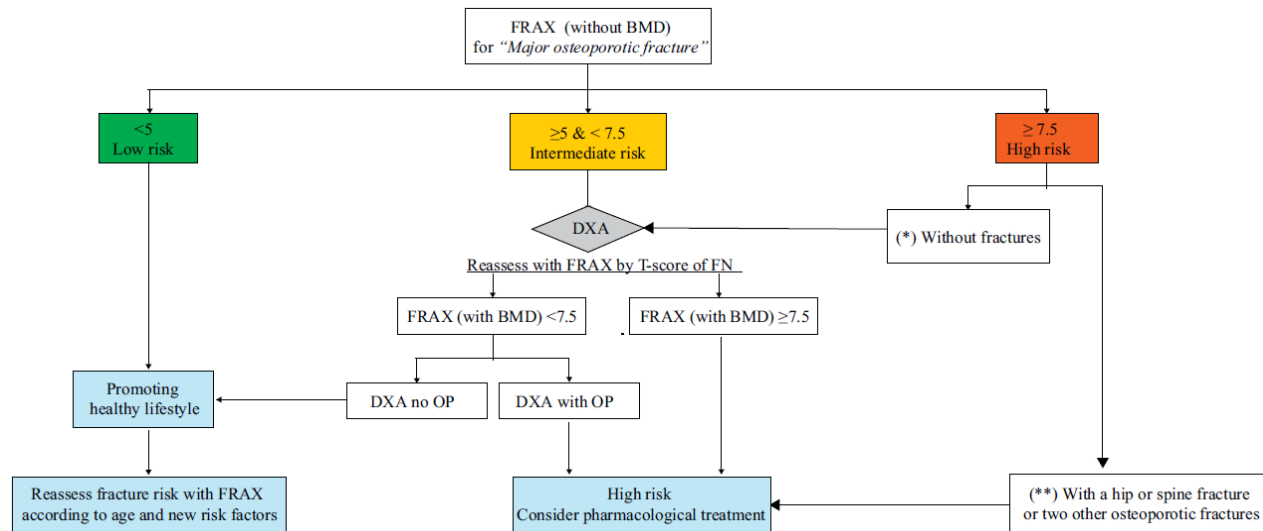
Ambulatory care	1323 (1119, 1528)	997 (753, 1241)
Outpatient visits	329 (291, 367)	281 (204, 359)
Nurse at health centre visits	16 (11, 21)	10 (6, 13)
Nurse's home visits	73 (56, 91)	75 (40, 110)
Physician at health centre visits	56 (46, 66)	50 (33, 68)
Specialist	122 (106, 138)	104 (72, 135)
Physician's home visits	62 (46, 78)	43 (16, 70)

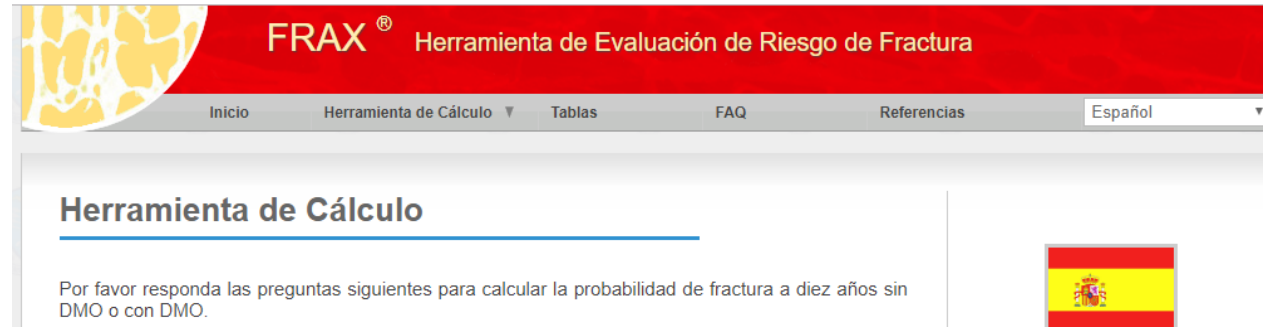
10-15%

FRAX®



- http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm
- Risc absolut de FF i FP als 10 anys.
- Infraestima el risc de fractures en població espanyola.
- Cohort FRIDEX: calibració



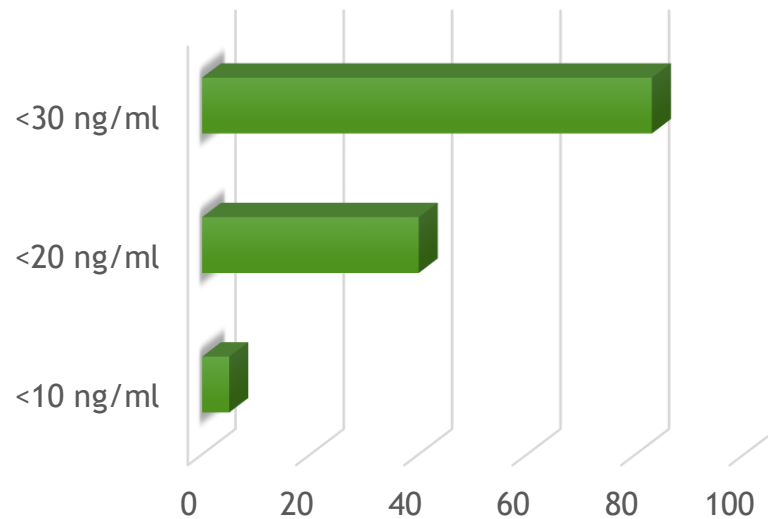


- ▶ http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm
- ▶ Risc absolut de FF i FP als 10 anys.
- ▶ Infraestima el risc de fractures en població espanyola.
- ▶ Cohort FRIDEX: calibració
 - ▶ La cohort FRIDEX està formada per dones remeses a DEXA segons criteri facultatiu. No és cribratge poblacional ni disposem dades sobre els homes.
 - ▶ Els resultats presenten una elevada especificitat però baixa sensibilitat.
 - ▶ “El judici clínic ha de prevaldre”.
 - ▶ Són necessaris estudis de validació externa amb altres cohorts per a confirmar la consistència dels punts de tall ➡ COHORT FROCAT.

Nivells de vitamina D a Espanya

- ▶ N = 1811 (1154 ♀ postmenopàusiques i 657 ♂) de la cohort Camargo (Cantàbria).
- ▶ Variables: 25(OH)D, PTHi, P1NP, CTX, DMO i ingesta de calci

% subjectes amb 25(OH)D inferior a:



Nivells superiors a l'estiu i tardor.
Es correlaciona ⊕ ingesta calci.

Nivells PTH, MRO i DMO segons 25(OH)D:

Paràmetre Mitja (DE)	Nivells de vitamina D (ng/ml)			
	<17	17-22	22-28	>28
PTH (pg/ml)	61,2(0,9) ³	55,3(0,9) ³	52,6(0,8) ³	47,8(0,9)
P1NP (ng/ml)	46,2(0,9)	41,6(0,9) ²	43,4(0,9)	45,9(0,9)
CTX (ng/ml)	0,38(0,09)	0,33(0,09) ¹	0,35(0,09)	0,37(0,09)
DMO CL (g/cm ²)	0,957(0,07)	0,959(0,07)	0,965(0,07)	0,958(0,07)
DMO CF (g/cm ²)	0,746(0,06) ¹	0,758(0,05)	0,764(0,05)	0,770(0,06)

¹p<0,05, ²p<0,01, ³p<0,001

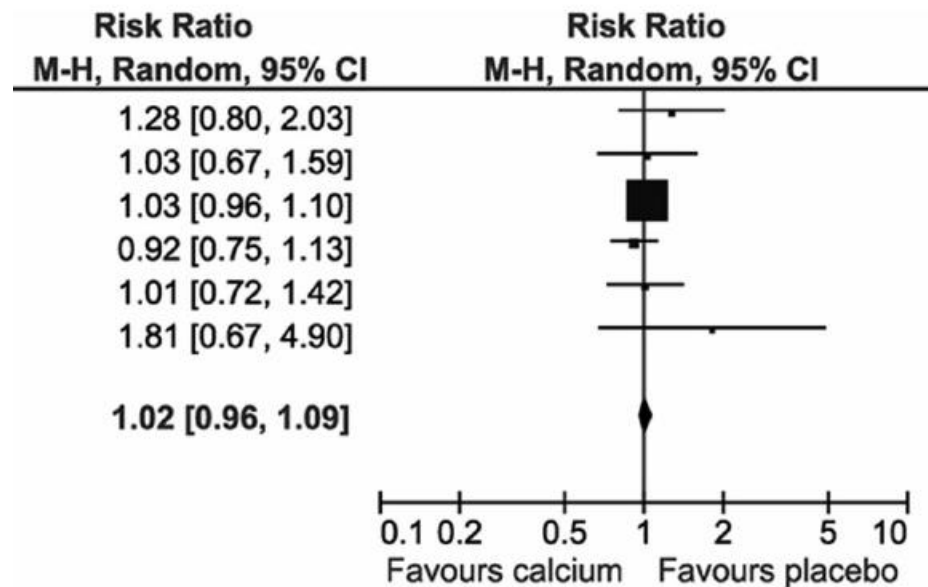


Fàrmacs

Calci i malaltia CV

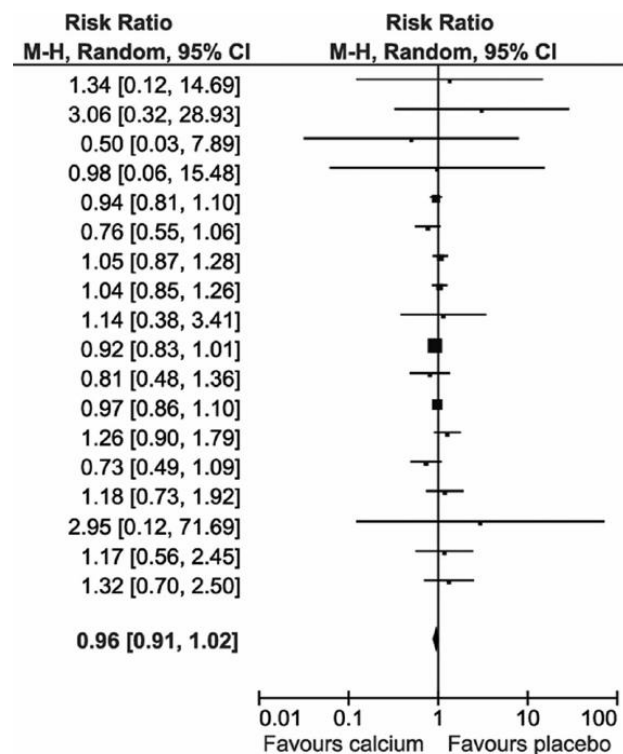
► MA 18 ACA (N=63.563)

Efecte sobre malaltia coronària



**NO AUGMENT DE RISC PER IAM, ÀNGOR
O MALALTIA CORONÀRIA CRÒNICA**

Efecte sobre mortalitat



Calci i malaltia cardiovascular

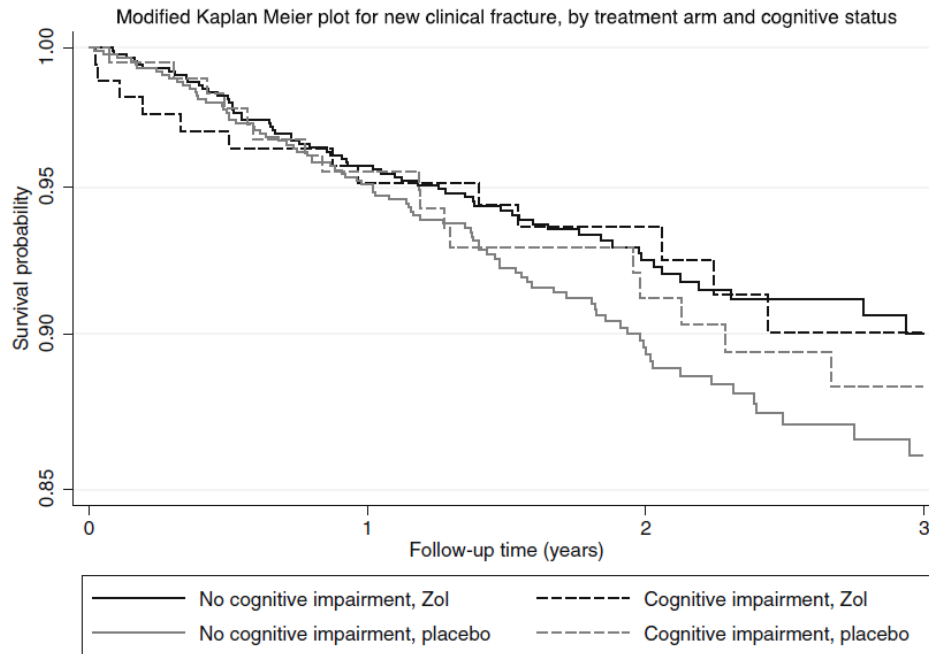
► RR d'esdeveniments cardiovasculars segons ingesta calci¹:

Models	Mean Calcium Intake, mg/d	Analyses, n	Studies, n	Follow-up, y	Dose Variable: per 100-mg/d Increase in Calcium Intake	Pooled Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	I ² , %	P Value for Cochran Q Test
Dietary calcium intake and CVD/IHD mortality									
Linear model	250-2000	15	11	8-28	Dose	0.99 (0.97-1.00)	0.06	55	0.0055
Quadratic model	250-2000	15	11	8-28	Dose	0.91 (0.84-1.00)	0.14	70	<0.0001
	-	-	-	-	Dose ²	1.00 (0.99-1.01)	-	-	-
Total calcium intake and CVD/IHD mortality									
Linear model	400-2400	6	6	8-19	Dose	0.99 (0.97-1.01)	0.31	6.6	0.37
Quadratic model	400-2400	6	6	8-19	Dose	0.89 (0.80-0.98)	0.08	53	0.02
	-	-	-	-	Dose ²	1.00 (0.99-1.01)	-	-	-
Dietary or total calcium intake and stroke mortality									
Linear model	250-2200	8	5	8.9-19.0	Dose	1.00 (0.82-1.01)	0.68	23	0.27
Quadratic model	250-2200	8	5	8.9-19.0	Dose	0.97 (0.90-1.05)	0.71	35	0.09
	-	-	-	-	Dose ²	1.00 (0.99-1.01)	-	-	-
Dietary or total calcium intake and total stroke									
Linear model	200-2000	8	8	8.0-13.6	Dose	0.99 (0.97-1.01)	0.18	75	0.0003
Quadratic model	200-2000	8	8	8.0-13.6	Dose	0.93 (0.84-1.04)	0.49	52	0.01
	-	-	-	-	Dose ²	1.00 (0.99-1.01)	-	-	-

¹ Chung. Ann Intern Med 2016. doi: 10.7326/M16-1165

Bisfosfonats i eficàcia

- L'ús de BF en pacients que ja han patit un fractura disminueix el risc de **segona fractura** (OR = 0,59) i de **mortalitat** (OR = 0,79) en comparació a pacients tractats amb placebo



- Una MA de 9 A de **FNV** (RR = 0,36)
- Anàlisi pacient deteriorament

va ↓ del **RRR FV** i
↑ **DMO**.

6; 350 amb

¹ Van Geel et al. ASBMR 2015 ² Chen et al. Osteoporos Int 2015;26:2355-63

³ Black et al. JBMR 2015;30:934-44 ⁴ Prieto-Alhambra et al. Osteoporos Int 2014;25:77-83

Bisfosfonats i seguretat

- ▶ Estudi de cohort EEUU¹ (n=45.031) pacients que inicien BF orals (ALE, RIS o IBA), presència d'**efectes GI** i efecte sobre **compliment**:
 - ▶ 38,8% experimenta almenys un efecte GI
 - ▶ 27,7% dels pacients amb efectes GI són complidors (MPR>0,8)
 - ▶ Pacients amb efectes GI són menys complidors (OR = 0,76 [0,73-0,80])
- ▶ Estudi cas-control Itàlia² (n=7986) pacients ≥55 anys que inicien BF orals (per 1 **ACXFA**, 10 controls)

	Casos; n(%)	Controls; n(%)	OR (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Actual	373 (51)	3129 (43)	1,71 (1,41-2,08)	1,78 (1,46-2,16)
Recent	78 (11)	667 (9)	1,68 (1,26-2,23)	1,70 (1,27-2,28)
Passat	96 (13)	1006 (14)	1,38 (1,06-1,80)	1,41 (1,07-1,85)
>1 any	179 (25)	2458 (34)	REF	REF

¹ Modi et al. SA0298. ASBMR 2015

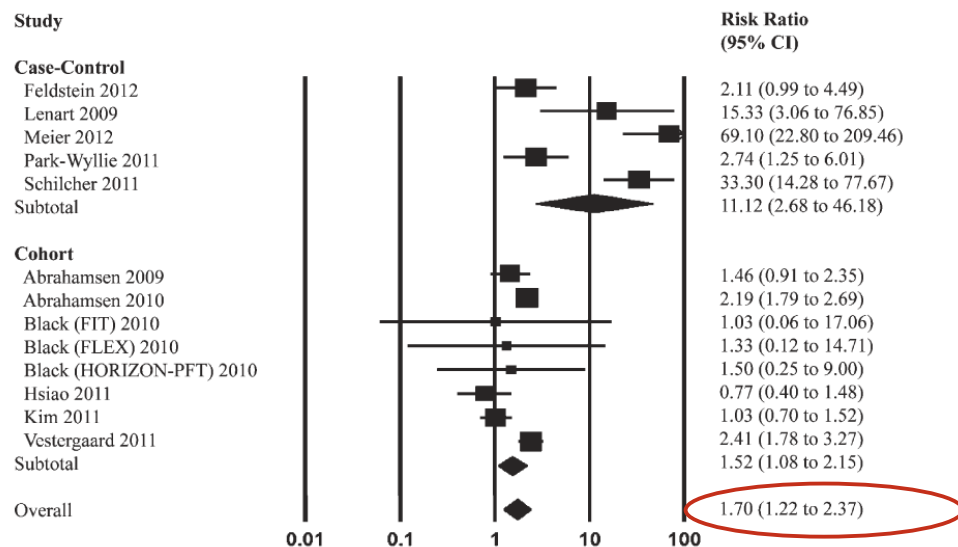
² Herrera et al. Osteoporos Int 2015;26:1499-506

ONM i Bisfosfonats

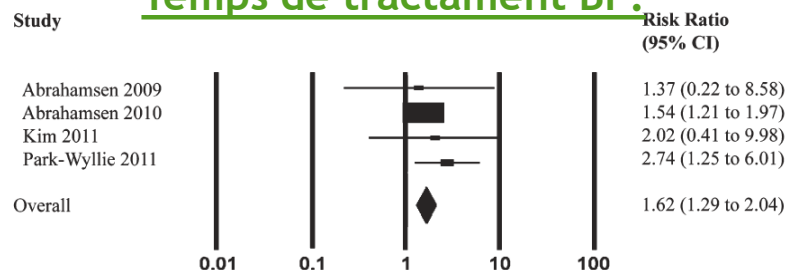
- ▶ Relació **ONM i BF** en pacients sense càncer
- ▶ 12 estudis: 2.652 casos i 1.571.997 controls
- ▶ OR = 2.57 (IC 95%, 1.37-4.84); p=0,005
- ▶ L'ONM continua essent una complicació **poc freqüent**
- ▶ Els beneficis dels BF continuen essent superiors als seus potencials riscos.

FAF i Bisfosfonats

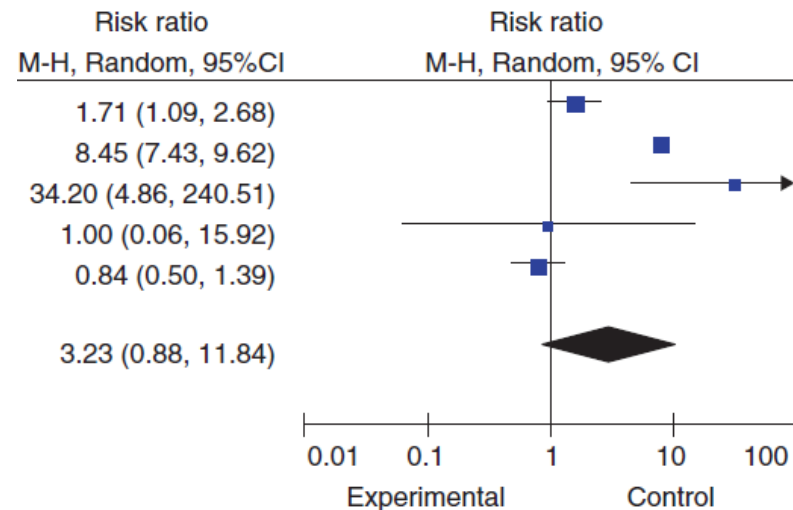
Risc Relatiu FAF i BF



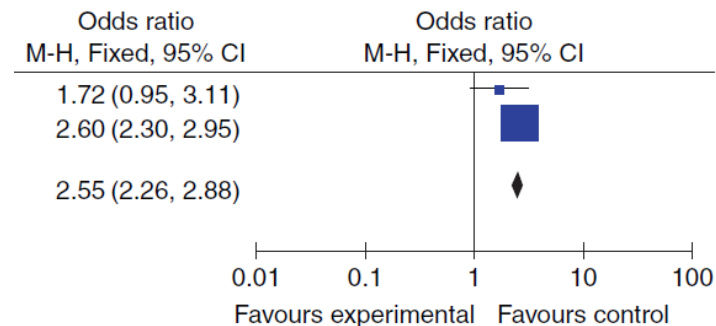
Temps de tractament BF:



Risc FAF en pacients amb ALE

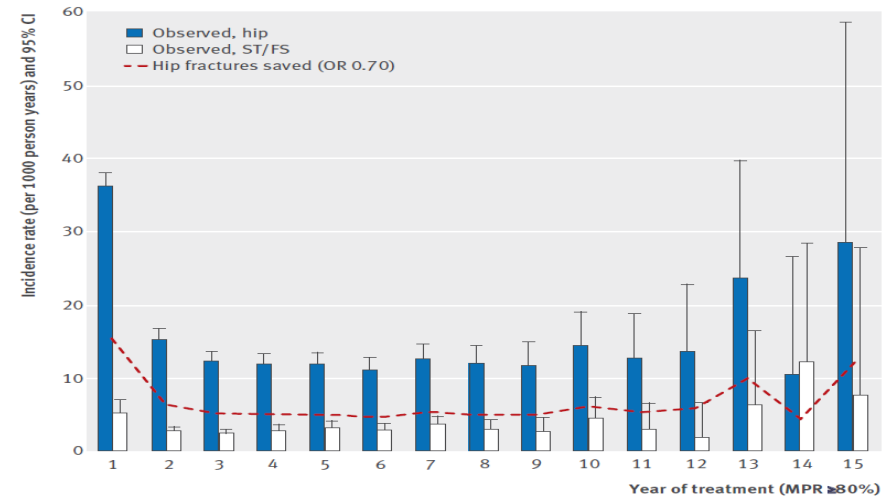
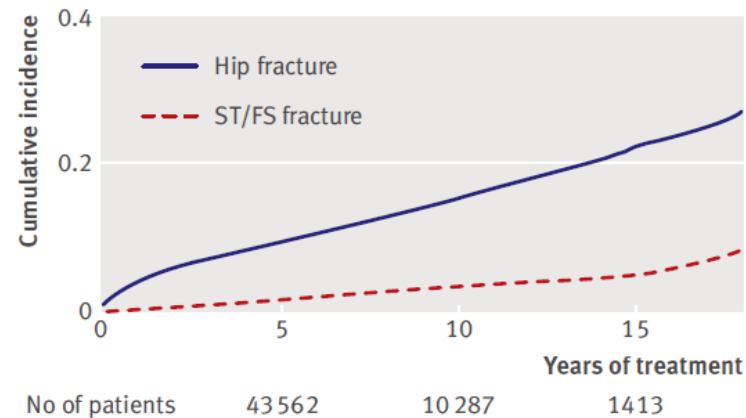


Risc FAF en pacients > 5 anys ALE

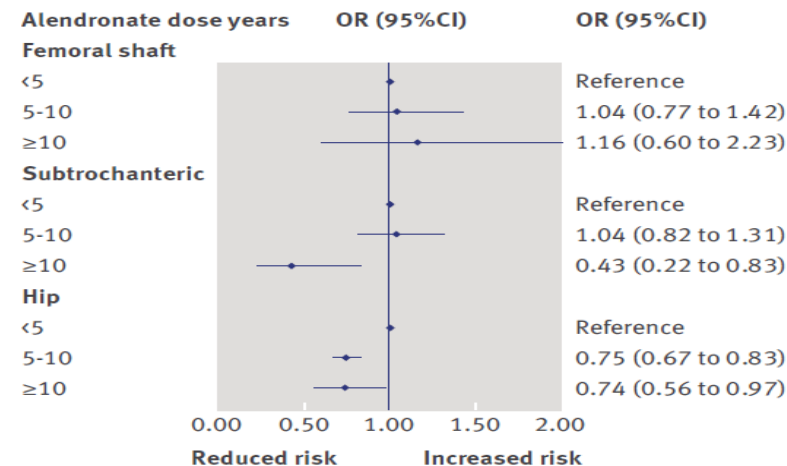


Fractura atípica de fèmur

- La incidència de fractura atípica és més baixa que la fractura típica en pacients tractats amb ALE.

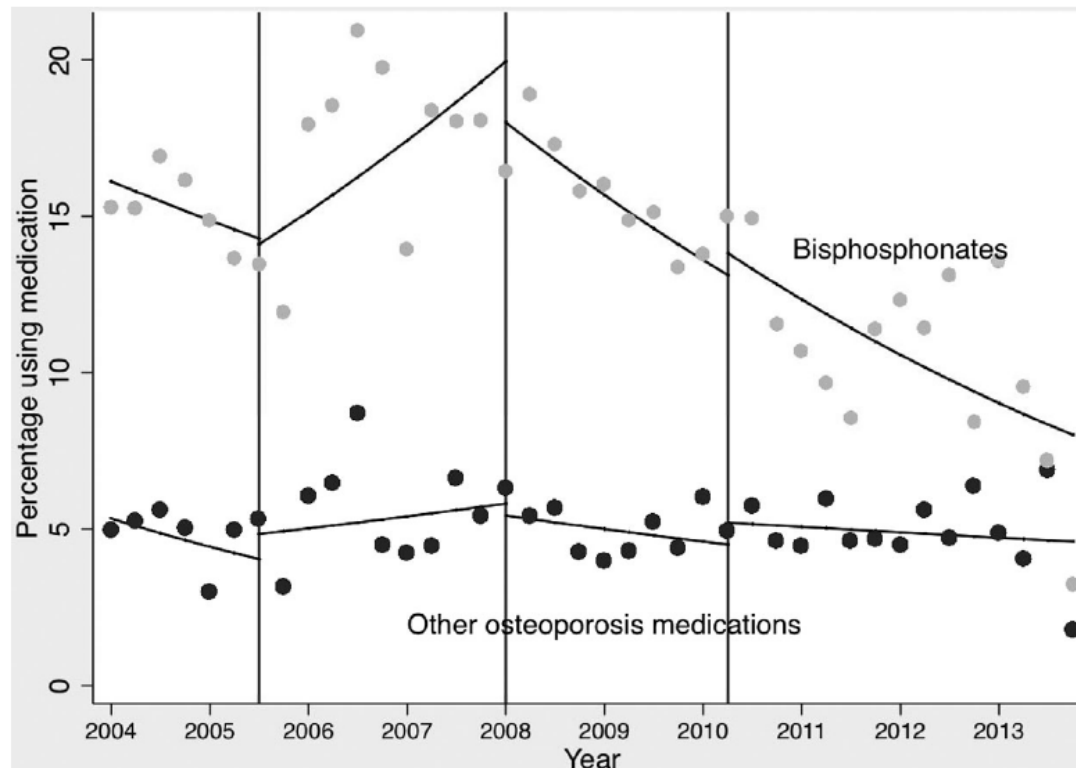


- L'ús d'ALE no s'associa a un major risc de FAF i sí a ↓ risc fractura típica.



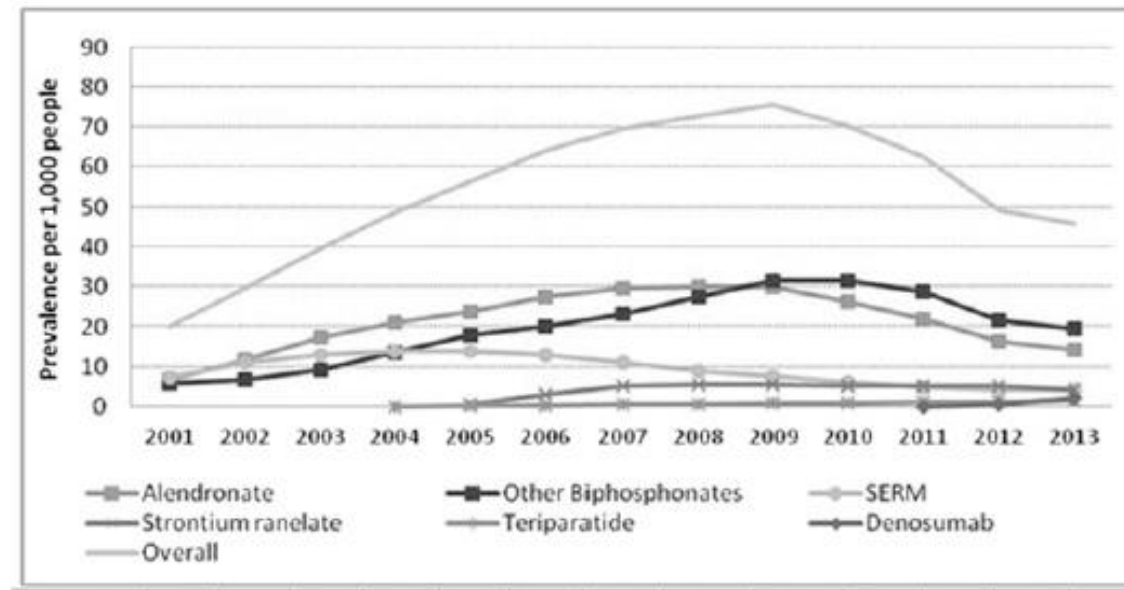
Impacte alertes seguretat i ús BF

- ▶ USA patients amb ingrés per fractura de maluc (n= 22.598) i ús de BF posterior.
- ▶ Tres períodes segons alertes FDA: ONM, ACxFA i FAF



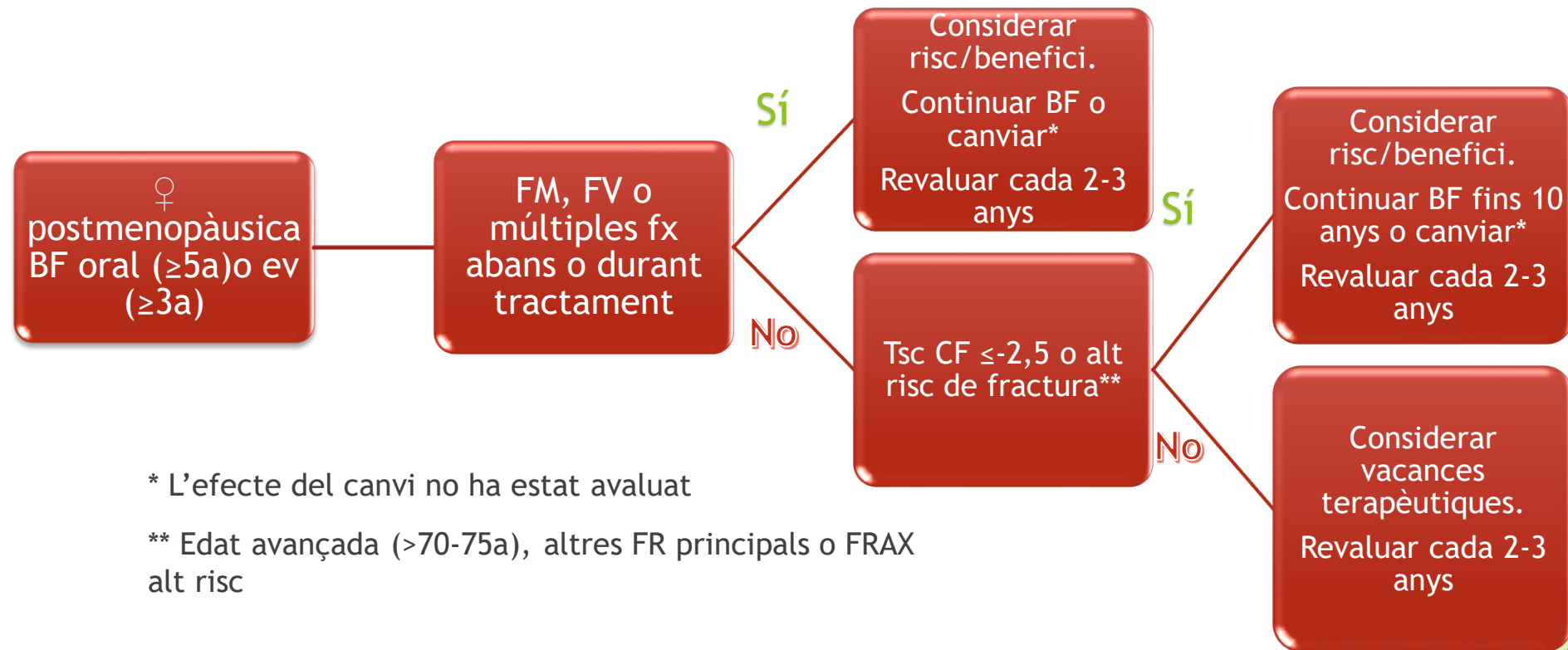
Evolució del tractament a Espanya

- Base de dades BIFAP.
- Seguiment 2001-2013



Vacances terapèutiques

► Recomanacions ASBMR 2016:



* L'efecte del canvi no ha estat avaluat

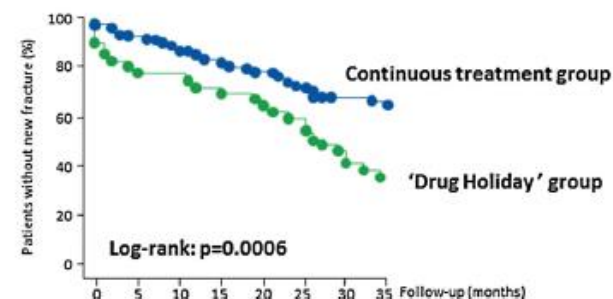
** Edat avançada (>70-75a), altres FR principals o FRAX alt risc

Risc fractura en pacients vacances

- ▶ N= 166 dones postmenopàusiques en tractament amb BF (31 discontinuen, 135 continuen o canvien).
- ▶ Ambdós grups risc basal similar però després de la primera línia de tractament els que continuen o canvien tenen un major risc de fractures
- ▶ Noves fractures: 16,1% en pacients discontinuen vs 11,9% en continuen.
- ▶ **HR ajustat = 1,40 (IC 95%; 1,12 - 1,60)**

	At baseline	After the first-line course of treatment
Drug-holiday group (n = 29)*		
Major fractures risk	7.3 (4.3)	9.5 (5.8)
Hip fracture risk	2.4 (2.3)	3.7 (3.6)
Continuous-treatment group (n = 122)*		
Major fracture risk	8.3 (6.1)	11.6 (9.3)
Hip fracture risk	3.1 (3.8)	5.2 (6.5)

Patients without New fracture



Posició EMA vacances terapèutiques

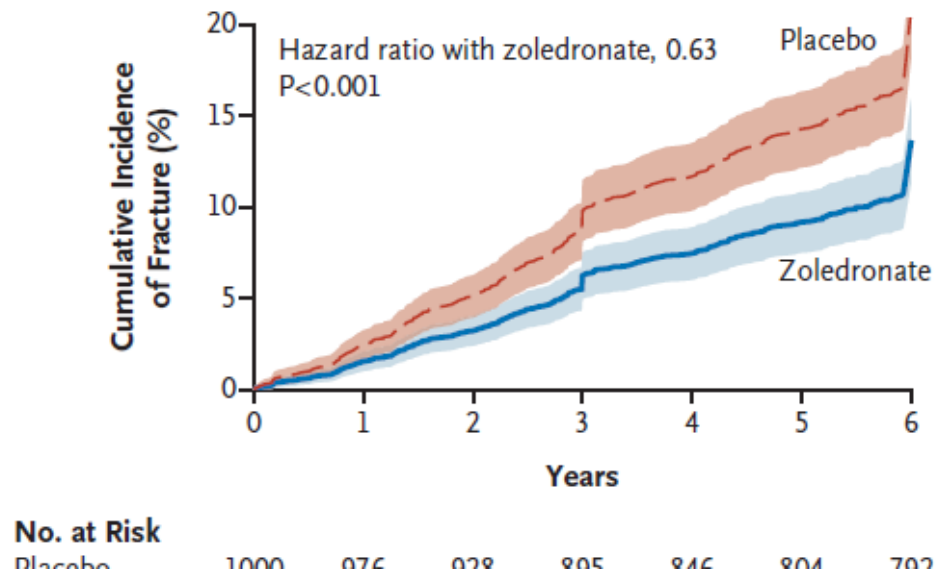
► Document de consens:

- Decisions should be individualized, taking into consideration the long-term efficacy of bisphosphonates and denosumab, their safety, and the fracture risk of the specific patient.
- Discontinuation of bisphosphonates should be considered in all patients who have been treated for more than five years with alendronate or more than three years with risedronate or zoledronic acid.
- In view of the limited evidence, no robust recommendations can be made for ibandronate and denosumab.
- Patients should be re-evaluated 1–3 years after bisphosphonate discontinuation. The decision to resume treatment depends on the presence of new fractures, risk factors and possibly bone mineral density.
- Caution is advised regarding denosumab discontinuation, as there may be a “rebound effect” with regard to fractures.
- Bisphosphonates as well as other anti-osteoporotic treatments, including denosumab, teriparatide, SERMs, MHT and strontium ranelate could be considered after a “drug holiday”.

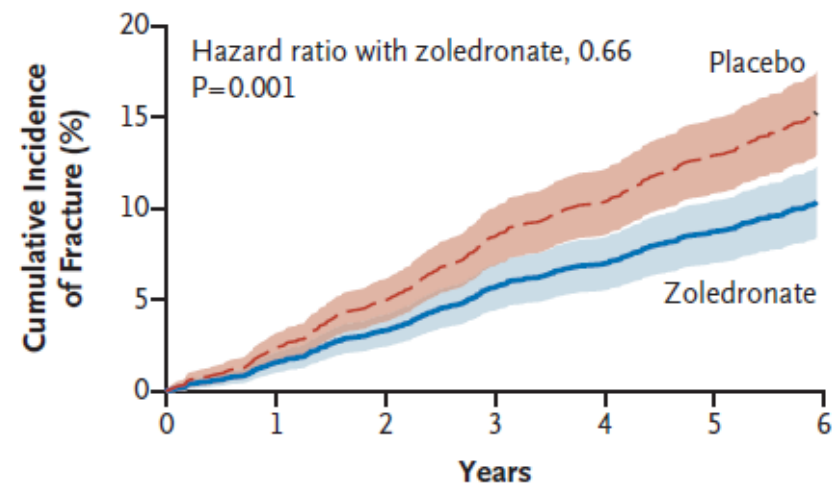
ZOL en osteopènia

- ▶ 2000 ♀ ≥65 anys amb osteopènia (23,8% amb fractura prèvia)
- ▶ 6 anys ZOL 5 mg/18 mesos vs PBO

A First Fragility Fracture



B Nonvertebral Fragility Fracture

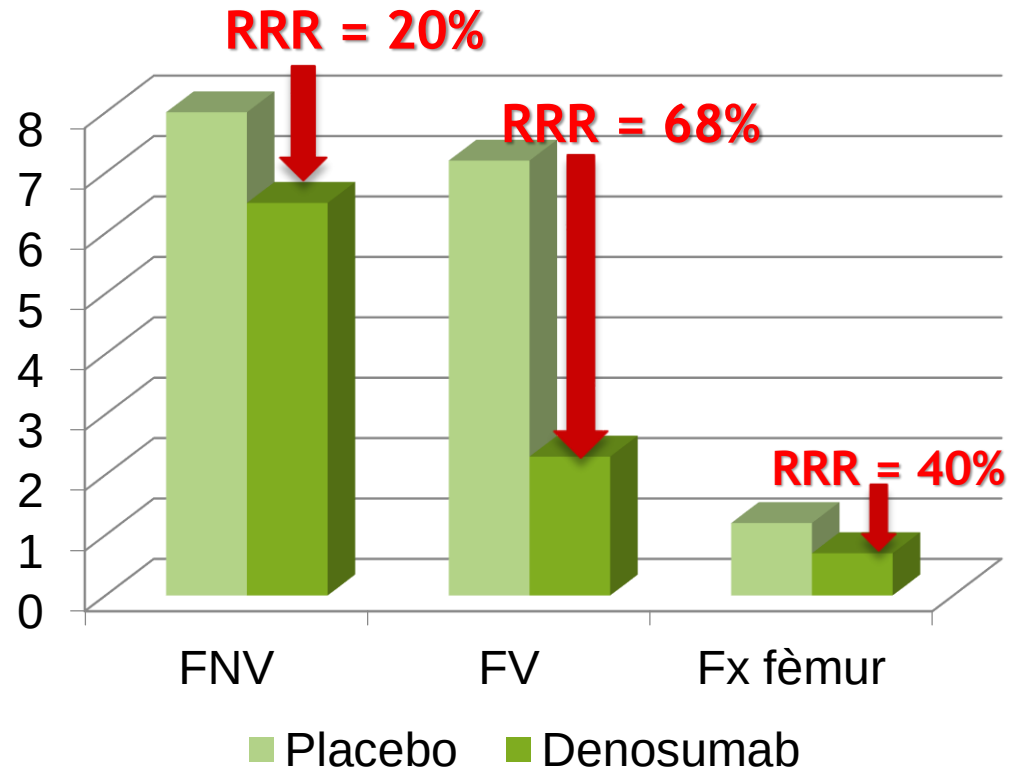


Ranelat estronci i cardiopatia isquèmica

- ▶ Estudi **cas-control** CPRD UK (8% de la població)
 - ▶ 112.445 dones tractament OP (6.487 amb RE)
 - ▶ **Objectius primaris:** primer IAM (n=1.336), hospitalització per IAM (n=1.433) i mort CV (n=3.516)
 - ▶ **Obesitat, tabaquisme i tractament CV** es van associar amb un augment de risc d'esdeveniments cardíacs.
 - ▶ **No relació** entre ús de RE i primer IAM (OR=1,05 [IC 95%; 0,68-1,61]), hospitalització per IAM (OR=0,84 [IC 95%; 0,54-1,30]) o mort CV (OR=0,96 [IC 95%; 0,76-1,21])
- ▶ Modificació **fitxa tècnica** RE:
 - ▶ Indicació: **tractament de l'OP severa amb alt risc de fractura i en la que no es pugui aplicar altra opció terapèutica.** Diagnòstic hospitalari. **NO COMERCIALITZAT.**
 - ▶ Contraïndicat: TEV, immobilització, CI, AVC, arteriopatia o HTA mal controlada (si bon control es recomana valorar cada 6-12 mesos)

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

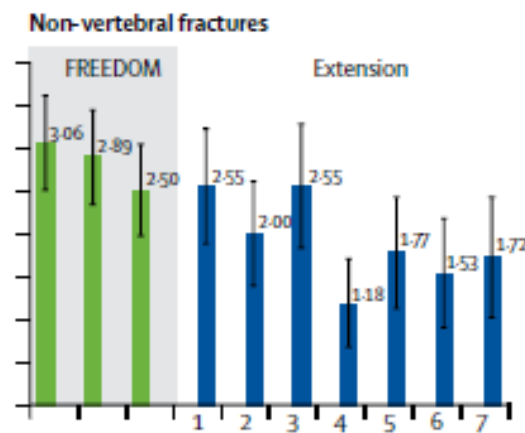
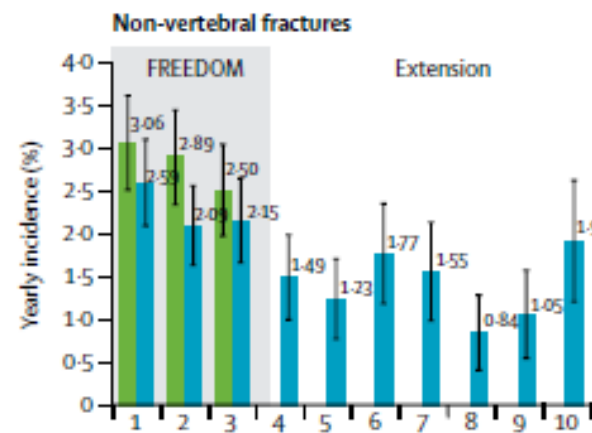
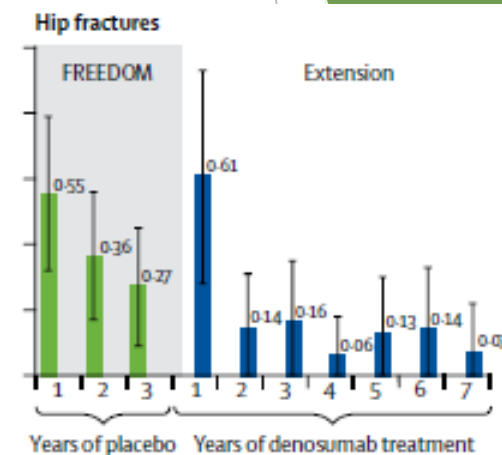
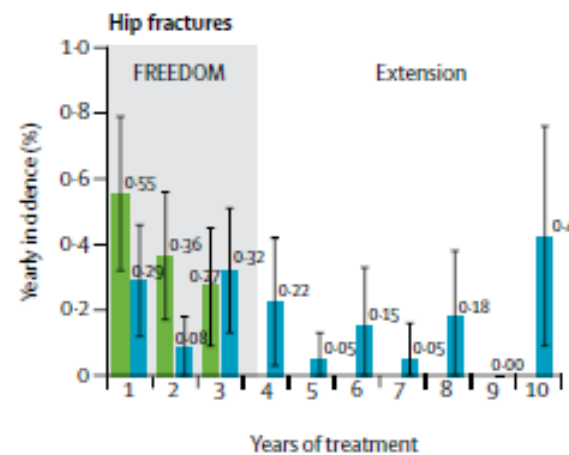
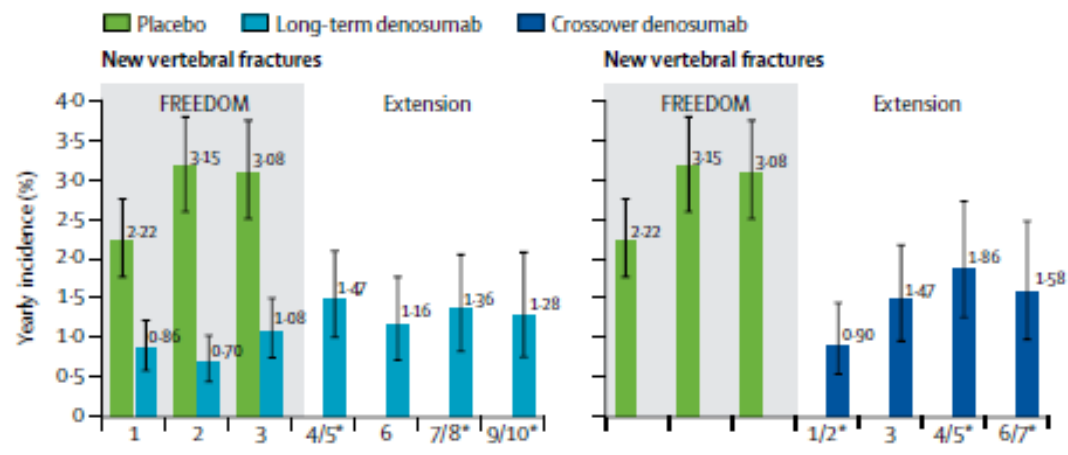
- ▶ 7688 ♀ postmenopàusiques
- ▶ Osteoporosi densitomètrica
- ▶ 23% almenys una fractura



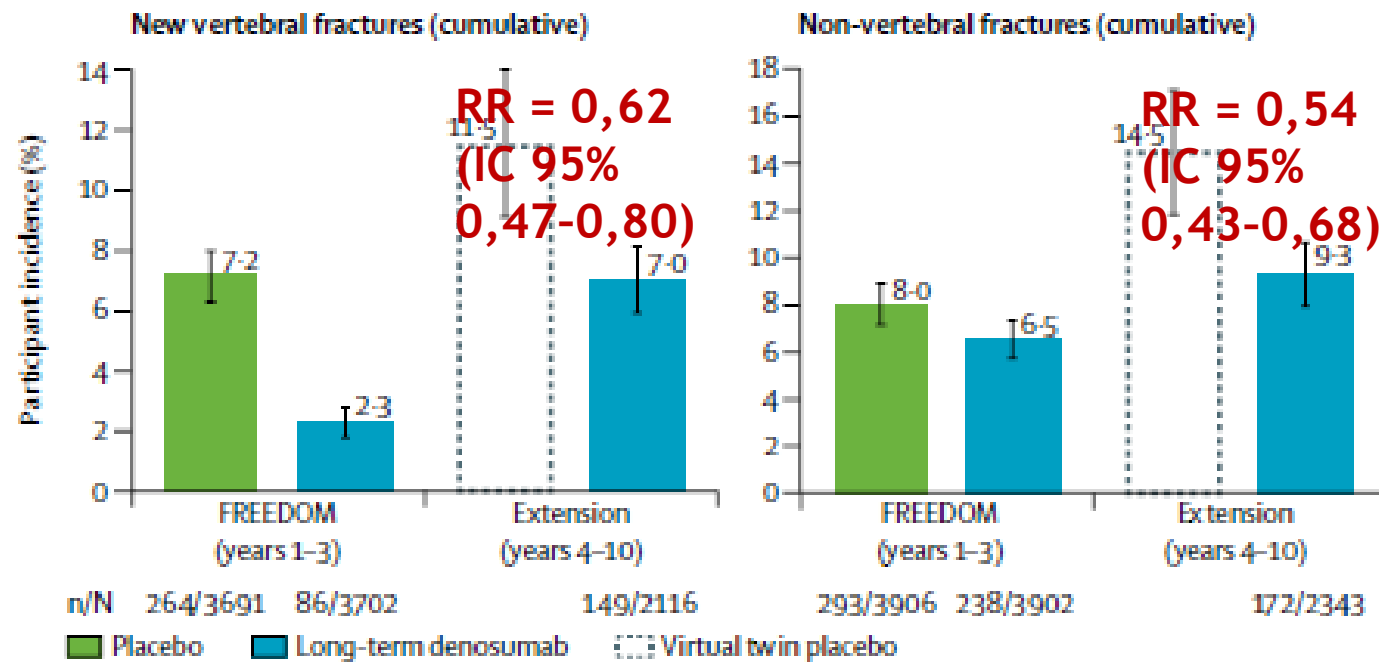
DMAB als 10 anys

FREEDOM		7808 enrolled in FREEDOM study													
		3906 randomly assigned to placebo							3902 randomly assigned to denosumab						
		Placebo			Combined denosumab groups										
		Year 1	Year 2	Year 3	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10	
3206 complete		Number of participants													
2880 eligible for extension		3883	3687	3454	6085	5787	5452	4099	3890	3582	3261	1743	1585	1451	
Extension		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
		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

DMAB als 10 anys



DMAB als 10 anys



DMAB en l'home

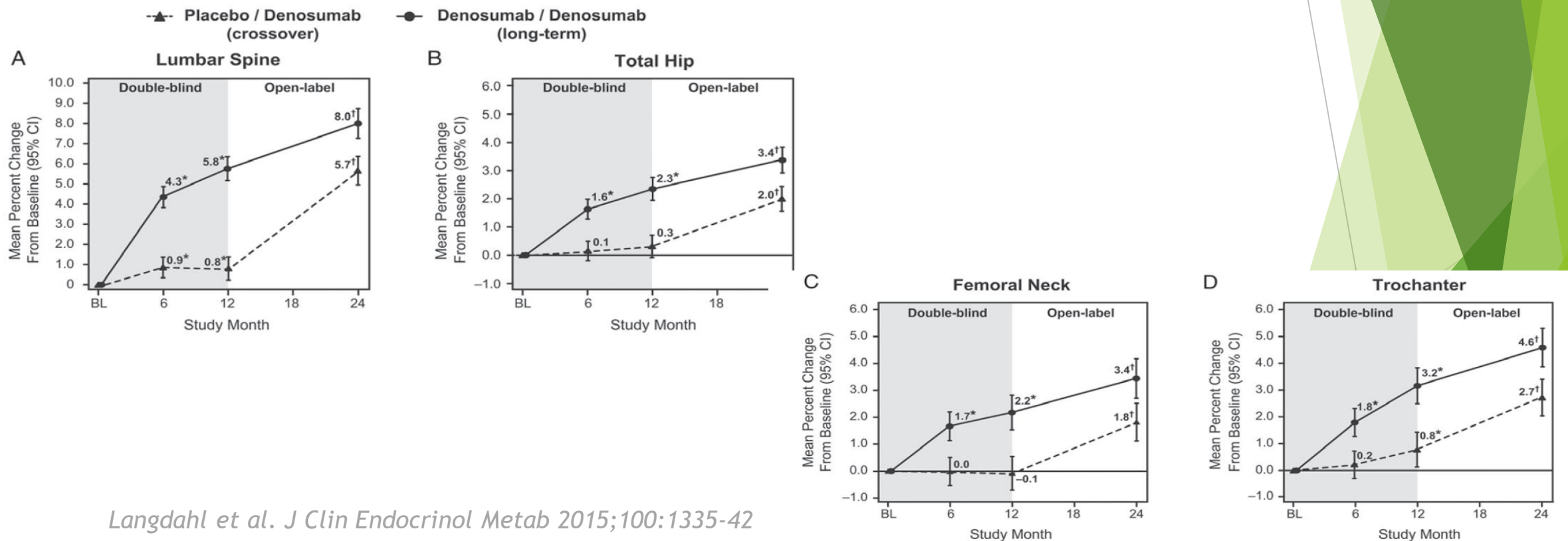
► Indicació en OP en l'home. Estudi ADAMO (n=228)

► 1er any DMAB/PBO



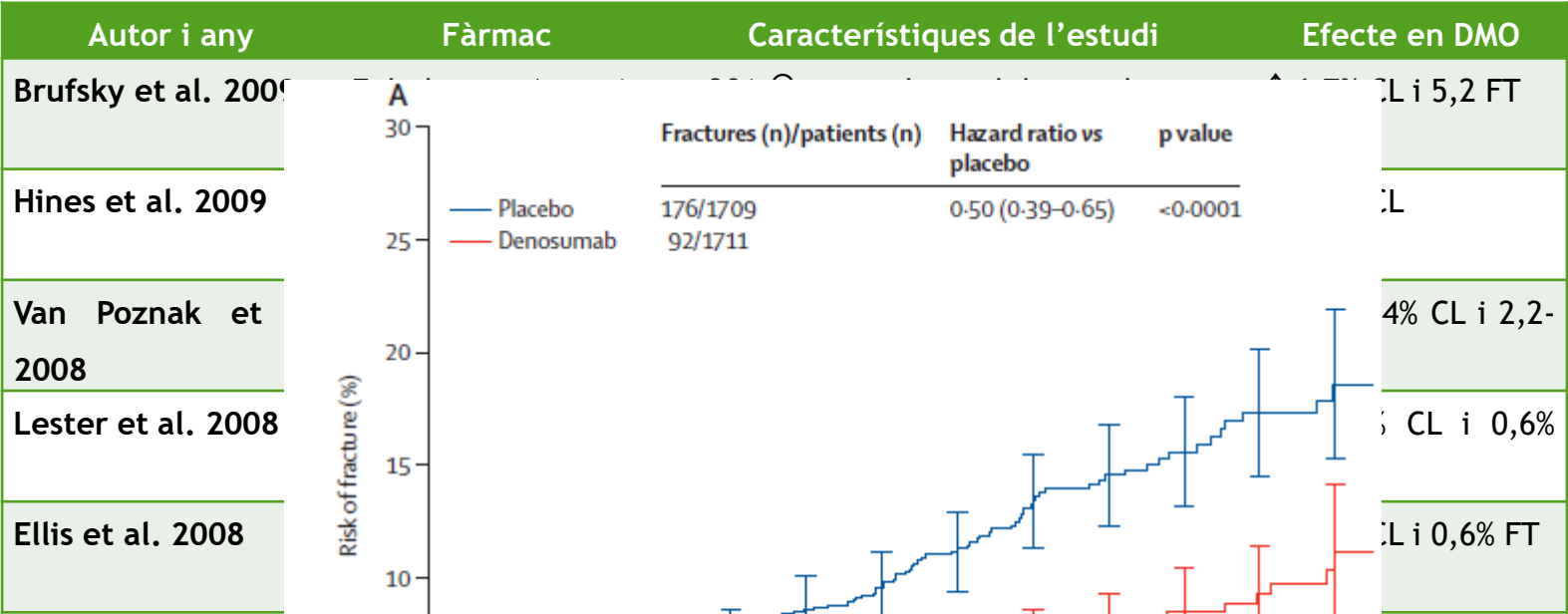
2on any DMAB

► Guany DMO:



Langdahl et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1335-42

DMAB en pacient amb inh aromatasa



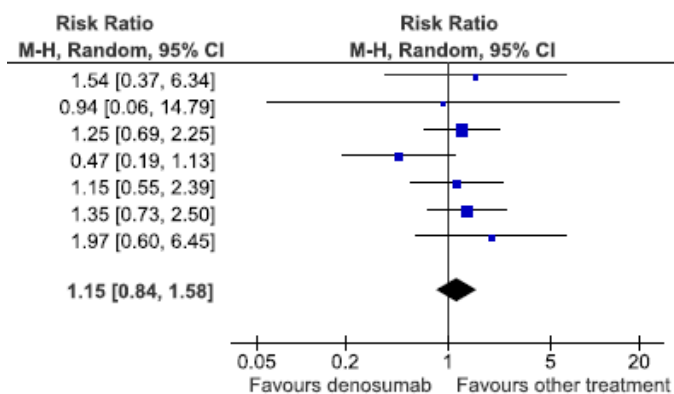
DMAB en OP per GC

- ▶ 24 mesos, estudi no-inferioritat DMAB vs RIS en pacients tractats amb GC
- ▶ 505 pacients que mantenen GC i 290 que inicien GC
- ▶ Objectiu primari: canvi DMO als 12 mesos
 - ▶ 4,4% vs 2,3% en grup GC previs
 - ▶ 3,8% vs 0,8% en grup GC inicien
- ▶ Seguretat:
 - ▶ No DS
 - ▶ No major risc d'infeccions greus

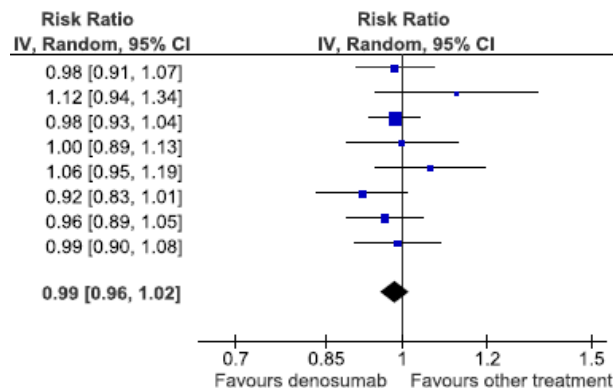
DMAB vs BF

► MA 9 estudis (n=4.890 ♀) DMAB vs BF.

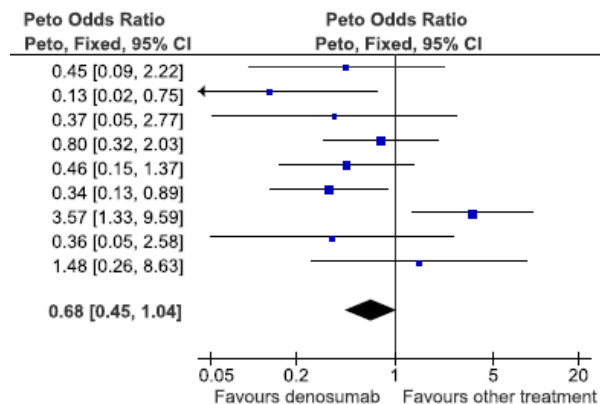
► Eficàcia anti-fractura:



Efectes adversos:



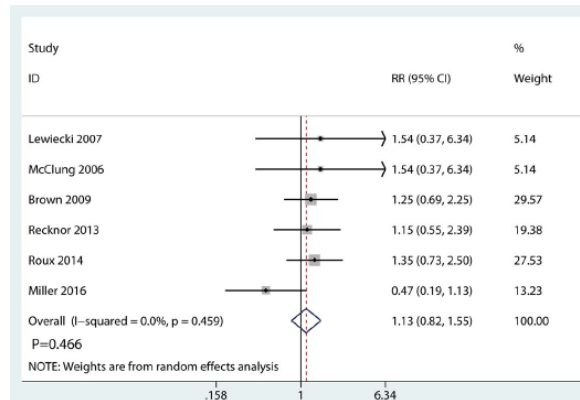
► Retirada per EA:



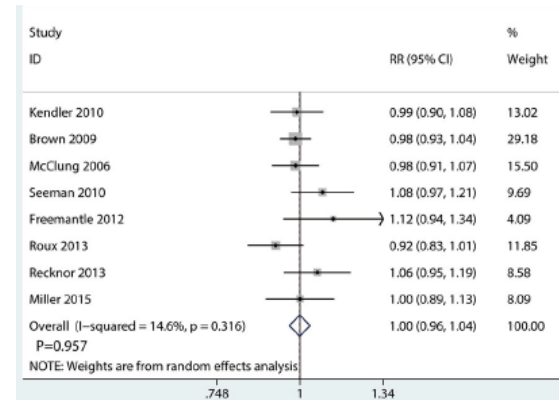
DMAB vs BF

► MA 11 estudis (n=5.446 ♀) DMAB vs BF.

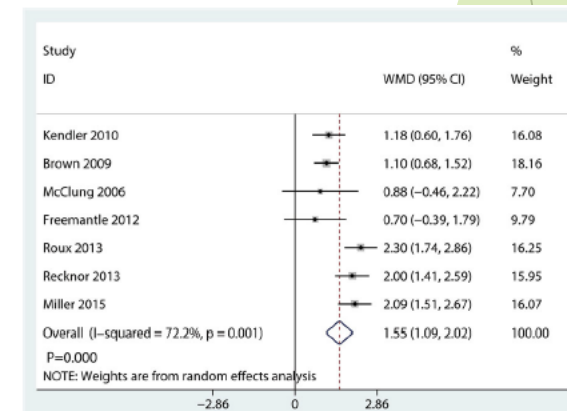
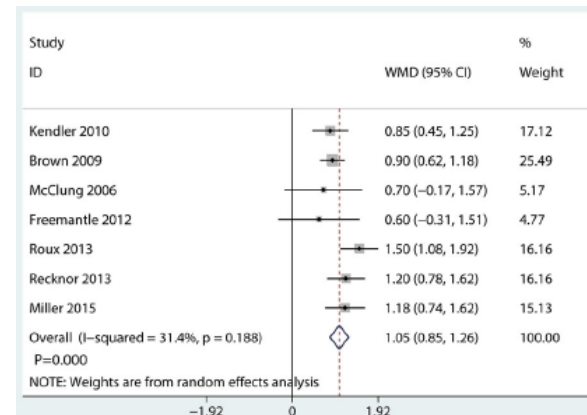
► Eficàcia anti-fractura:



Efectes adversos:



► Canvis DMO TH i LS:



Denosumab i seguretat

- ▶ **Extensió als 10 anys:**
 - ▶ La incidència d'EA seriosos, infeccions i càncer $\approx$ a l'observada en FREEDOM
 - ▶ 13 ONM (7 LT i 6 *cross-over*) i 2 FAF (1 LT i 1 *cross-over*)
- ▶ Dades **post-màrqueting** fins maig 2014, exposició estimada **>1,9 M pacients/any**
 - ▶ 5 casos de **FAF**: tots exposats prèviament a BF. En 2 curació i 3 no hi ha dades
 - ▶ 47 casos d'**ONM**:
 - ▶ Presentaven com a mínim 1 FR: GC, QTR, ús previ BF, edat avançada, procediment dental invasiu.
 - ▶ 1/3 curació, 1/3 en curs y la resta desconegut
 - ▶ 8 casos **hipocalcèmia** simptomàtica:
 - ▶ 7/8 presentaven IRC avançada
 - ▶ Als 30 primers dies.

Bone et al. ASBMR 2015

Geller et al. J Bone Miner Res 2014; 29 (Suppl 1):S113; FR0388

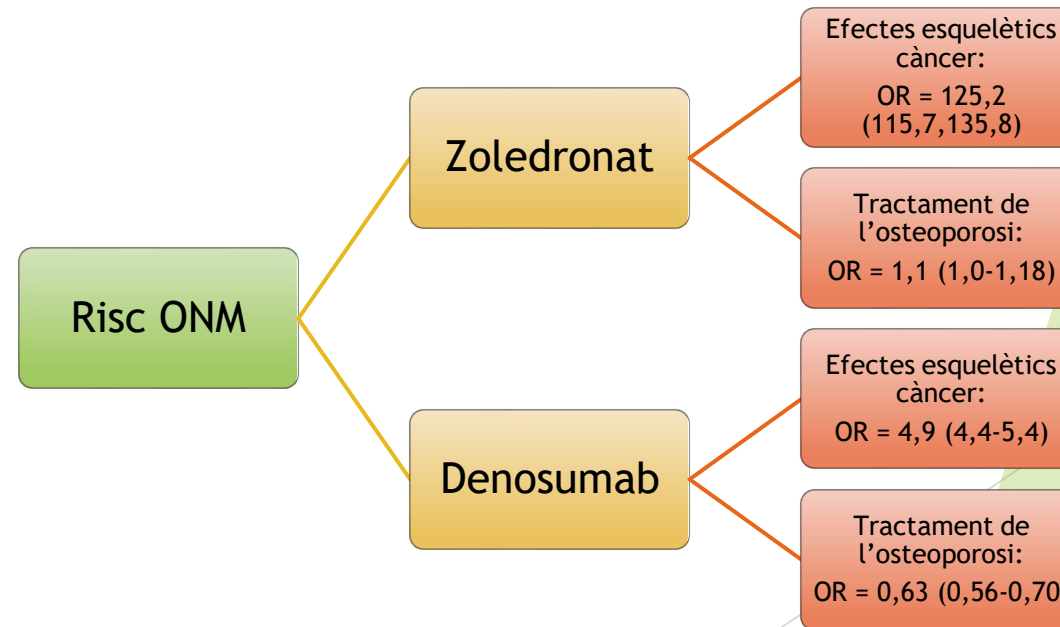
Denosumab i seguretat

► Anàlisi del registre FDA 2010-2014 ONM:

Fàrmacs i risc ONJ

Fàrmac	OR	IC 95%	p
Pamidronat	498,9	475,2-523,8	<0,0001
Zoledronat	171,7	166,1-177,6	<0,0001
Alendronate	63,6	61,6-65,7	<0,0001
Clodronat	33,0	22,8-47,7	<0,0001
Risedronat	16,6	15,4-17,8	<0,0001
Ibandronat	16,3	15,1-17,6	<0,0001
Denosumab	13,8	13,0-14,7	<0,0001

Risc d'ONM segons l'ús del fàrmac



Discontinuació de DMAB

► Antiresortiu reversible

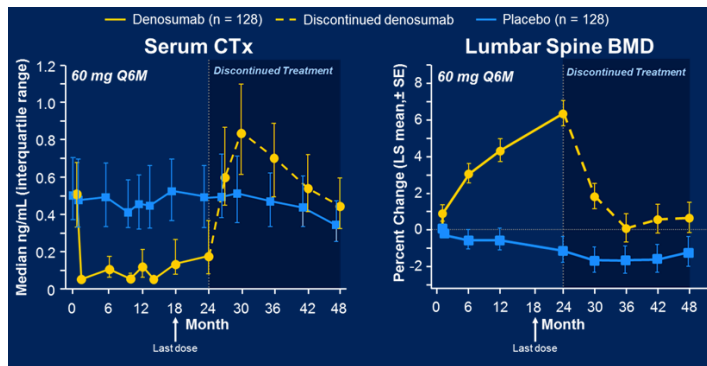


Table 2 BMD measured by DXA (media ± D.S.) in 38 patients at the end of FREEDOM/extension study and after 17 months of denosumab discontinuation

	End of treatment	Follow-up	Change %	P
L1-L4				
BMD (g/cm ²)	1.005 ± 0.108	0.923 ± 0.090	- 8.1 ± 4.1	< 0.01
T-score	- 1.5 ± 0.9	- 2.1 ± 0.7		< 0.01
Z-score	0.3 ± 1.0	- 0.3 ± 0.8		< 0.01
FN				
BMD (g/cm ²)	0.820 ± 0.081	0.770 ± 0.083	- 6.0 ± 4.7	< 0.01
T-score	- 1.3 ± 0.7	- 1.7 ± 0.7		< 0.01
Z-score	0.6 ± 0.7	0.2 ± 0.8		< 0.01
TH				
BMD (g/cm ²)	0.866 ± 0.08	0.794 ± 0.091	- 8.4 ± 4.6	< 0.01
T-score	- 1.1 ± 0.7	- 1.7 ± 0.8		< 0.01
Z-score	0.7 ± 0.7	0.1 ± 0.8		< 0.01

► La discontinuació s'associa major risc de FV múltiples.

- N= 24 dones
- 112 FV
- La majoria de FV ocorren 8-16 mesos després discontinuació

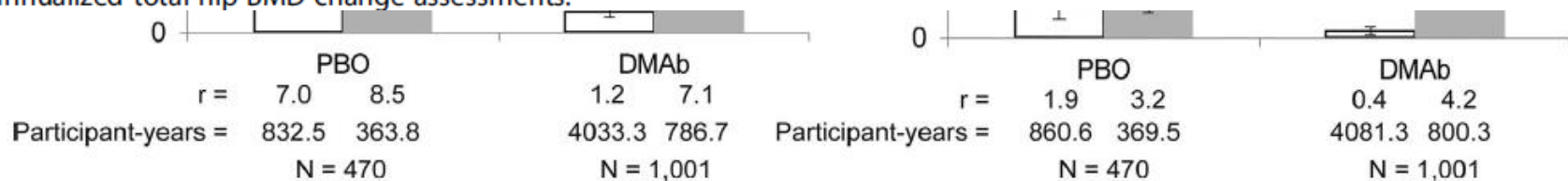
FV múltiples

- Pacients FREEDOM que discontinuen DMAB i hi ha seguiment

Significant covariates	1471 Participants included ^a	772 participants included ^b
	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Prior VFX ^c (yes versus no)	3.9 (2.1–7.2)	3.6 (1.8–7.1)
Off-treatment duration (per year)	1.6 (1.3–1.9)	1.4 (1.1–1.7)
Off-treatment annualized total hip BMD loss ^d (per 1%)	Not included	1.2 (1.1–1.3)

^a1471 participants included 470 participants who discontinued placebo and 1001 participants who discontinued denosumab.

^b772 participants included 307 participants who discontinued placebo and 465 participants who discontinued denosumab, and had available off-treatment annualized total hip BMD change assessments.



Discontinuació de DMAB

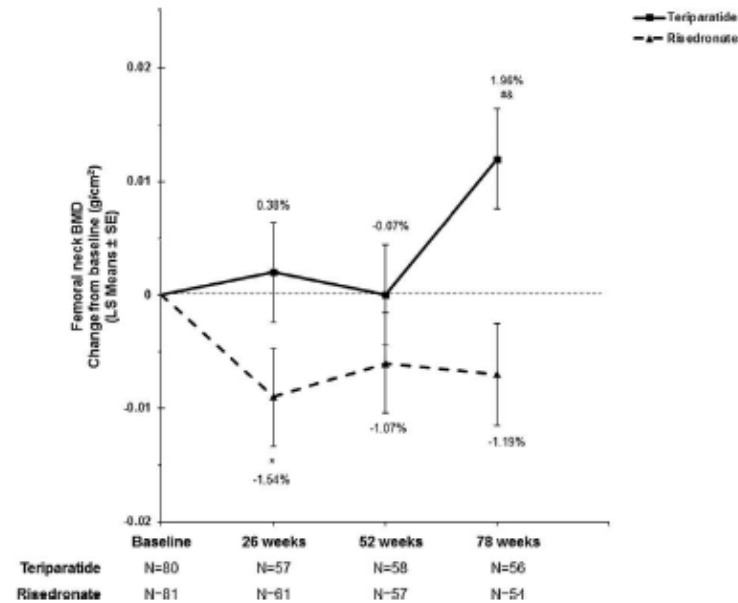
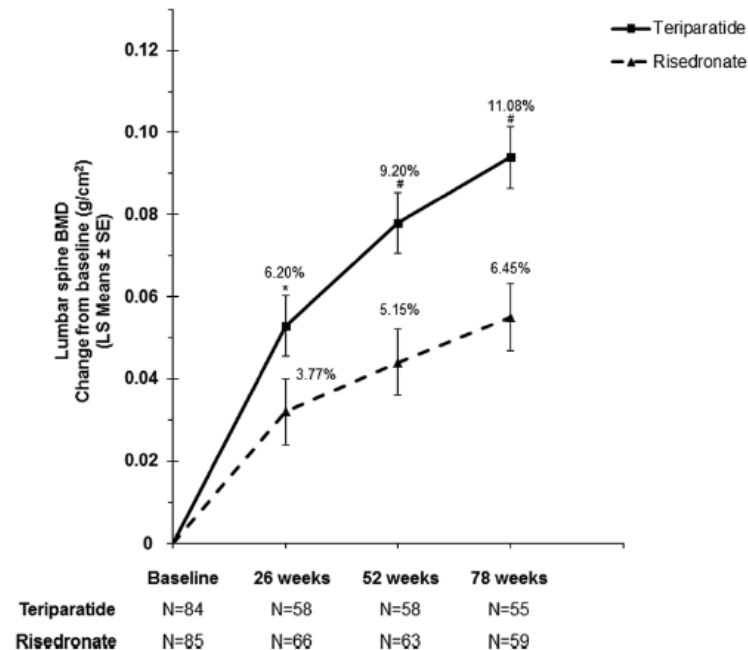


Based on available data, a reevaluation should be performed after 5 years of denosumab treatment. Patients considered at high fracture risk should either continue denosumab therapy for up to 10 years or be switched to an alternative treatment. For patients at low risk, a decision to discontinue denosumab could be made after 5 years, but bisphosphonate therapy should be considered to reduce or prevent the rebound increase in bone turnover.

Based on current data, denosumab should not be stopped without considering alternative treatment in order to prevent rapid BMD loss and a potential rebound in vertebral fracture risk.

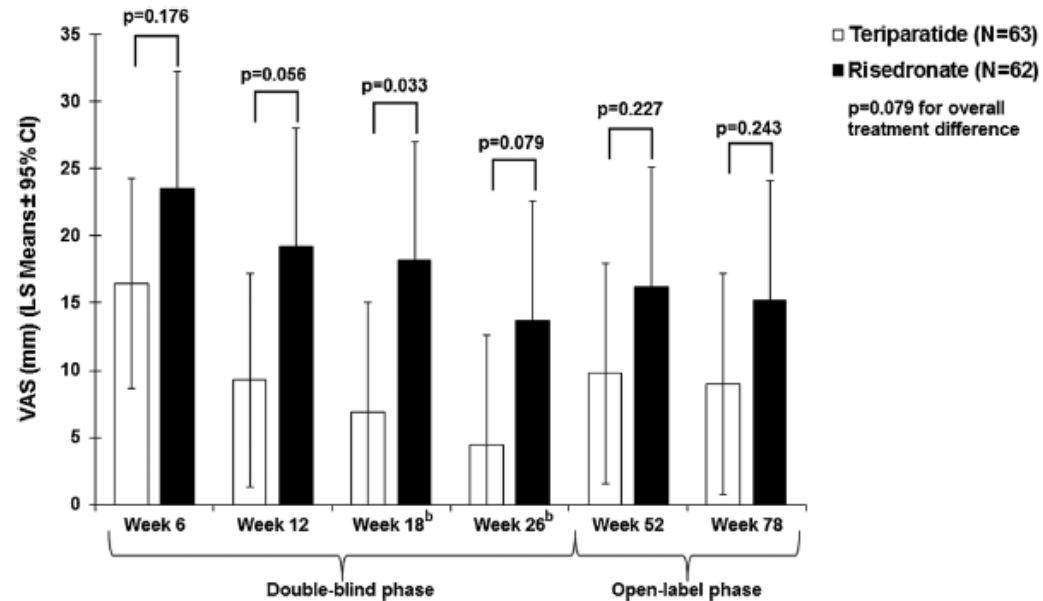
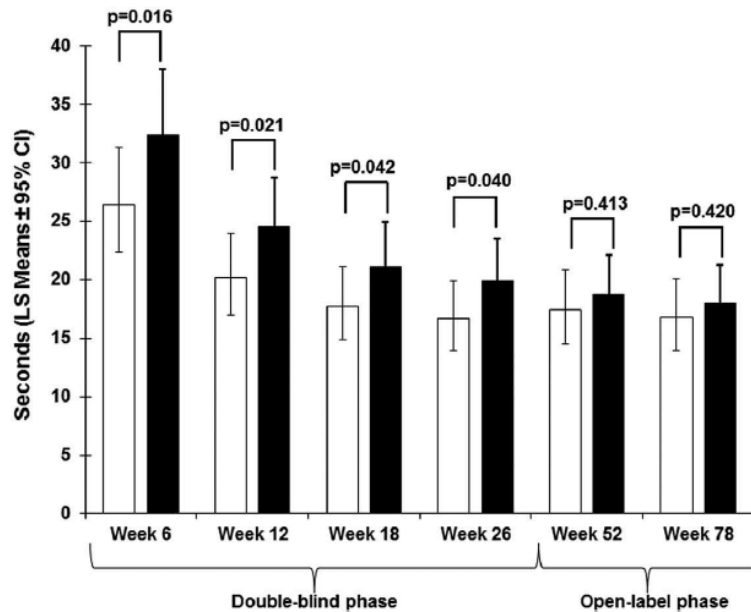
TPTD vs RIS post FF pertrocanterica

- ▶ ACA TPTD vs RIS setmanal en les 2 setmanes post-cirurgia FF durant 78 setmanes.
- ▶ Objectiu primari: canvi DMO CL. Secundaris canvi DMO CF, dolor, qualitat de vida



TPTD vs RIS post FF pertrocanterica

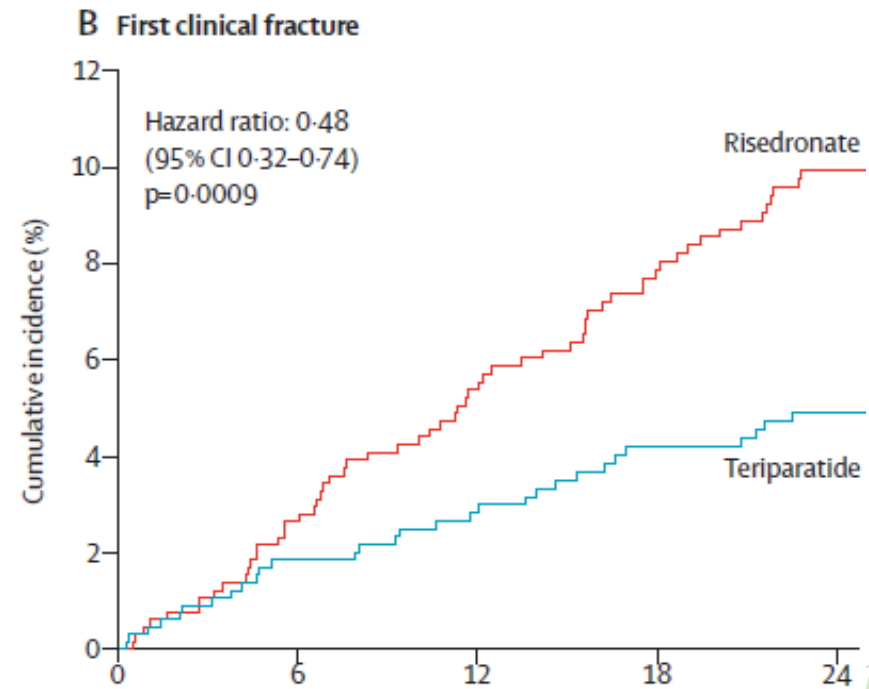
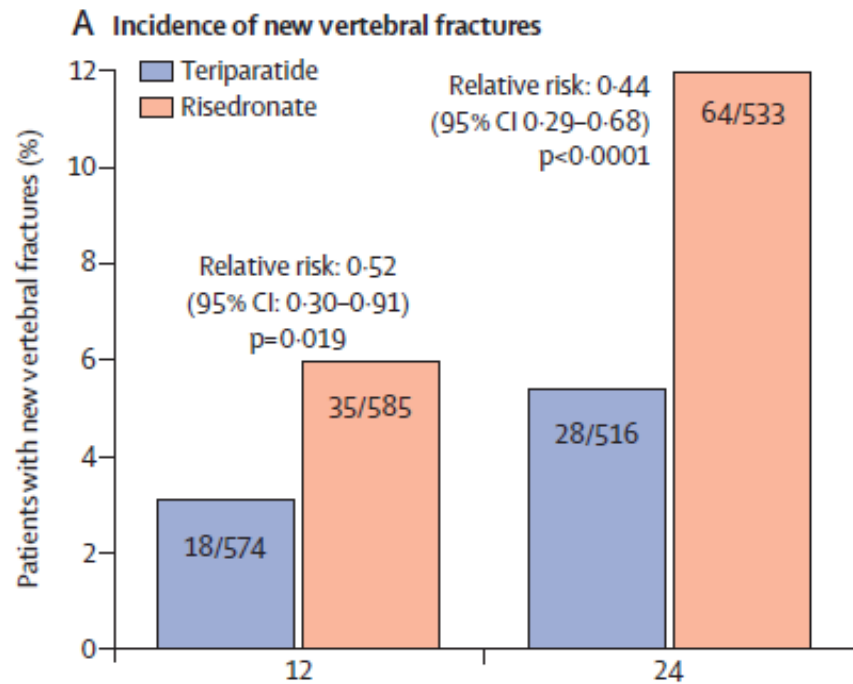
- ▶ ACA TPTD vs RIS setmanal en les 2 setmanes post-cirurgia FF durant 78 setmanes.
- ▶ Objectiu primari: canvi DMO CL. Secundaris canvi DMO CF, dolor, qualitat de vida



TPTD vs RIS: VERO trial

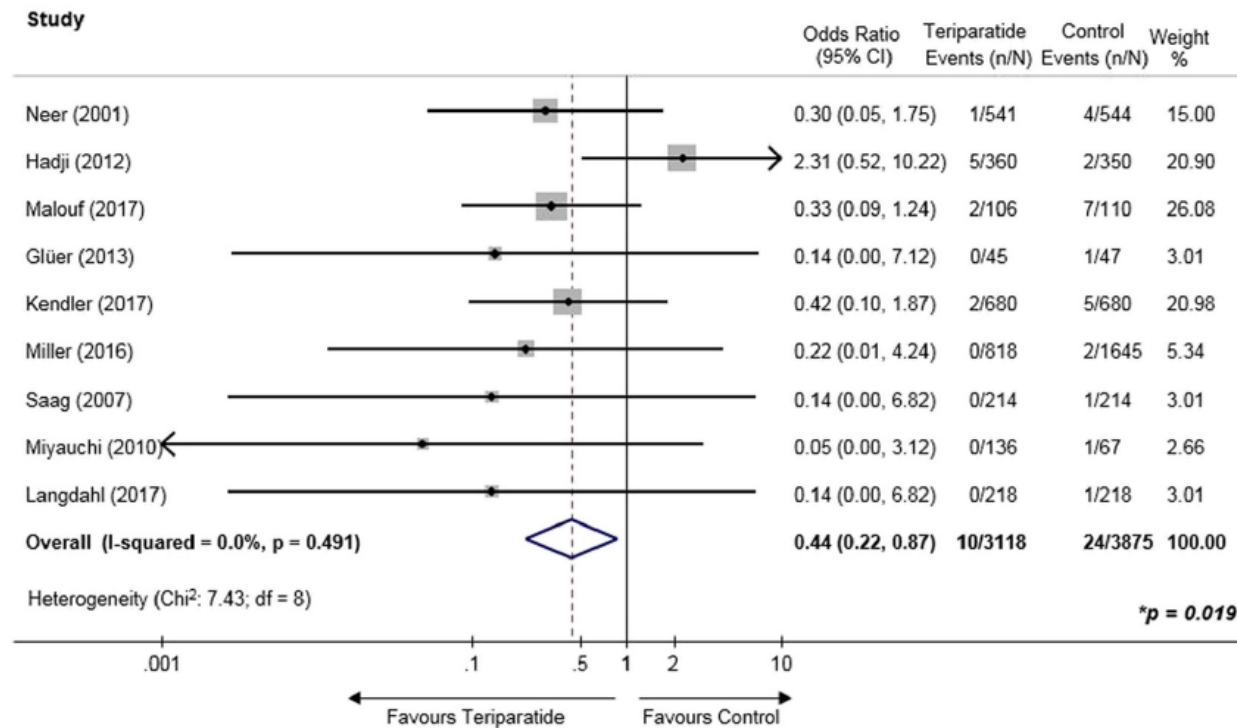
- ▶ ACA VERO. TPTD vs RIS setmanal durant 2 anys
- ▶ N= 1360 pacients amb almenys 2 FV moderades o 1 severa i baixa DMO
- ▶ End-point primari: noves FV morfomètriques; secundari: noves fractures clíniques
- ▶ Edat mitja: 72,1 anys
- ▶ Mitja FV prevalents 2,7 (2,1)
- ▶ 36,5% FV clínica recent
- ▶ 42,8% FNV prèvia
- ▶ 43,2% no tractament previ, 39,3% BF prèviament

TPTD vs RIS: VERO trial



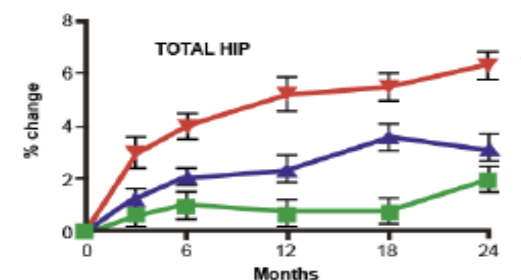
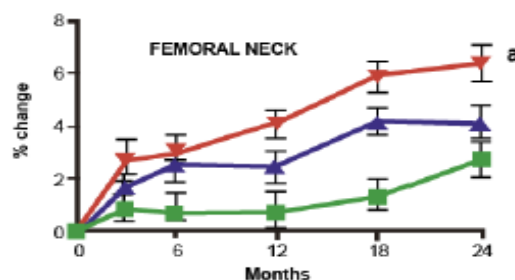
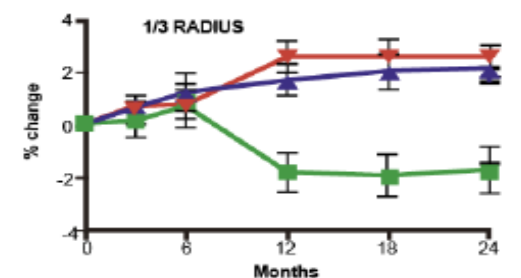
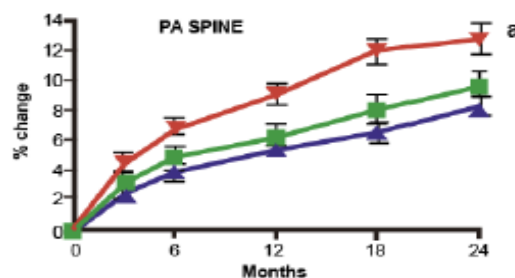
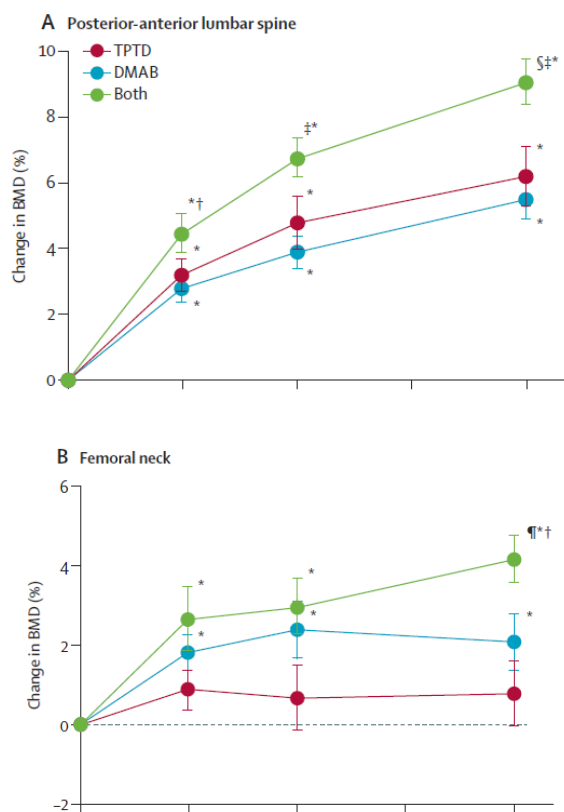
MA TPTD i risc fractura femoral

- 23 estudis (19 amb fàrmac control)



Estudi DATA: DMAB i TPTD

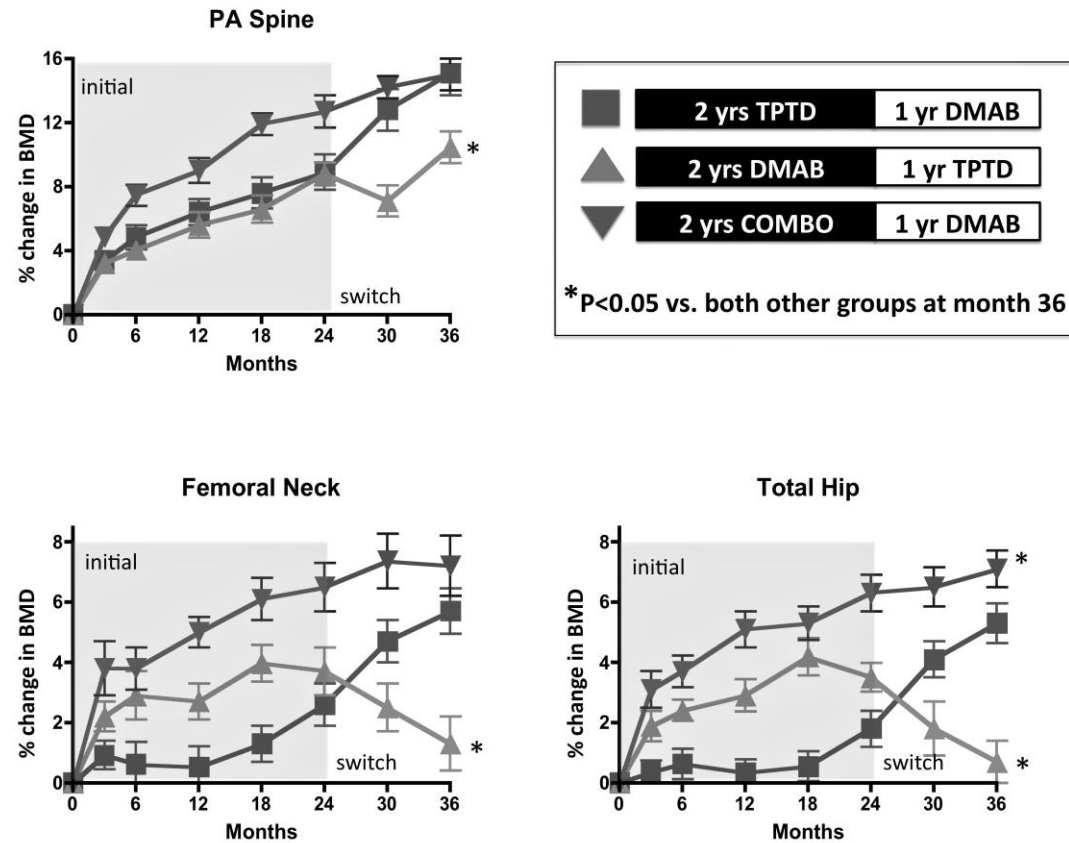
- N= 94 pacients s'aleatoritzen a TPTD, DMAB o TPTD+DMAB
- Objectiu: canvis DMO als 12 mesos i 24 mesos; Switch i canvi 36 mesos



*p<0.05 vs. Teriparatide and Denosumab
 †p<0.001 vs. Combination and Denosumab
 ‡p=0.005 vs. Teriparatide

■ Teriparatide
 ■ Denosumab
 ■ Both

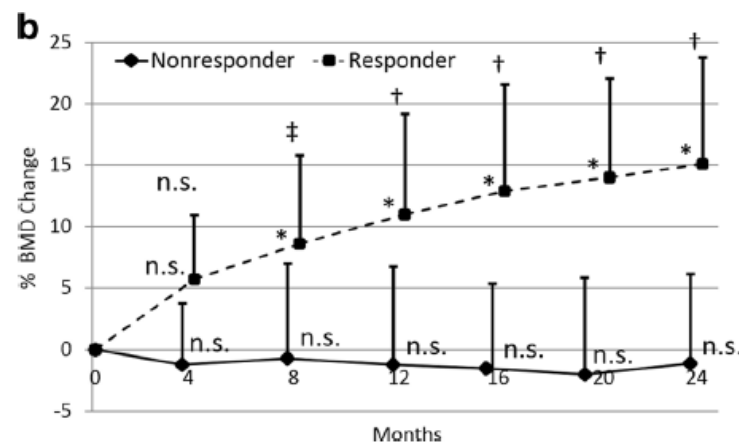
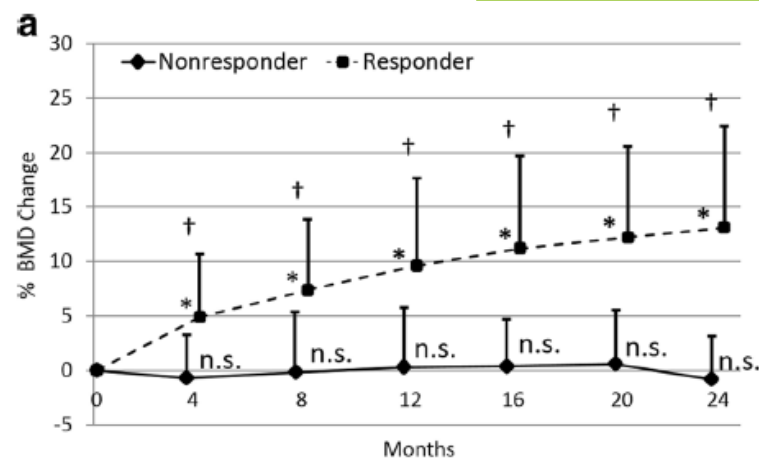
Estudi DATA 36 mesos: DMAB i TPTD



No respondedors a TPTD

- ▶ 354 pacients en tractament TPTD 24 mesos¹.
- ▶ Responedors: $\uparrow \geq 3\%$ DMO CL; no responedors $< 3\%$

▶ Canvis DMO a nivell lumbar i fèmur:



FACTORS ASSOCIATS A NO-RESPOSTA:

- 1) Ús previ de BF
- 2) Nivells MRO basals baixos
- 3) Baix increment MRO a l'inici TPTD

¹ Niimi. Osteoporos Int 2016;27:2845-53

Abaloparatida fase 3

- ▶ Es
- ▶ N
- ▶ Cl



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicines Human regulatory ▼ Veterinary regulatory ▼ Committees ▼ News & events ▼ Partners & network

Table 2. Fract

Primary End I
New vertebra fracture
Secondary En
Nonvertebral fracture
Exploratory E
Major osteop fracture
Clinical fractu

Eladynos

Share

abaloparatide

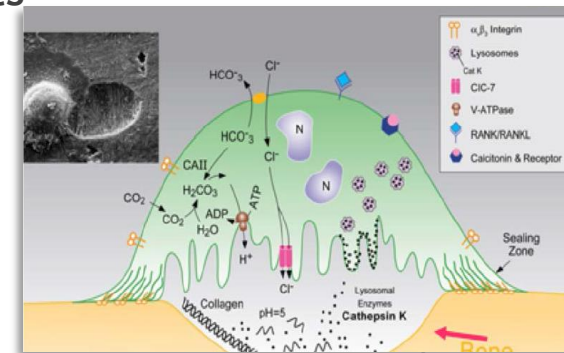
Opinion

On 22 March 2018, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a negative opinion, recommending the refusal of the marketing authorisation for the medicinal product Eladynos, intended for the treatment of osteoporosis (a disease that makes bones fragile). The company that applied for authorisation is Radius International Ltd.

The company requested a re-examination of the initial opinion. After considering the grounds for this request, the CHMP re-examined the opinion, and confirmed the refusal of the marketing authorisation on 26 July 2018.

Nous fàrmacs: odanacatib

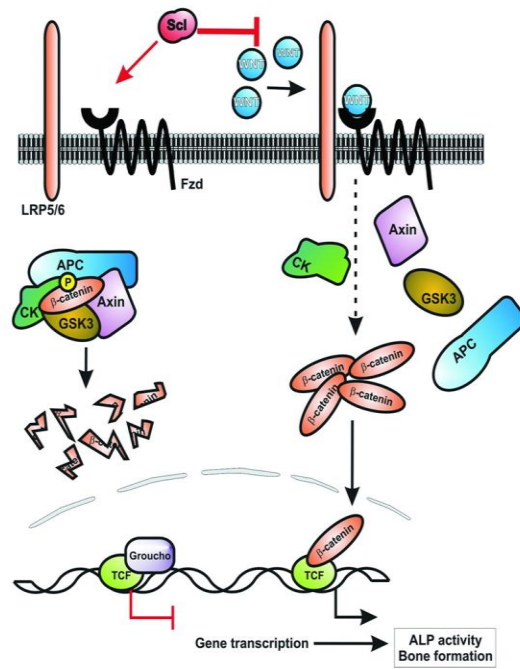
- ▶ Odanacatib és un inhibidor selectiu i reversible de la catepsina K dels OC, antiresortiu.
- ▶ Estudi **LOFT**: n=16.713 ♀ postmenopàusiques, edat mitja 72,8±5,3 anys i 46,5% amb FV prèvia. Seguiment 5 anys
 - ▶ Eficàcia en prevenció FV morfològica (RRR=54%, p<0,001), FV clínica (RRR=72%, p<0,001), FNV (RRR=23%, p<0,001) i FM (RRR=47%, p<0,001)
 - ▶ Segurerat: morfea (12 vs 3), FAF (5 vs 5), esdeveniments CV majors (215 vs 194; RR=1,13; IC95% [0,95-1,35]), AVC (109 vs 86; RR=1,28; IC95% [0,97-1,70])
- ▶ Publicat el disseny de l'estudi¹; no publicats resultats
- ▶ MA estudis fase 2 (n=763)²:
 - ▶ Augment significatiu DMO a nivell CL i CF
 - ▶ NO diferències en EA, ni EA cutanis



¹ Bone et al. *Osteoporos Int* 2015;26:699-712

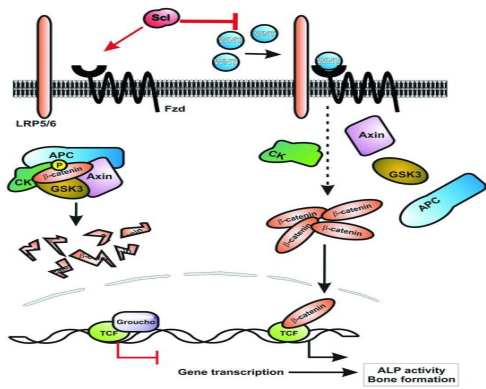
² Feng et al. *J Bone Miner Metab* 2015;33:448-454

Esclerostina



- L'**esclerostina** és una glicoproteïna secretada per l'osteòcit.
- Inhibeix l'activitat de l'osteoblast mitjançant la via Wnt-Bcatenina.
- **Romsozumab** i **blosozumab** són Ac monoclonals enfront l'esclerostina.
- Augmenten la formació, anabòlics.

Romosozumab



- Ac monoclonal antiesclerostina
- L'**esclerostina** inhibeix l'osteoblast.
- És un **osteoformador**.
- Desenvolupament fase 3:

FRAME:

1 any Romo / PBO
1 any DMAB

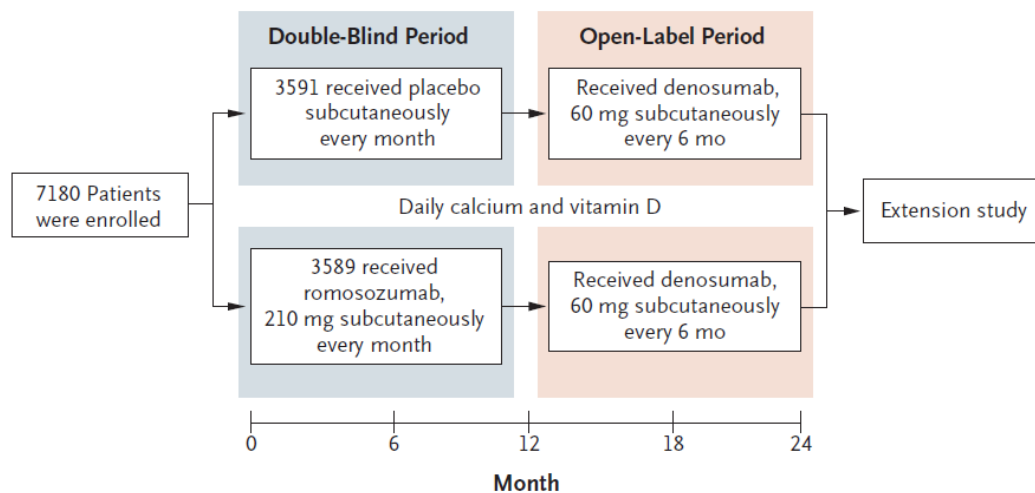
ARCH:

1 any Romo / ALE
1 any ALE

STRUCTURE:

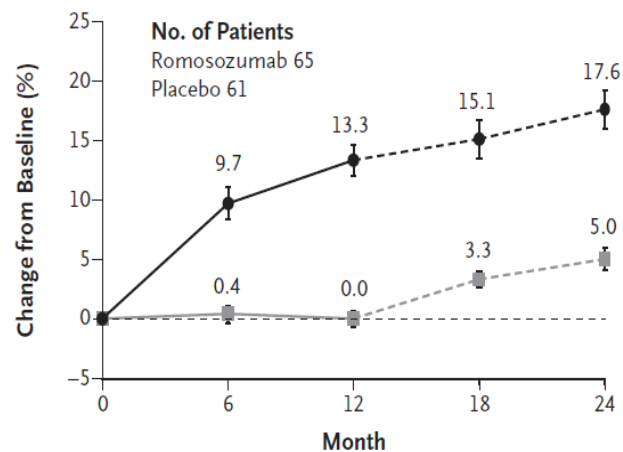
1 any Romo / TPTD

Romosozumab: FRAME

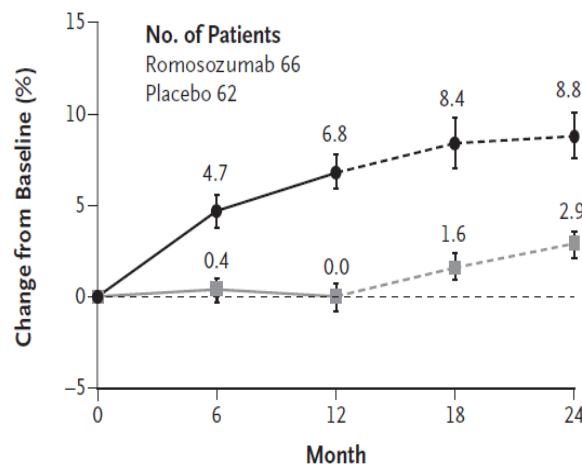


CI: ♀ postmenopàusiques amb
Tsc entre -2,5 i -3,5. 18% amb FV
i 21% FNV prèvies

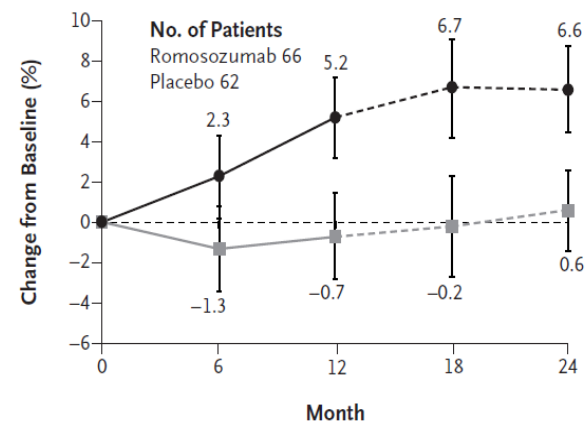
A Change in Bone Mineral Density at Lumbar Spine



B Change in Bone Mineral Density at Total Hip

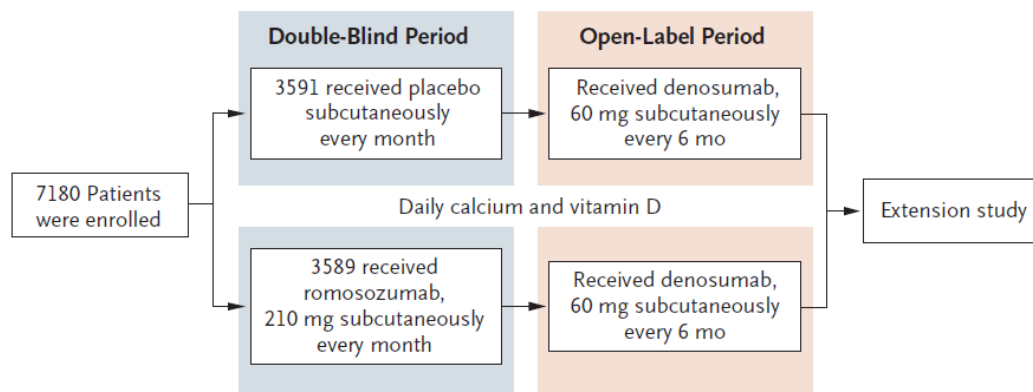


C Change in Bone Mineral Density at Femoral Neck



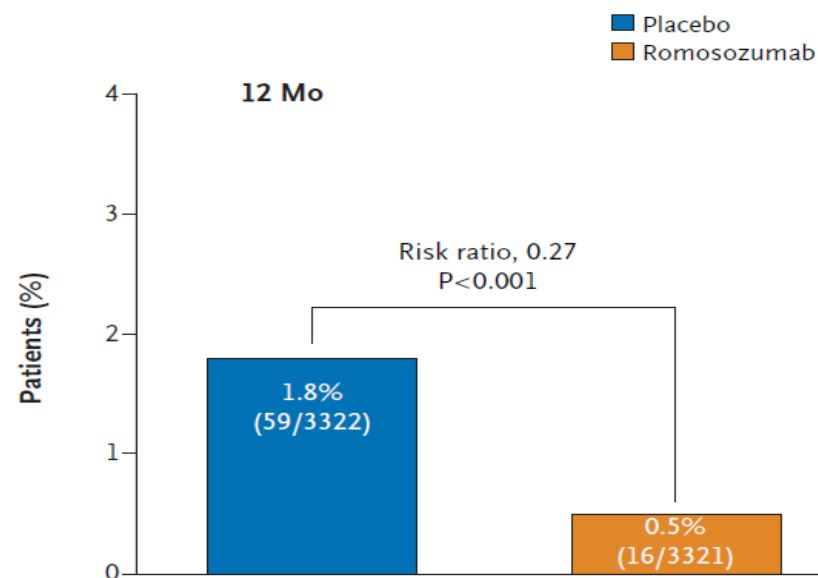
— Placebo - - - Placebo → Denosumab — Romosozumab - - - Romosozumab → Denosumab

Romosozumab: FRAME

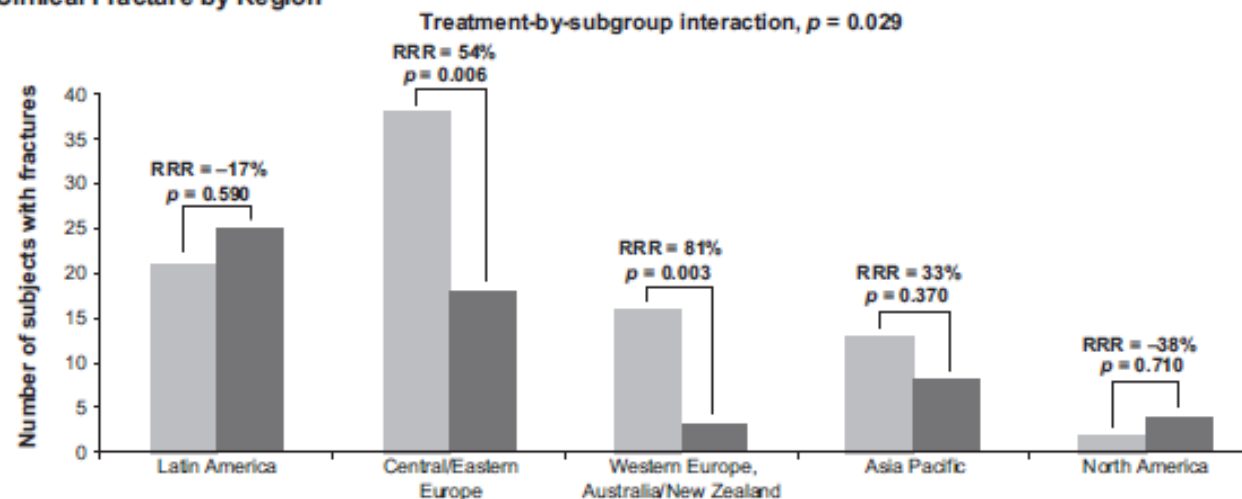


CI: ♀ postmenopàusiques amb Tsc entre -2,5 i -3,5. 18% amb FV i 21% FNV prèvies

A Incidence of New Vertebral Fracture



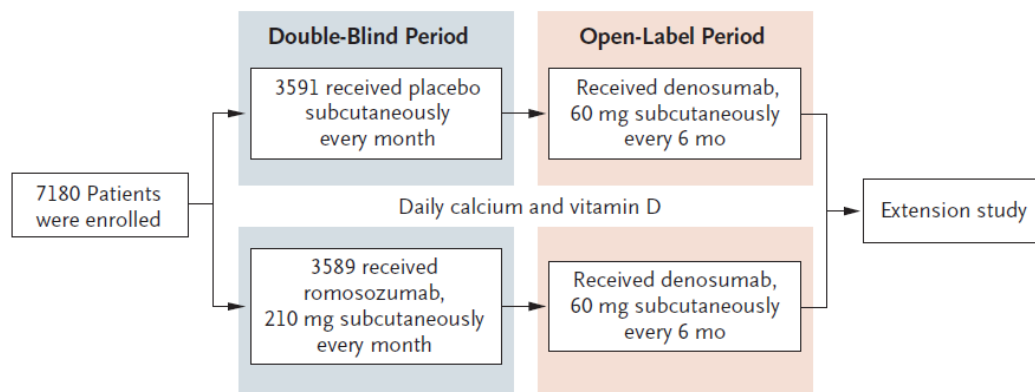
B. Clinical Fracture by Region



Cosman. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43

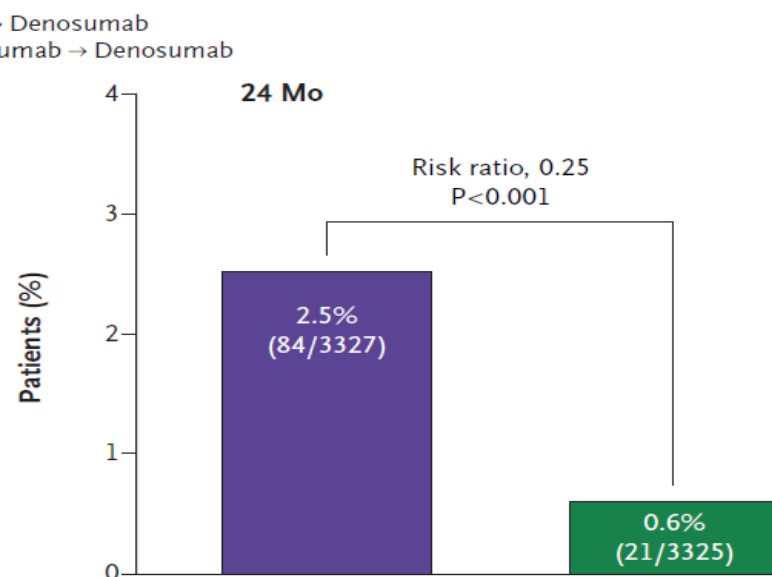
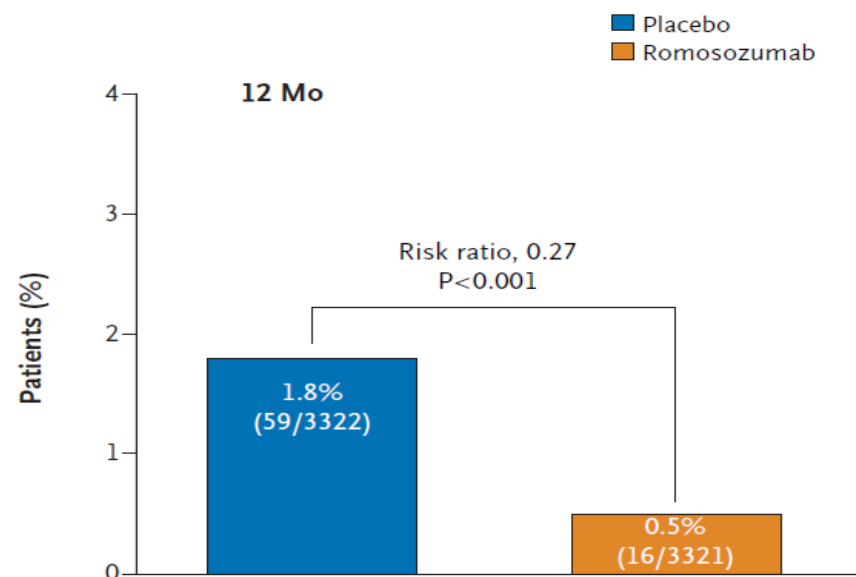
Cosman. *JBMR* 2018;33:1407-16

Romosozumab: FRAME



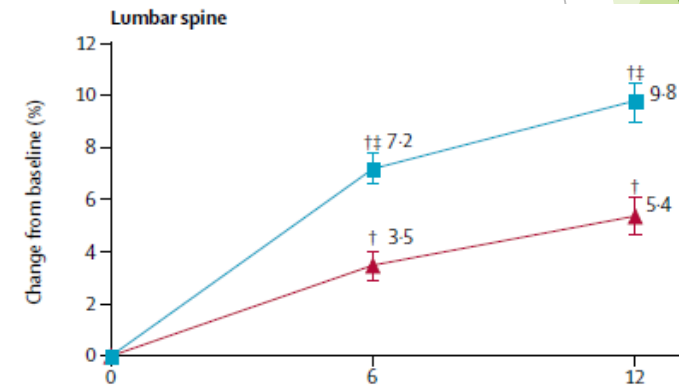
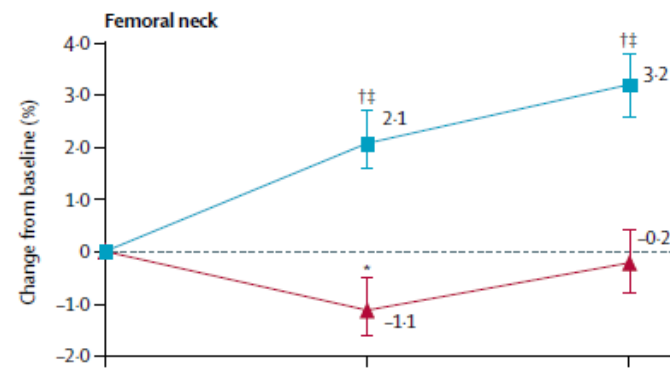
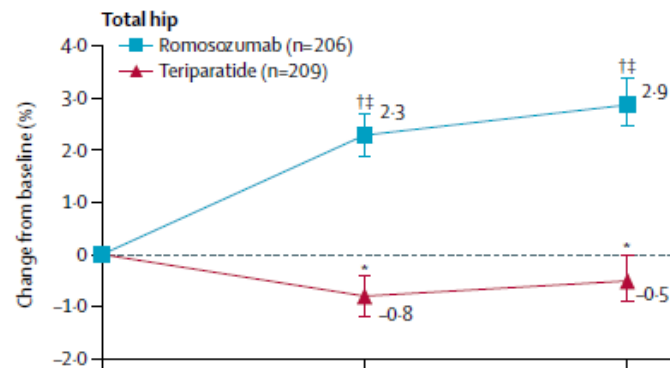
CI: ♀ postmenopàusiques amb
Tsc entre -2,5 i -3,5. 18% amb FV
i 21% FNV prèvies

A Incidence of New Vertebral Fracture

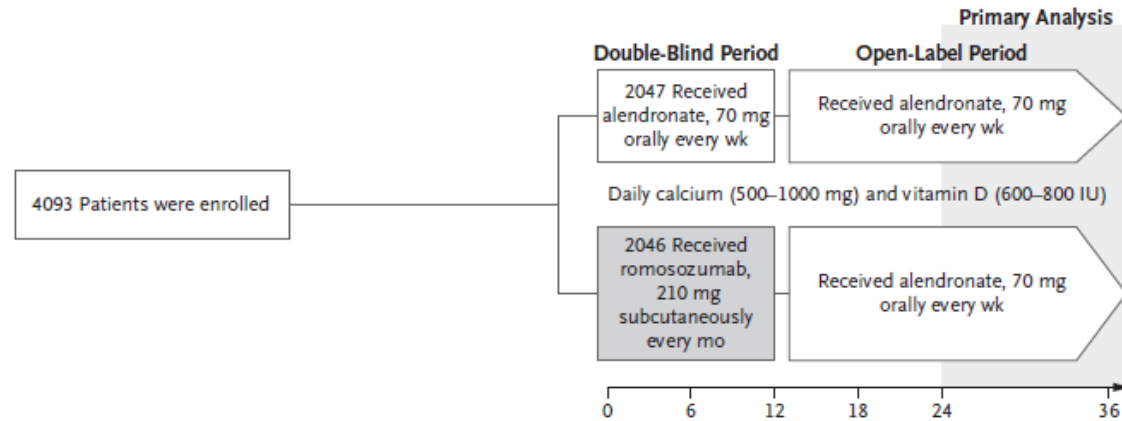


Romosozumab: STRUCTURE

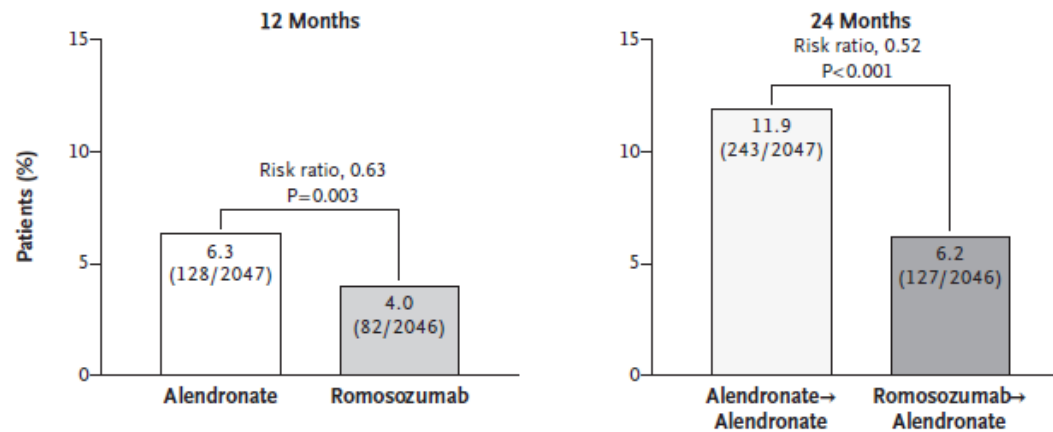
- N = 436 pacients que havien rebut prèviament BF aleatoritzades a Romosozumab vs TPTD durant un any
- Objectiu primari: canvis DMO



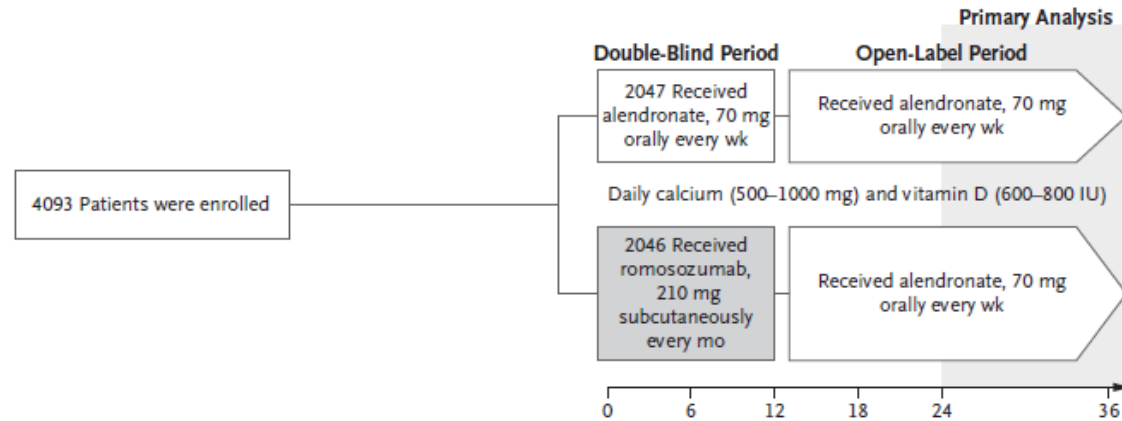
Romosozumab: ARCH



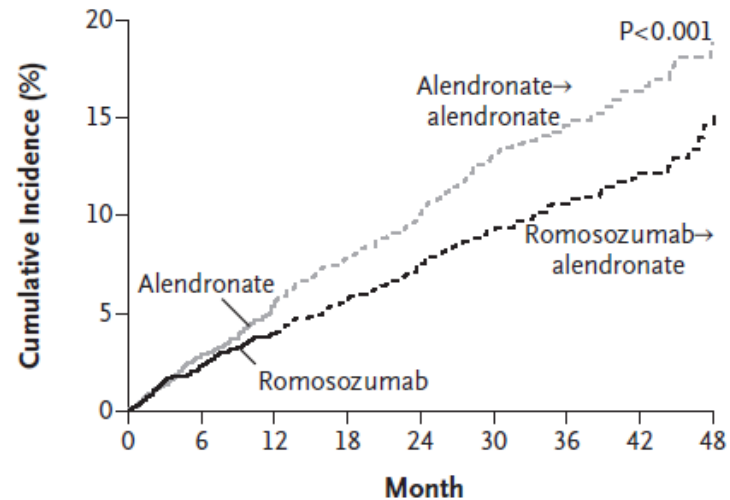
A Incidence of New Vertebral Fracture



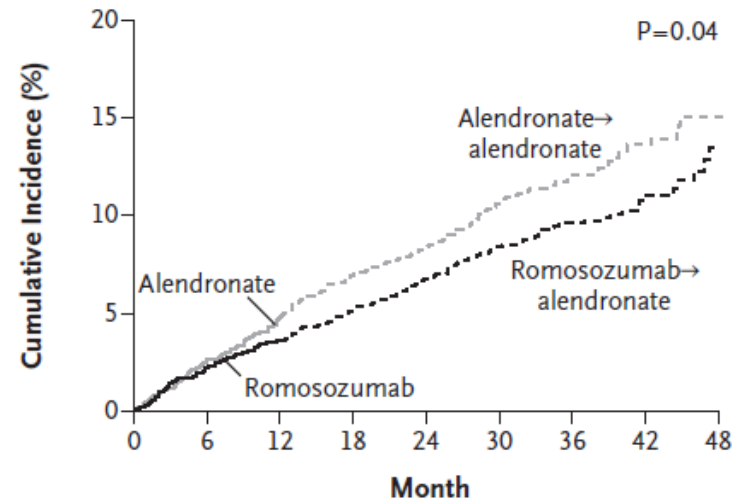
Romosozumab: ARCH



B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



Romosozumab: ARCH

Table 2. Adverse Events.				
Event	Month 12: Double-Blind Period		Primary Analysis: Double-Blind and Open-Label Period*	
	Alendronate (N = 2014)	Romosozumab (N = 2040)	Alendronate to Alendronate (N = 2014)	Romosozumab to Alendronate (N = 2040)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Adjudicated serious cardiovascular event‡	38 (1.9)	50 (2.5)	122 (6.1)	133 (6.5)
Cardiac ischemic event	6 (0.3)	16 (0.8)	20 (1.0)	30 (1.5)
Cerebrovascular event	7 (0.3)	16 (0.8)	27 (1.3)	45 (2.2)
Heart failure	8 (0.4)	4 (0.2)	23 (1.1)	12 (0.6)
Death	12 (0.6)	17 (0.8)	55 (2.7)	58 (2.8)
Noncoronary revascularization	5 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.5)	6 (0.3)
Peripheral vascular ischemic event not requiring	2 (<0.1)	0	5 (0.2)	2 (<0.1)
Event of interest¶				
Osteoarthritis	146 (7.2)	138 (6.8)	268 (13.3)	247 (12.1)
Hypersensitivity	118 (5.9)	122 (6.0)	185 (9.2)	205 (10.0)
Injection-site reaction**	53 (2.6)	90 (4.4)	53 (2.6)	90 (4.4)
Cancer	28 (1.4)	31 (1.5)	85 (4.2)	84 (4.1)
Hyperostosis††	12 (0.6)	2 (<0.1)	27 (1.3)	23 (1.1)
Hypocalcemia	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)
Atypical femoral fracture‡	0	0	4 (0.2)	2 (<0.1)
Osteonecrosis of the jaw‡	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Saag et al. N Engl J Med 2017;377:1417-27.

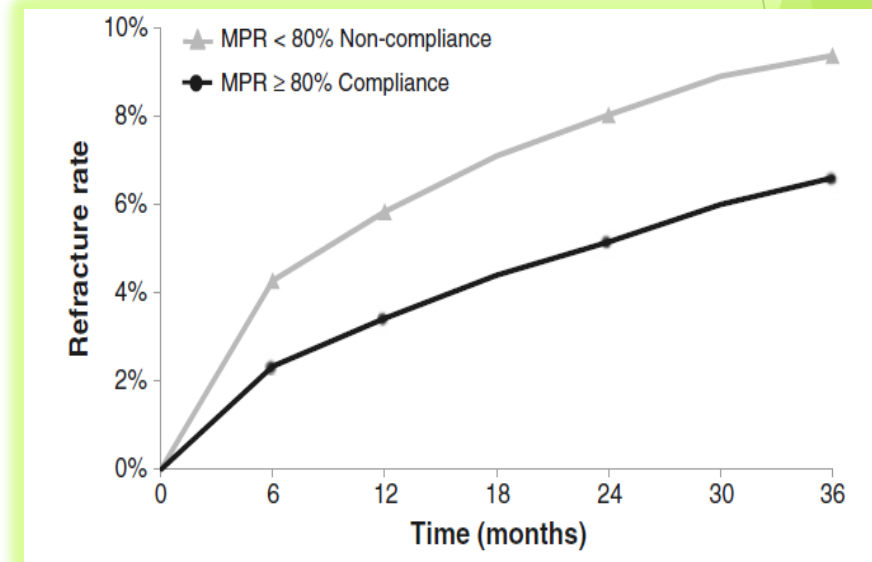


Compliment
thérapeutique

Compliment terapèutic



- ▶ L'**incompliment terapèutic** en OP, com en d'altres processos crònics, és elevat. Entre un **50-60%** es mantenen persistents a l'any.
- ▶ Un treball recent que inclou més de 56.000 pacients que inicien BF entre 2004 i 2005 observa que:
 - ▶ Als 3 mesos un 50% no compleixen, a l'any un 70%
 - ▶ Major taxa de re-fractura en incomplidors (MPR<80%)



Compliment terapèutic



- ▶ En un estudi similar a Dinamarca s'observa que aquest fet s'associa a una major despesa (2,5 M USD)
- ▶ La presència de **dolor** associat a fractura **millora** la **persistència** al tractament antiosteoporosi.
- ▶ Les pacients amb **esdeveniments gastrointestinals previs** a l'inici de BF presenten més EA gastrointestinals amb BF i s'associa a un **pitjor compliment**.

Olsen et al. Osteoporos Int 2013;24:2639-47

Jacob. Osteoporos Int 2016;27:963-9

Modi. Clin Ther 2016;38:1074-80

Compliment terapèutic



- Estudi cohort retrospectiva
- ≥ 50 anys que inicien FOP (2012)
- Compliment 1 i 2 anys
- Risc de discontinuació comparat amb ALE



Table 2 One- and 2-year persistence per drug

	1 year			
	<i>n</i>	%	95% CI	<i>N</i>
Overall	9060	47.02	46.32, 47.73	19,267
Raloxifene	208	45.22	40.6, 49.89	460
Bazedoxifene	443	48.47	45.18, 51.76	914
Teriparatide	351	57.54	53.51, 61.5	610
Alendronate	5223	47.75	46.81, 48.69	10,938
Ibandronate	450	40.36	37.46, 43.31	1115
Risedronate	328	33.4	30.45, 36.45	982
Strontium ranelate	872	35.8	33.89, 37.74	2436
Denosumab	1183	65.8	63.55, 67.99	1798

Compliment terapèutic



- Estudi cohort retrospectiva
- 50 anys que inicien FOP (2012)
- Compliment 1 i 2 anys
- Risc de discontinuació comparat amb ALE



Table 2 One- :

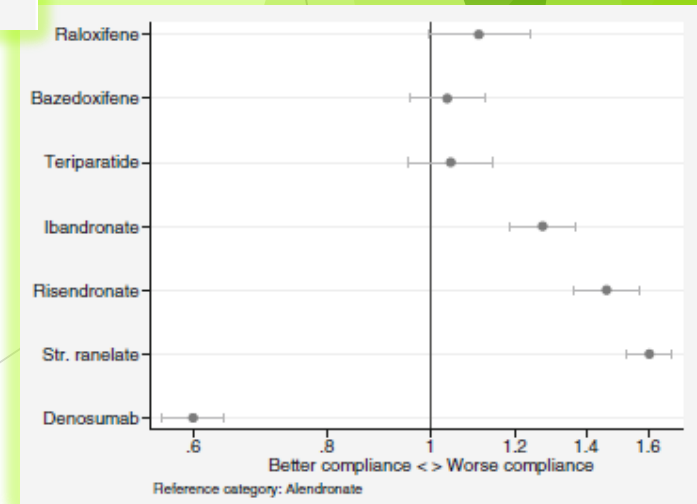
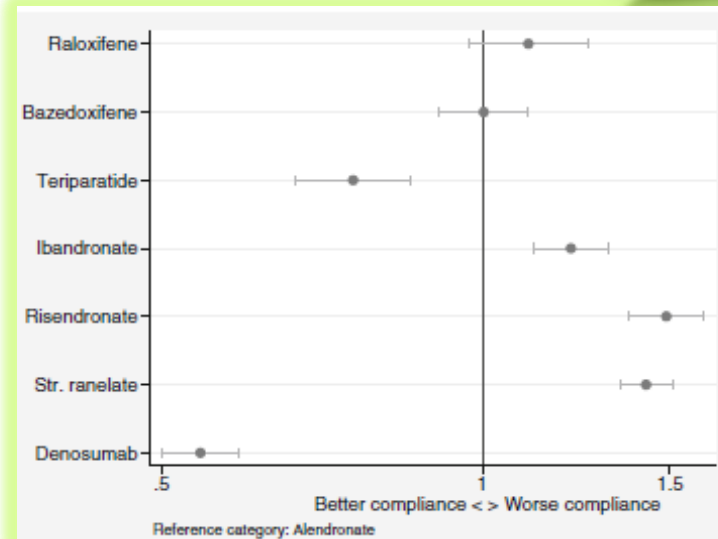
	2 years			
	<i>n</i>	%	95% CI	<i>N</i>
Overall	5087	26.40	25.78, 27.03	19,267
Raloxifene	117	25.43	21.52, 29.67	460
Bazedoxifene	245	26.81	23.96, 29.80	914
Teriparatide	115	18.85	15.82, 22.19	610
Alendronate	3159	28.88	28.03, 29.74	10,938
Ibandronate	214	19.19	16.92, 21.63	1115
Risedronate	169	17.21	14.90, 19.72	982
Strontium ranelat	251	10.30	9.12, 11.58	2436
Denosumab	817	45.44	43.12, 47.77	1798

Compliment terapèutic



- Estudi cohort retrospectiva
- 50 anys que inicien FOP (2012)
- Compliment 1 i 2 anys
- Risc de discontinuació comparat amb ALE

Reyes et al. Osteoporos Int 2017;28:2997-3004



Idees clau:



- ▶ Hem de considerar altres **FR nous** (MPOC, HTA, DM2) a l'hora de considerar el risc de fractura per fragilitat.
- ▶ La incidència de fractura de maluc ha experimentat un **descens** en els darrers anys.
- ▶ Genera una **elevada despesa** (>> al tractament).
- ▶ Podem considerar emprar **FRAX©** per a estimar risc de fractures però amb limitacions.
- ▶ Els BF són fàrmacs eficaços en la prevenció de fractures. Es poden associar a **ONM** i **FAF** (poc prevalents).
- ▶ Ens podem plantejar **vacances terapèutiques** en pacients tractats amb BF orals més de 5 anys.

Idees clau:



- ▶ S'ha produït un **descens** en l'ús de **FPO**.
- ▶ DMAB té **evidència** en prevenció de fractures en ♀, ♂, cortis, anàlegs GnRH i inhibidors aromatasa.
- ▶ DMAB és un **fàrmac segur**, amb dades de seguretat fins a 10 anys.
- ▶ En cas de **suspendre** cal realitzar tractament per a evitar pèrdua DMO i augment risc de fractures.
- ▶ TPTD és **osteoformador** més eficaç que RIS en prevenció de noves fractures.
- ▶ La combinació **DMAB+TPTD** és una bona opció en pacients de molt alt risc.

Idees clau:



- ▶ Abaloparatida i odanacatib, **no disponibles**.
- ▶ **Romosozumab** és un osteoformador que disminueix risc de fractures a l'any de tractament.
- ▶ En **comparació** amb ALE, més eficaç. Seguretat CV.
- ▶ L'**incompliment terapèutic** és un problema a considerar a les nostres consultes.
- ▶ DMAB i TPTD tenen un **menor risc** de discontinuació en comparació a ALE.



X Actualització en Osteoporosi per a metges d'atenció primària

Dijous, 7 de febrer de 2019
Auditori de la CAMFiC. Diputació 316, Barcelona.



@OsteoporosisAP



www.camfic.cat