



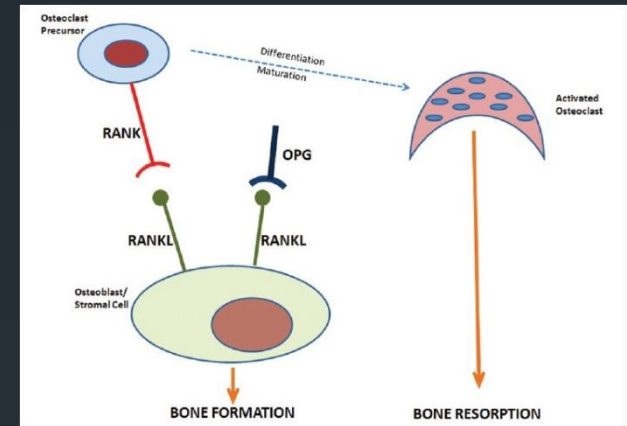
Prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose

Denosumab et Teriparétide

Denosumab: 1^{ère} biothérapie anti-ostéoporotique



- Inhibiteur de la résorption osseuse
 - IgG2 humaine dirigé contre RANK-L
 - **Bloque les ostéoclastes**
 - Modèles animaux :
 - Baisse résorption et porosité corticale
 - Augmentation DMO et résistance osseuse
- Prolia® (ostéoporose), Xgeva ®(oncologie)
- AMM :
 - **en seconde intention après BP** (échec, intolérance, CI)
 - OP postménopausique, traitement hormonoablatif prostate
- Dégradation par système réticuloendothélial :
 - pas de contre indication en cas d'insuffisance rénale



Système RANK-RANKL-OPG:
90% du contrôle de la résorption osseuse



60mg SC /6mois (½ vie 1mois)
Supplémentation Ca⁺⁺-vitamine D
216€ par injection

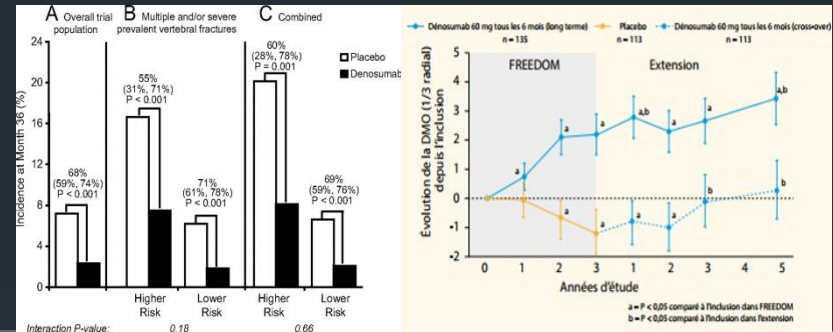
Efficacité du Denosumab dans l'ostéoporose: étude FREEDOM



(Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Month)

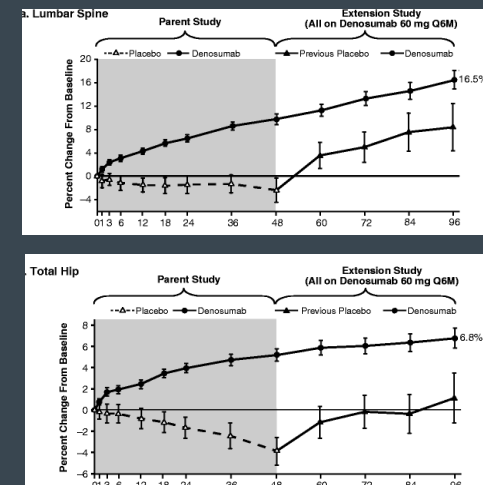
■ Essai multicentrique randomisée contre placebo

- 7868 patientes, Suivi 36 mois
 - Âge moyen 72 ans
 - T-score moyen -2,8
 - Frax fracture majeure 15% et hanche 5%
 - 25% au moins 1 fracture prévalente
- Denosumab 60mg SC /6mois + supplémentation Calcium et vitamine D



■ Résultats:

- 70% de réduction du risque de fractures vertébrales à 3 ans
 - Fractures non vertébrales : réduction de 20%
 - Fractures de l'ESF : réduction de 40%
- DMO à 3 ans : +9,3% en lombaire et +6% à la hanche
- A 8 ans :
 - Persistance de l'effet sur la DMO + 16,8% en lombaire et +6,8% à la hanche
 - Ferrari, 2015 : persistance de la réduction des FNV à 7 ans

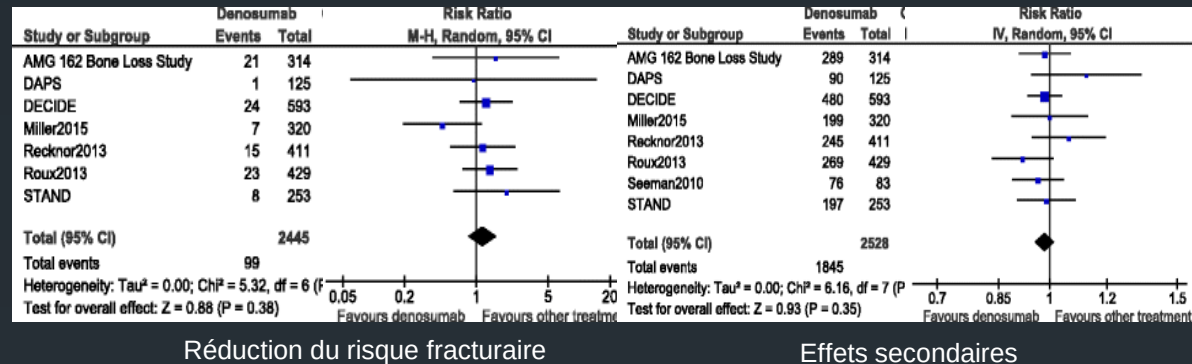


Denosumab Vs Biphosphonates



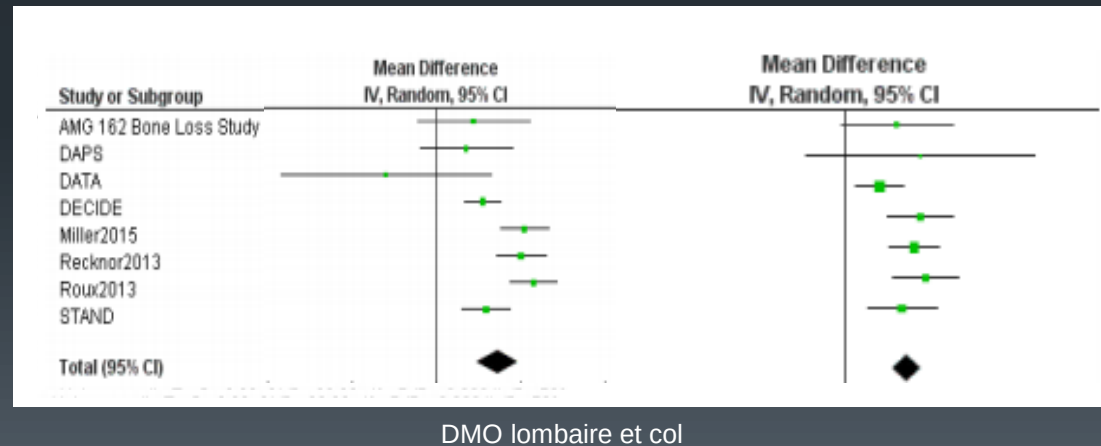
Métananalyse (Beaudoin, 2016)

- 7 essais cliniques, 4890 patientes
- Ostéoporose post-ménopausique
- Suivi 12 à 24 mois



Résultats :

- Pas de différence :
 - en terme d'effets secondaires
 - en terme de fractures
- Gain de DMO supérieur avec le denosumab**



Denosumab et insuffisance rénale chronique



- Jamal, 2011 :
 - FREEDOM
 - Classification selon fonction rénale CKD
 - Réduction du risque de fracture vertébrale sur stade 3 (15-30ml/mn)
 - OR 0,38 (0,26-0,59)
 - Réduction du risque probable pour stade 4 mais faible puissance
 - Bonne tolérance du traitement

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 eGFR ≥ 90 mL/min (N = 842)
---	---	---	--

Table 2. Effect of Denosumab, Compared with Placebo, on Fractures—Crude Incidence and Odds Ratios—Over 36 Months, by Stage of Kidney Function Estimated by CG and MDRD^a

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)
	Stage 4 by MDRD			Stage 3 by MDRD			Stage 2 by MDRD			Stage 1 by MDRD		
Vertebral	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)

^a $p \geq .05$ for treatment by subgroup interaction.

Tolérance et effets secondaires



- Fréquents (1 à 10/100)
 - Infection des VADS, infection urinaire
 - Sciatique, cataracte, éruption cutanée, dlr des extrémités, constipation
- Peu Fréquent (1 à 10/1000)
 - Cellulite ou érysipèle
 - Diverticulite, infection de l'oreille
 - Eczéma
- Rares (1 à 10/100000)
 - Hypersensibilité, hypocalcémie, fracture fémorale atypique, ostéonécrose mâchoire

FREEDOM	Denosumab (%)	Placebo (%)
Total	92,8	93,1
Arrêt du traitement	4,9	5,2
Hypocalcémie	0	0,1
Infection	52.9	54.4
Chute	4.5	5.7
Eczema	3.0	1.7
Flatulence	2.2	1.4
Cellulite	0.3	<0.1
Commotion cérébrale	<0.1	0.3



Risque infectieux
Prévention hypocalcémie
Soins dentaires

Tériparatide un puissant anabolisant osseux



- rhPTH [1-34] :
 - Stimulation ostéoblastique +++
 - Augmentation de la résistance osseuse vertébrale et périphérique (Sato, 2000; 2004)

- Tolérance :
 - Données précliniques : **risque de sarcome** (Watanbee, 2012)

 - Dose seuil 4,5 µg/Kg
 - Dose 10 à 20 fois supérieure à la dose thérapeutique

- Observatoire de la FDA (Andrews, 2012)
 - **Pas de sur-risque chez l'homme**

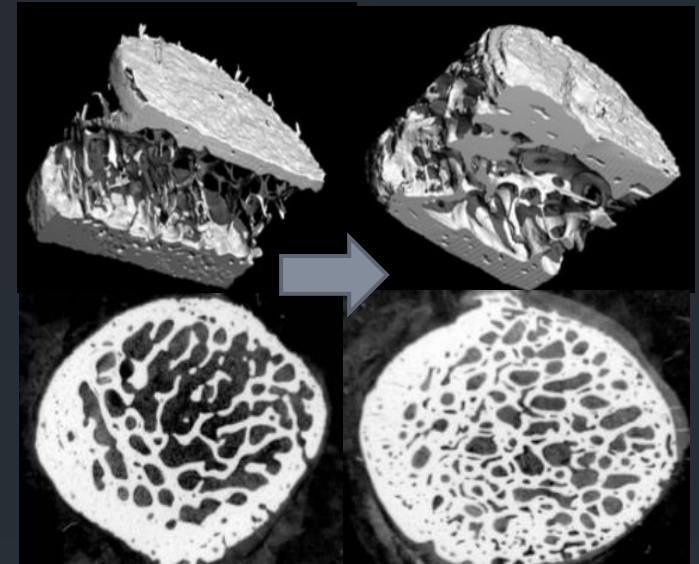


Table 13. Summary of incidence of osteosarcoma in SD rats treated daily with 13.6 µg/kg of teriparatide

	Treatment duration	Age at treatment commencement	Age at terminal necropsy	Incidence of osteosarcoma *	
				Male	Female
Study-1	2 years	5 weeks	109 weeks	9/55	2/55
Study-2	2 years	4 or 5 weeks	109 weeks	9/55	NE
Study-3	18 months	4 or 5 weeks	109 weeks	4/55	NE
		30 or 31 weeks	109 weeks	3/55	NE
Study-4	6 months	4 or 5 weeks	109 weeks	0/55	NE

*: Findings/Number of animals examined.
NE: Not examined.

Sato M, Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity J Bone Miner Res. 2004

Watanabe A Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)). J Toxicol Sci. 2012

Andrews EB, The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. J Bone Miner Res. 2012

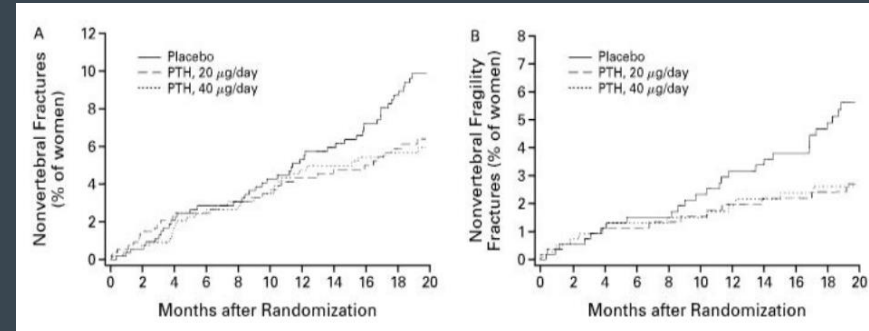
Tériparatide et EBM : preuve de l'efficacité



■ Étude princeps : ostéoporose post-ménopausique (Neer, 2001)

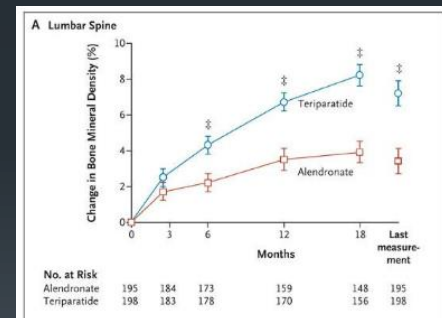
- 1637 patiente, 69 ans
- Réduction du risque :
- de FV de 65%
- de FV multiple de 77%
- de FNV de 53%

Placebo (N = 544) (%)	Forsteo (N = 541) (%)	Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo
14,3	5,0 ^(b)	0,35 (0,22 - 0,55)
4,9	1,1 ^(b)	0,23 (0,09 - 0,60)
5,5	2,6 ^(d)	0,47 (0,25 - 0,87)
3,9	1,5 ^(d)	0,38 (0,17 - 0,86)

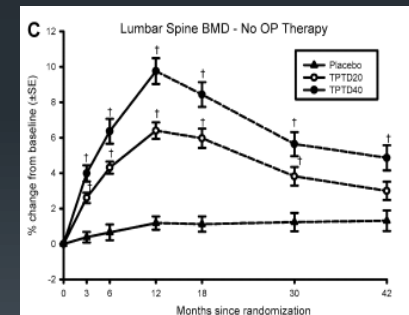


- Ostéoporose cortisonique et masculine :
 - Augmentation de la DMO lombaire et au col

- Absence d'étude suffisamment puissante pour prouver un effet sur la fracture de l'ESF (Eriksen, 2014)



DMO rachis lombaire
Forsteo+7,2 % vs alendronate +3,4 %
DMO au col fémoral
Forsteo +3,7% vs Alendronate +2,1 %

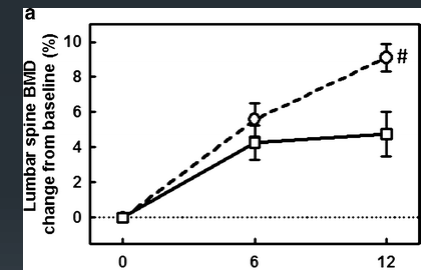


DMO au rachis lombaire et hanche totale
+5 % et +1 % vs placebo

Modalités de prescription pratiques

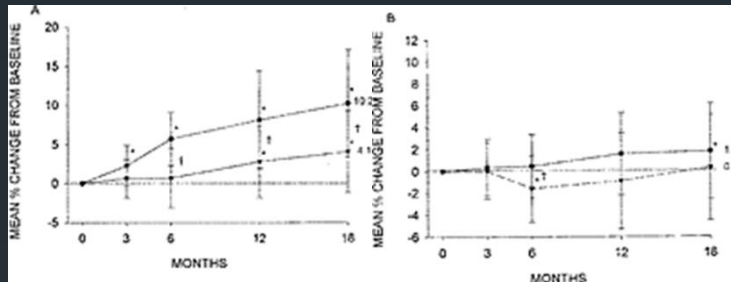
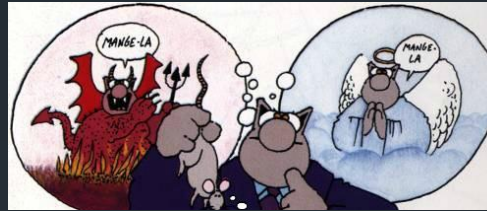


- AMM : ostéoporose post-ménopausique et cortisonique
 - Remboursé si 2 FV (338 euros/mois)
 - Médicament d'exception
- Stylo de 20µg
 - 1 injection SC/j pdt 18 mois (AMM 24 mois) + Ca-vit D
 - Meilleure efficacité si injection le matin que le soir
- Contre-indications :
 - Radiothérapie
 - Insuffisance rénale sévère
 - Hyperparathyroïdie primitive
 - Hypercalcémie
 - Maladie métabolique osseuse
 - Néoplasie
 - Augmentation inexplicé des PAL
- Précaution d'usages : digitaliques, hypercalcémie



Injection matin vs soir
DMO +9,1% vs 4,8%
(Michalska, 2012)

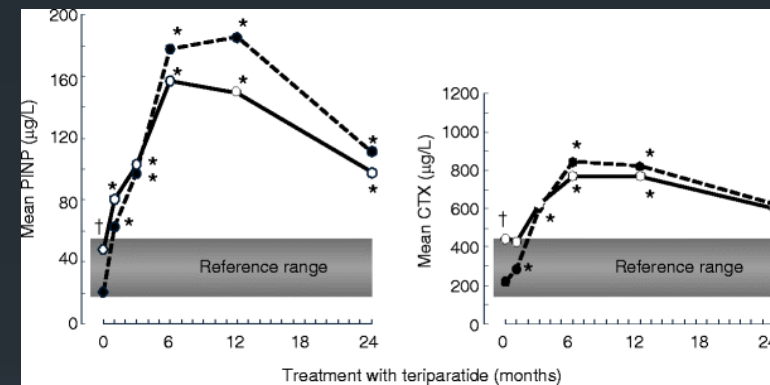
Thérapies séquentielles et EBM téraparétide après biphosphonates ?



Ettinger, 2004:

Raloxifène ou alendronate pendant 28 mois puis
téraparétide 18mois

- DMO RLX vs ALD: +10% vs +4%
- T_{1/2} osseuse RLX < ALD
- Moins bonne réactivité osseuse après BP



Stepan, 2010

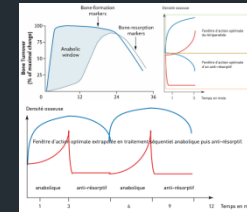
Réactivité osseuse conservée sous
Tériparétide
après BP pendant 5 ans

Stratégie thérapeutique : thérapies combinées ?

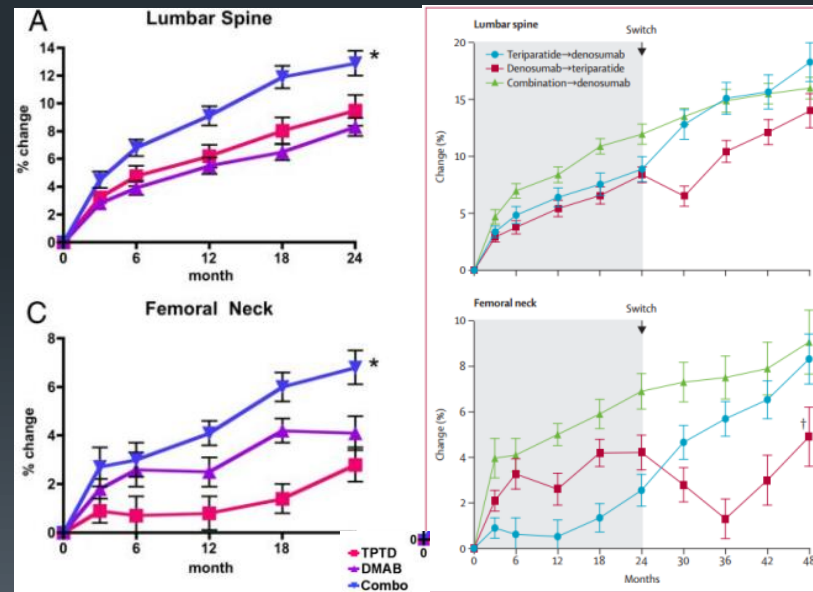
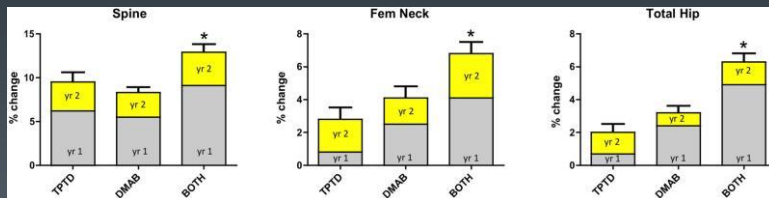
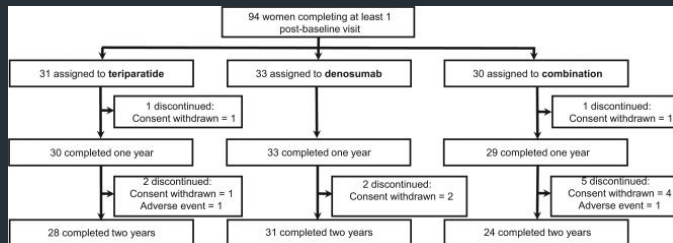


Etude DATA, 2013 :

- Denosumab And Teriparatide Administration
- 96 patients, suivi 24 mois
- Gain de DMO de l'association > monothérapies

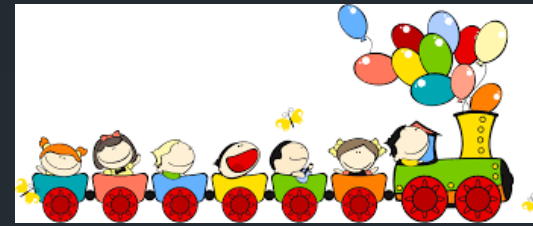


Concept de la fenêtre anabolique

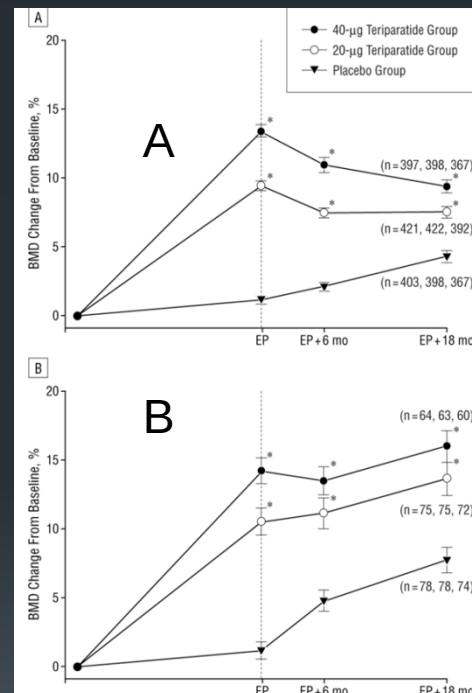


Leder BZ et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA extension study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014

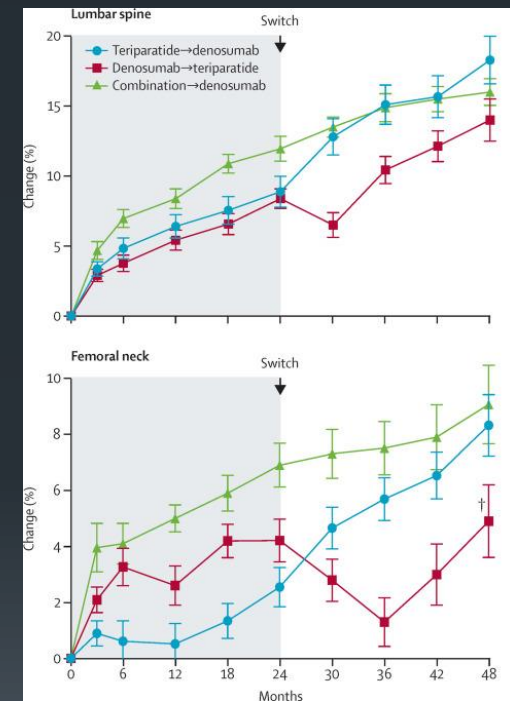
Teriparatide thérapies séquentielles et EBM



- Etude Princeps :
 - suivi après arrêt téraparatide (Lindsay, 2004)
 - Arrêt de traitement (A) : **baisse de la DMO**
 - Relais BP (B) : **poursuite du gain (plateau)**
 - Pas de données sur les événements fracturaires
- Suivi DATA (Leder, 2015)
 - Denosumab après téraparatide : augmentation de la DMO (**pas de plateau**)
 - Téraparatide après Denosumab : **baisse de DMO initiale**
- Argument en faveur d'un **traitement de relais après téraparatide**



Princeps



DATA-switch

Take Home Messages

- Denosumab :

- Après BP
- Efficace sur FV, FNV et hanche
- Utilisable chez les insuffisant rénaux
- Effets secondaires : idem BP + infections et hypocalcémie

- Tériparatide :

- Seul anabolisant
- Efficace sur FV, pas sur hanche
- Contre-indications à connaître
- Avenir : association ? Thérapies séquentielles ?



Merci de votre attention