



Actualización en tratamiento de osteoporosis: foco en la vía del RANKL

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

Agenda

- Necesidades no cumplidas en la terapia osteoporosis
- Evidencia actual modificando la vía del RANKL en osteoporosis
- Eficacia comparativa
- Efectos adversos

QUIÉN ES EL(LA) PACIENTE DE MAYOR RIESGO?

Prevención secundaria

- Una fractura es un evento sentinela
- Una fractura en alguien >50 años es el factor de riesgo más potente para una nueva fractura
- Muchos pacientes con alto riesgo de fracturas reciben el tratamiento ortopédico adecuado pero no prevención de nuevas fracturas
- Se estima que sólo alrededor del 20% de pacientes post fractura reciben tratamiento

**Identified Treatment Gap
NCQA HEDIS**

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

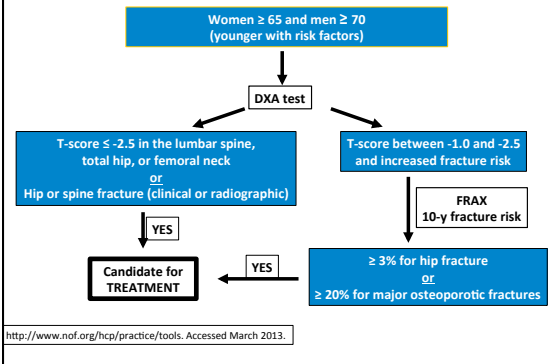
*2011 HMO Rates

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

IOF

- Hombres y mujeres mayores de 50 años
 - Con fractura de cadera o vertebral
 - T < -2.5 en cuello femoral o columna
 - T entre -1.0 y -2.5 y riesgo fractura >3% en cadera o >20% fractura osteoporótica mayor
 - Juicio clínico y preferencias de pacientes puede inclinar la balanza en algunas situaciones de mayor o menor riesgo

Whom to Treat: NOF Guidelines 2013

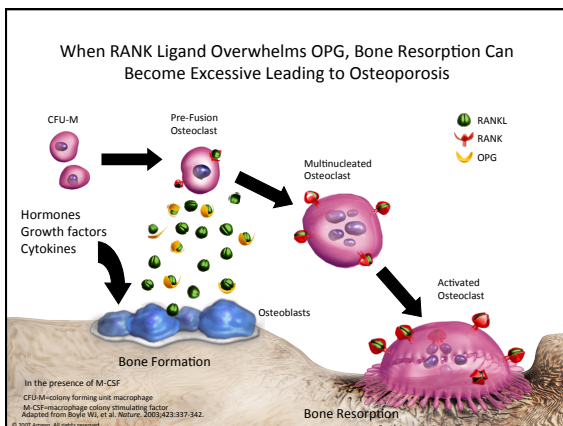


LIMITANTES DE LA TERAPIA ACTUAL

Limitantes

- Adherencia!!!
 - 50% de suspensión de bifosfonatos al año de haberlo iniciado
 - La dosificación intermitente ha tendido a mejorarlo
- Efectos adversos gastrointestinales (VO) o sistémicas (IV)
- Mitos alrededor de la osteonecrosis de mandíbula

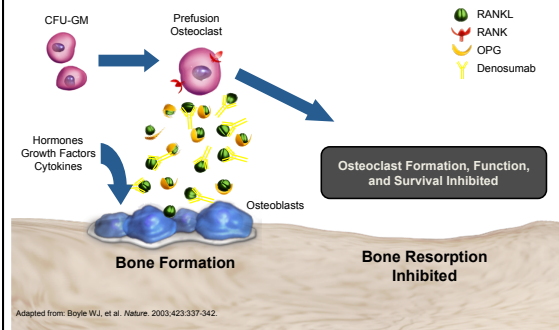
LA VÍA DEL RANKL Y SU MODULACIÓN



Denosumab

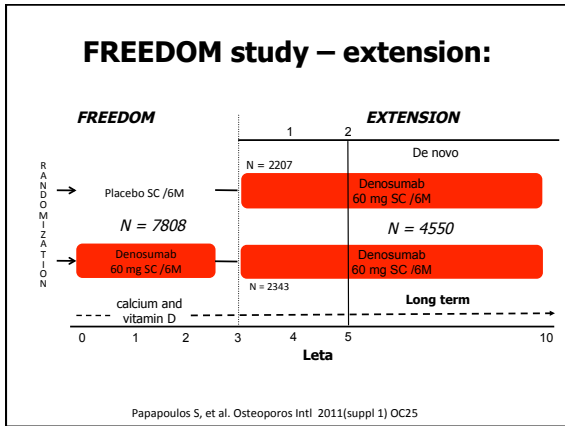
- Ac monoclonal anti RANKL
- Inhibe acción de osteoclastos
- 60 mg SC cada 6 meses para osteoporosis
 - Absorción rápida y prolongada: 1-4 semanas
 - Vida media larga: aproximadamente 34 días
- aclaramiento por sistema retículo endotelial
- No tiene manejo renal

Denosumab Binds RANK Ligand and Inhibits Osteoclast Formation, Function, and Survival



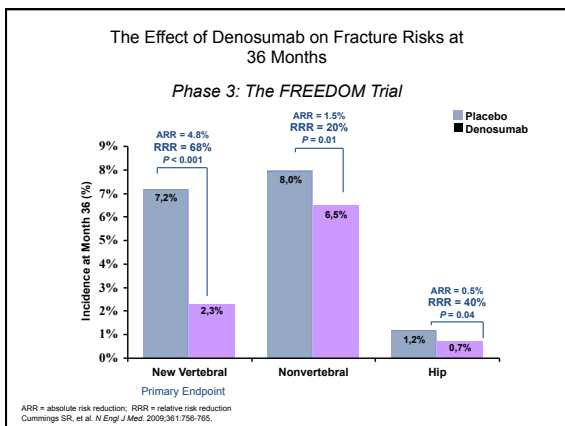
Sistema inmune

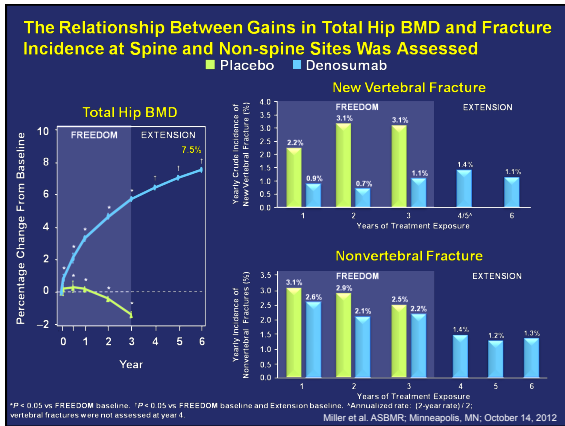
- RANK-L está relacionado con la diferenciación y maduración de linfocitos
- Concepto de osteoimmunología
- En modelos animales, bloqueo de RANK-L produce mayor riesgo de infecciones



FREEDOM

Variable	Denosumab (N=3902)	Placebo (N=3906)
Age		
Mean —yr	72.3±5.2	72.3±5.2
Group — no. (%)		
<70 yr	1010 (26.4)	1028 (26.3)
70-74 yr	1617 (42.0)	1642 (42.0)
≥75 yr	1235 (31.7)	1236 (31.6)
Body-mass index†	26.0±1.1	26.0±1.2
Region — no. (%)‡		
Western Europe	1761 (44.8)	1773 (45.1)
Eastern Europe	1374 (34.9)	1355 (34.4)
Latin America	472 (12.0)	462 (11.7)
North America	282 (7.2)	297 (7.5)
Australia and New Zealand	44 (1.1)	48 (1.2)
T score		
Lumbar spine	-2.82±0.70	-2.84±0.69
Total hip	-1.89±0.81	-1.91±0.81
Femoral neck	-2.15±0.72	-2.17±0.71
Prevalent vertebral fracture — no. (%)		
Yes	929 (23.8)	915 (23.4)
No	2864 (73.4)	2854 (73.1)
Unreadable or missing data	109 (2.8)	137 (3.5)





Adverse Events Over 36/12

Adverse events, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	p value
Serious adverse events			
Malignancy	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infection	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Cardiovascular events	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Stroke	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Coronary heart disease	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Peripheral vascular disease	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Atrial fibrillation	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Serious adverse events occurring with ≥ 0.1% incidence and P ≤ 0.01			
Cellulitis (includes erysipelas)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Concussion	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Modified from Campbell SR, et al. N Engl J Med. 2009;361:756-765.

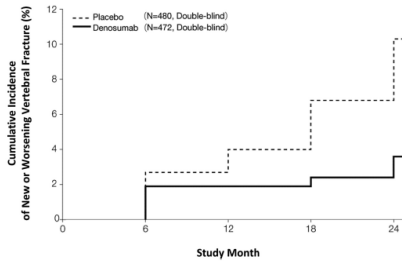
QUÉ PASA EN MINORÍAS ÉTNICAS?

DIRECT

- Población japonesa
- >50 años
- 1-4 fracturas vertebrales
- Aleatorización
 - Denosumab
 - Placebo
 - Alendronato 35 mg semanal

Nakamura T. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2599

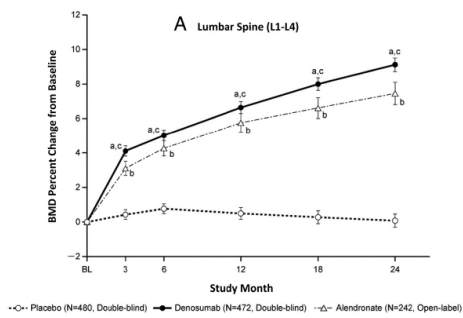
A New or Worsening vertebral fracture



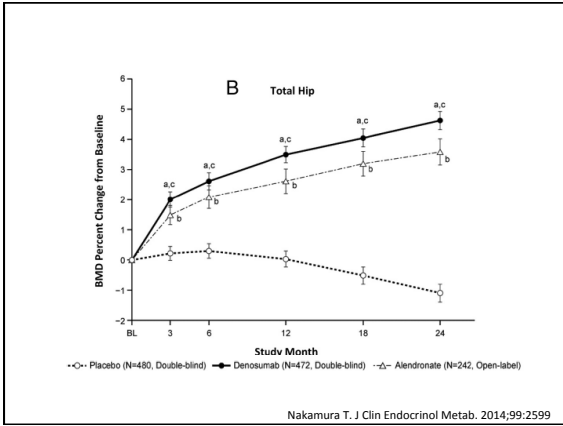
Denosumab: 3.6%
Placebo: 10.3%
Alendronato: 7.2%

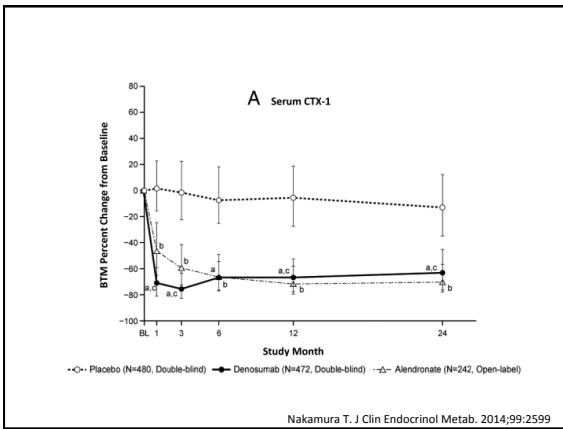
Nakamura T. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2599

A Lumbar Spine (L1-L4)



Nakamura T. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2599





DIRECT – 3 años

- Todos los pacientes pasaron a denosumab luego del primer año
- Se siguió mateniendo el aumento de DMO
- Los pacientes que pasaron de placebo a denosumab lograron aumentar DMO similar a lo observado en el primer año

Sugimoto T. Osteoporosis Int. 2015;26:765

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Cambios en DMO

Outcome	Stage 4 CKD eGFR 15 to 29 mL/min (N = 73)	Stage 3 CKD eGFR 30 to 59 mL/min (N = 2817)	Stage 2 CKD eGFR 60 to 89 mL/min (N = 4069)	Stage 1 CKD/normal eGFR ≥ 90 mL/min (N = 842)
Lumbar spine BMD, % change	5.0 (-0.8-10.8)	8.9 (8.4-9.3)*	9.0 (8.6-9.4)*	8.1 (7.2-8.9)*
Femoral neck BMD, % change	5.9 (3.3-8.5)*	5.1 (4.7-5.5)*	5.2 (4.9-5.5)*	5.6 (4.9-6.3)*
Total-hip BMD, % change	5.9 (3.0-8.7)*	6.4 (6.1-6.7)*	6.4 (6.2-6.7)*	5.8 (5.2-6.3)*

N = number of randomized subjects. A difference in BMD% change > 0 in favor of denosumab.
*p ≤ .0002.

Jamal SA. J Bone Min Res. 2011;26:1829

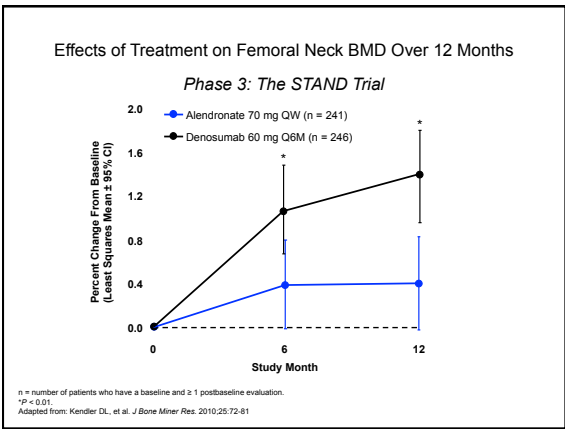
Reducción de fracturas

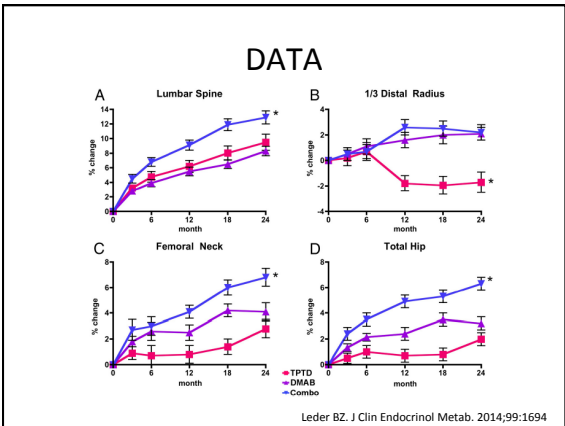
Fracture type	Stage 4 CKD by CG			Stage 3 CKD by CG			Stage 2 CKD by CG			Stage 1 CKD by CG		
	Placebo	DMAb	Odds ratio	Placebo	DMAb	Odds ratio	Placebo	DMAb	Odds ratio	Placebo	DMAb	Odds ratio
Vertebral	3/33	1/31	0.31 (0.02-5.08)	92/1309	38/1332	0.38 (0.26-0.59)	137/1952	34/1924	0.23 (0.15-0.34)	32/394	13/413	0.33 (-0.16-0.66)
Nonvertebral	2/37	1/36	0.51 (0.04-7.26)	106/1399	93/1418	0.88 (0.66-1.16)	157/2048	115/2021	0.69 (0.54 to 0.89)	28/418	29/424	0.89 (0.51-1.52)
Vertebral	Stage 4 by MDRD			Stage 3 by MDRD			Stage 2 by MDRD			Stage 1 by MDRD		
	0/9	0/5		25/477	16/538	0.53 (0.28-1.02)	180/2594	52/2539	0.27 (0.20-0.38)	59/611	18/619	0.25 (0.14-0.44)
Nonvertebral	0/9	0/8		41/505	46/573	1.04 (0.67-1.60)	198/2737	150/2676	0.75 (0.60-0.93)	54/654	42/644	0.64 (0.42-0.98)

*p ≥ .05 for treatment by subgroup interaction.

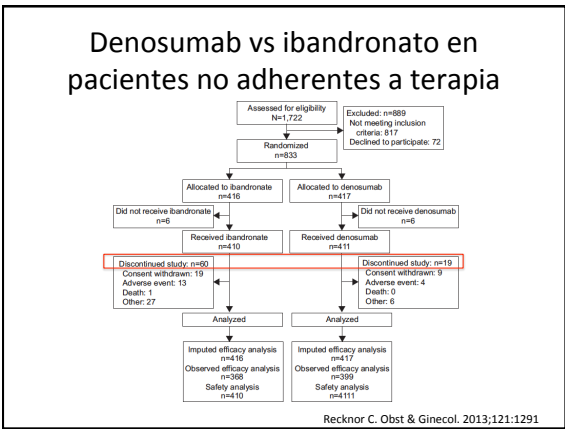
Jamal SA. J Bone Min Res. 2011;26:1829

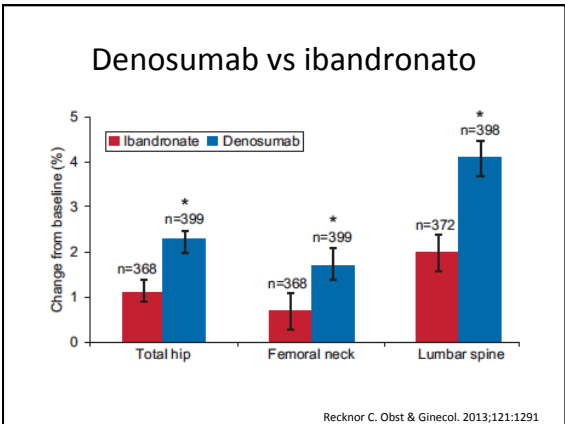
COMPARADO CON OTROS AGENTES

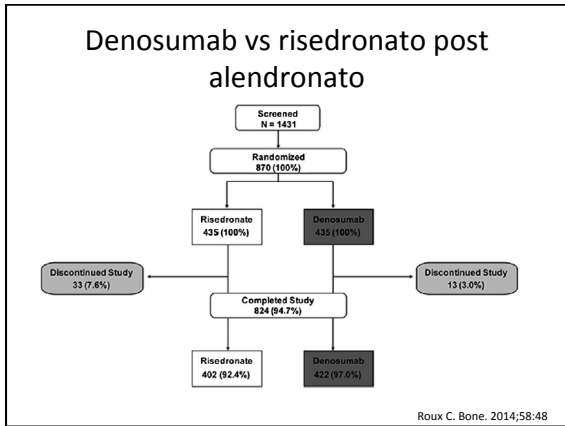


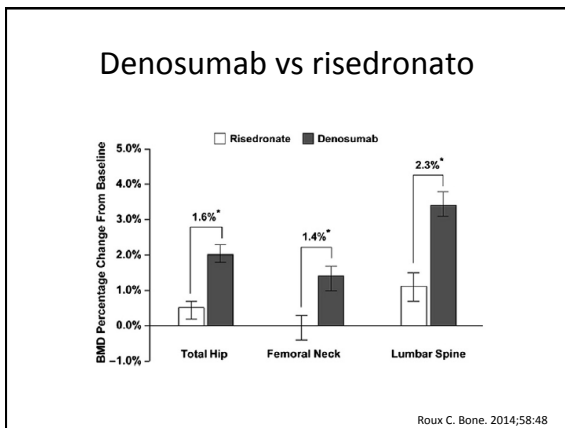


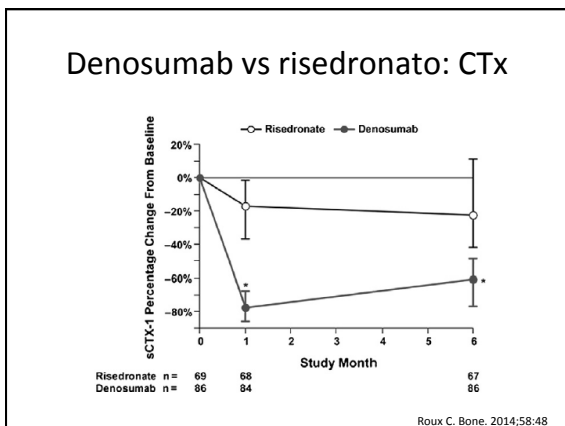
PACIENTES CON POBRE ADHERENCIA

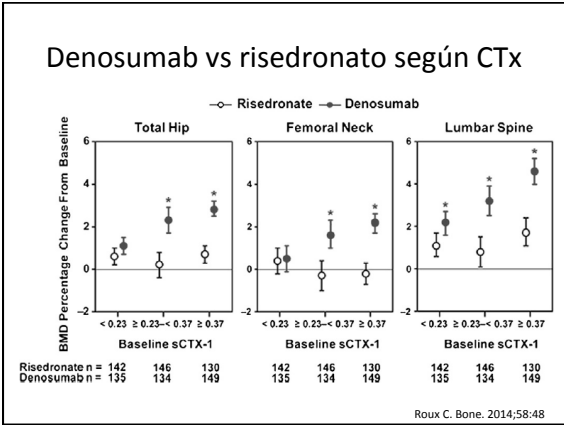


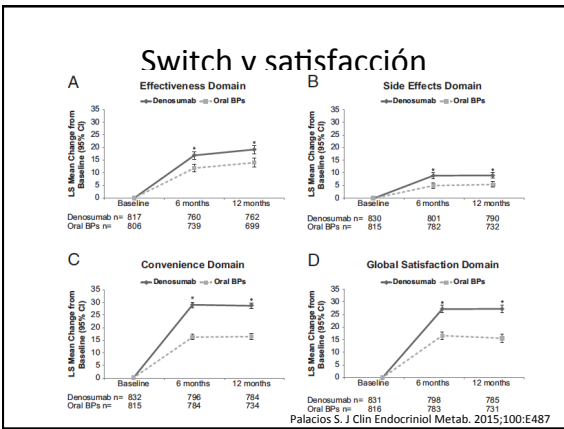


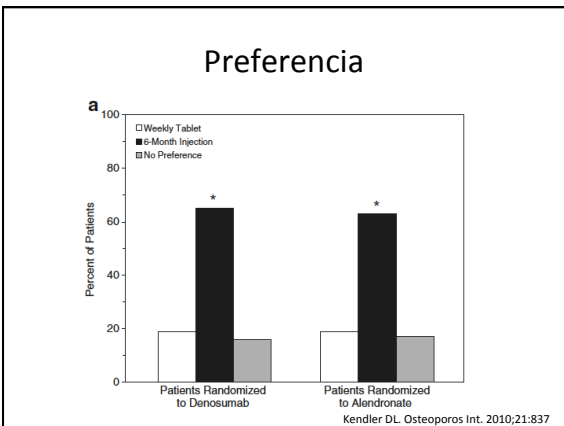






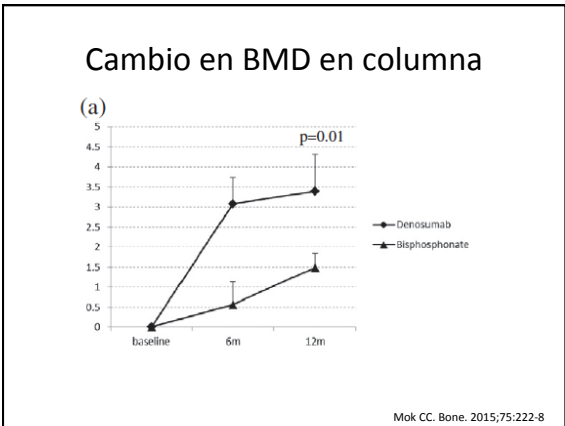


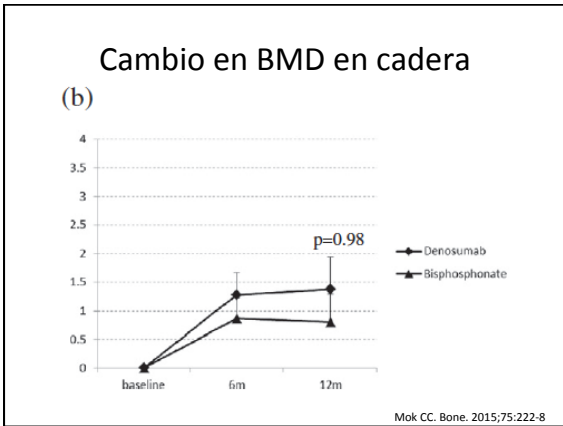


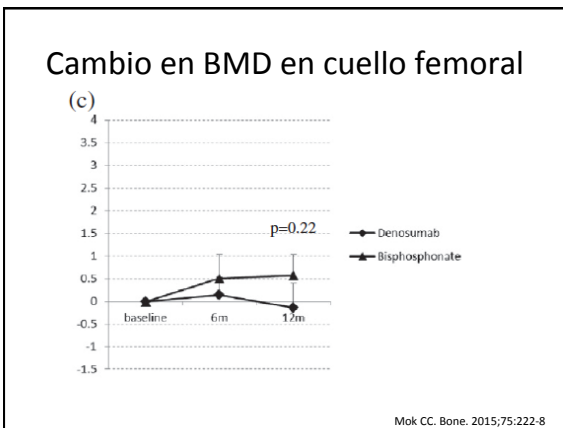


SWITCH A DENOSUMAB EN PTES CON GIO

- ### Diseño del estudio
- Pacientes previamente con bifosfonatos
 - Uso crónico de GC por al menos 3 meses
 - Pacientes con patología reumática
 - Preseleccionado con aumento de menos de 2% de BMD bajo tratamiento con bifosfonatos
- Mok CC. Bone. 2015;75:222-8

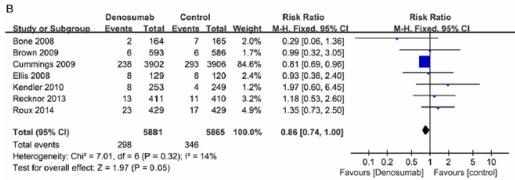






EFICACIA COMPARATIVA

Fracturas no vertebrales



Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

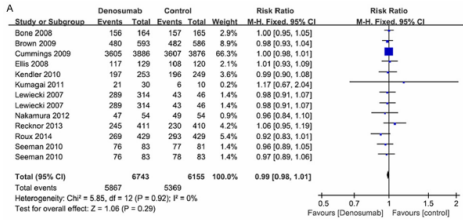
Eficacia comparativa

Variable	Outcome	Strength of Evidence	Magnitude of Effect
Efficacy/Effectiveness Drug			
Alendronate Ibandronate Risdronate Zoledronic acid Denosumab Teriparatide Raloxifene	Vertebral Fractures in women with osteoporosis	Strong	Number needed to treat, 66-89 to prevent 1 fracture over 1-3 y of treatment
Alendronate Risdronate Zoledronic acid Denosumab Teriparatide Zoledronic acid	Nonvertebral Fracture in women with osteoporosis	Strong	Number needed to treat, 50-60 to prevent 1 fracture over 1-3 y of treatment
	Vertebral Fractures in men with osteoporosis	Moderate	RR, 0.33 Number needed to treat, 30 (limited to 1 study in men of 24 mo duration)

Crandall C. Annals Inter Med. 2014. Online Sep 9.

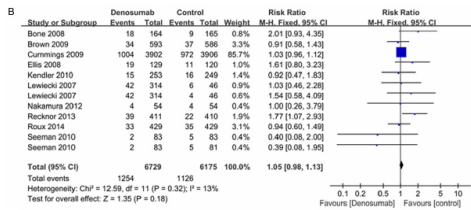
EFFECTOS ADVERSOS

Eventos adversos



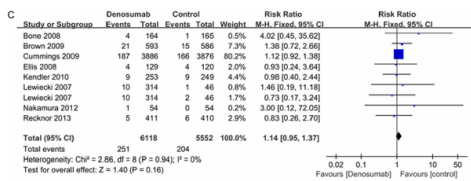
Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

Eventos adversos serios



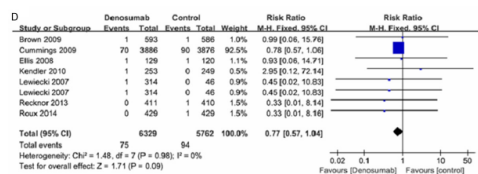
Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

Cáncer



Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

Muerte

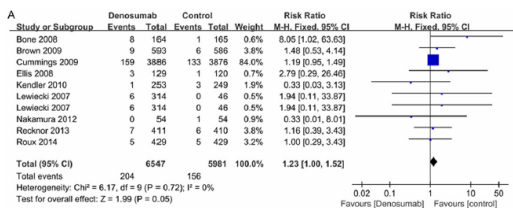


Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

Outcomes	Study	n (events/total events)		Heterogeneity		Effect estimate		P-value
		Denosumab	BP	I ² (%)	P-value	OR	95% CI	
SRE	(35, 37)	496/1238	602/1063	0	0.79	0.61	0.51-0.72	0.00
Adverse events								
Nausea	(35, 37)	403/1231	304/1056	0	0.86	0.88	0.74-1.05	0.16
Fatigue	(35, 37)	335/1255	331/1061	0	0.75	0.89	0.74-1.08	0.24
Arthralgia	(35, 37)	274/1231	304/1056	83	0.01	0.53	0.20-1.39	0.19
Back pain	(35, 37)	271/1231	268/1056	13	0.28	0.90	0.74-1.09	0.29
Pyrexia	(35, 37)	188/1231	256/1056	33	0.22	0.60	0.49-0.75	0.00
Bone pain	(35, 37)	212/1231	246/1013	0	0.72	0.72	0.58-0.89	0.00
Vomiting	(35, 37)	248/1231	246/1056	0	0.91	0.86	0.70-1.05	0.14
Anemia	(35, 37)	215/1231	234/1056	57	0.13	1.10	0.39-3.13	0.86
Diarrhea	(35, 37)	266/1231	214/1056	0	0.82	1.13	0.92-1.39	0.23
Dyspnea	(35, 37)	234/1231	195/1056	65	0.09	0.87	0.35-2.13	0.76
Pain in extremity	(35, 37)	225/1231	230/1056	42	0.19	0.87	0.70-1.07	0.17
Headache	(35, 37)	225/1231	222/1056	0	0.53	0.88	0.71-1.09	0.23
Constipation	(35, 37)	202/1231	212/1056	0	0.79	0.82	0.66-1.01	0.07
Edema	(35, 37)	36/1231	46/1056	0	0.73	0.52	0.32-0.83	0.00
Asthenia	(37)	34/211	12/43	-	-	0.50	0.23-1.06	0.07
Cough	(37)	18/211	7/43	-	-	0.48	0.19-1.23	0.13
Renal failure	(37)	2/1020	25/1013	-	-	0.08	0.02-0.33	0.00
ONI	(37)	20/1020	14/1013	-	-	1.43	0.72, 2.84	0.31

Wang X. Oncology Letters. 2014;7:1997

Infecciones



Zhou Z. Int J Clin Pract. 2014;7:2113

Sistema inmune

- Activación de NFκB induce expresión de múltiples citoquinas activadoras, incluyendo IL-1, IL-6, IL-12, IL-15
- Ratas deficientes en OPG mostraron 2-5x más capacidad en estimular proliferación de células T
 - Rol de OPG como freno del sistema inmune
- Pacientes con osteopetrosis por TNFSF11 no mostraron alteraciones inmunes ni linfocitarias

Cheng ML. Front Oncol. 2014;3:1

DENOSUMAB EN LAS GUÍAS

Sociedad Española de Menopausia

- Dmab is a highly effective and safe treatment for patients with PMOP and a high fracture risk. It significantly reduces the risk of vertebral, non-vertebral, and hip fractures (Grade 2A).
- Dmab can be used as a first-line therapy in older women or women at risk of hip fractures. Specifically, we suggest the use of Dmab to improve compliance in women with PMOP and multiple risk factors, those with a history of fractures or renal failure, and those who cannot tolerate other treatments or for whom other treatments have failed. Different studies have concluded that Dmab may be a cost-effective alternative.
- The optimal duration of treatment with Dmab remains undefined. Accordingly, we recommend periodic reassessment on an individual basis. Changing to alternatives may be influenced by variables like the duration of treatment, age and characteristics of the patient.
- Dmab may offer advantages in patients with breast cancer with osteopaenia due to treatment with aromatase inhibitors.

Cano A. Maturitas. 2014;79:117

Guías NICE para uso de denosumab

- Hay buena calidad de evidencia científica para apoyar la efectividad del denosumab
- Puede mejorar adherencia en mujeres que tienen problemas para seguir las instrucciones de toma de bifosfonatos
- Es una buena opción para prevención primaria o secundaria de fracturas en caso de :
 - No puede seguir las instrucciones para toma de bifosfonatos
 - Presenta intolerancia o contraindicación para uso de bifosfonatos

Conclusiones

- Adherencia al tratamiento es un aspecto clave
- Denosumab bloquea la vía del RANKL y es efectivo y seguro para prevención de fracturas
- Puede utilizarse en insuficiencia renal
- Fármaco bien tolerado con pocos efectos adversos
- En pacientes que previamente usan bifosfonatos y son no adherentes, el cambio a denosumab produce aumento en DMO

Preguntas...
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com
