

Farmaci osteo-metabolici: anti-riassorbitivi e anabolizzanti

Dalle evidenze di efficacia alla pratica clinica

Gherardo Mazziotti

Centro di Ricerca, Diagnosi e Cura delle Malattie Osteo-Metaboliche
Unità' di Endocrinologia e Diabetologia
Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Rozzano (MI)

Cattedra di Endocrinologia
Dipartimento di Scienze Biomediche
Humanitas University, Pieve Emanuele (MI)



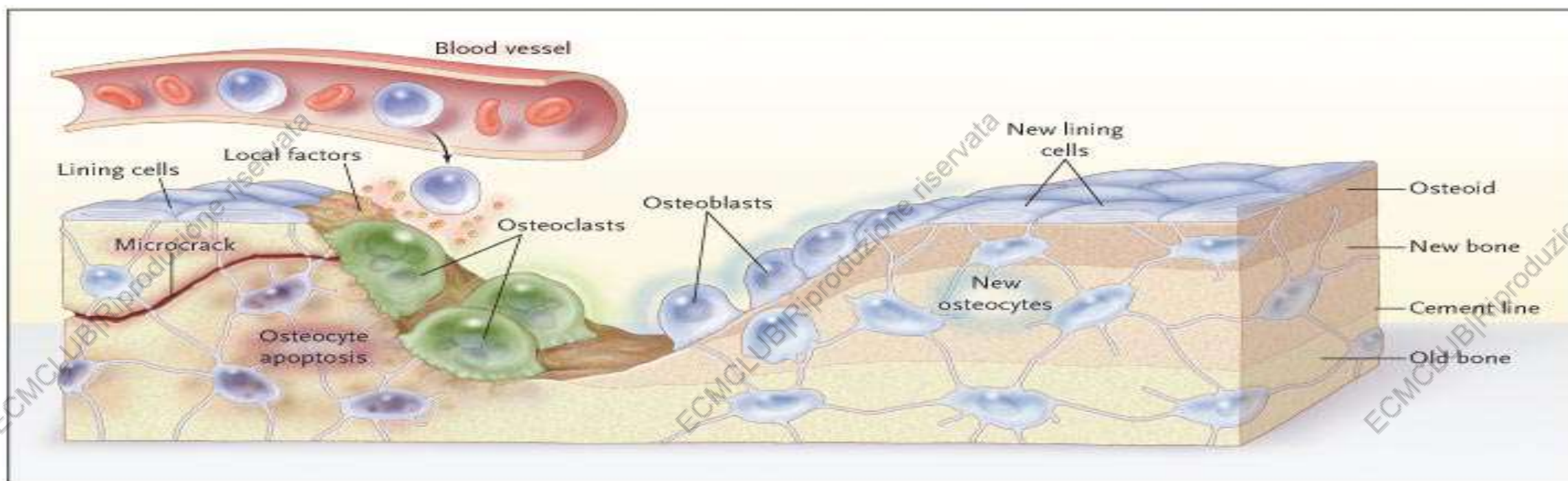
AGENDA

- Farmaci anti-osteoporotici: meccanismi d'azione ed evidenze di efficacia
- Terapia dell'osteoporosi nella pratica clinica
 - Quando iniziare
 - Quale farmaco utilizzare (anti-riassorbitivo vs. anabolico)
 - Prospettive terapeutiche

AGENDA

- Farmaci anti-osteoporotici: meccanismi d'azione ed evidenze di efficacia
- Terapia dell'osteoporosi nella pratica clinica
 - Quando iniziare
 - Quale farmaco utilizzare (anti-rassorbitivo vs. anabolico)
 - Prospettive terapeutiche

Classificazione dei Farmaci anti-osteoporotici



Approccio antirassorbitivo

Bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Acido Zoledronico)

SERMs

Denosumab

Approccio “misto”

Ranelato di stronzio

Approccio anabolico

Teriparatide

Abaloparatide

Romsozumab

Farmaci anti-riassorbitivi/1

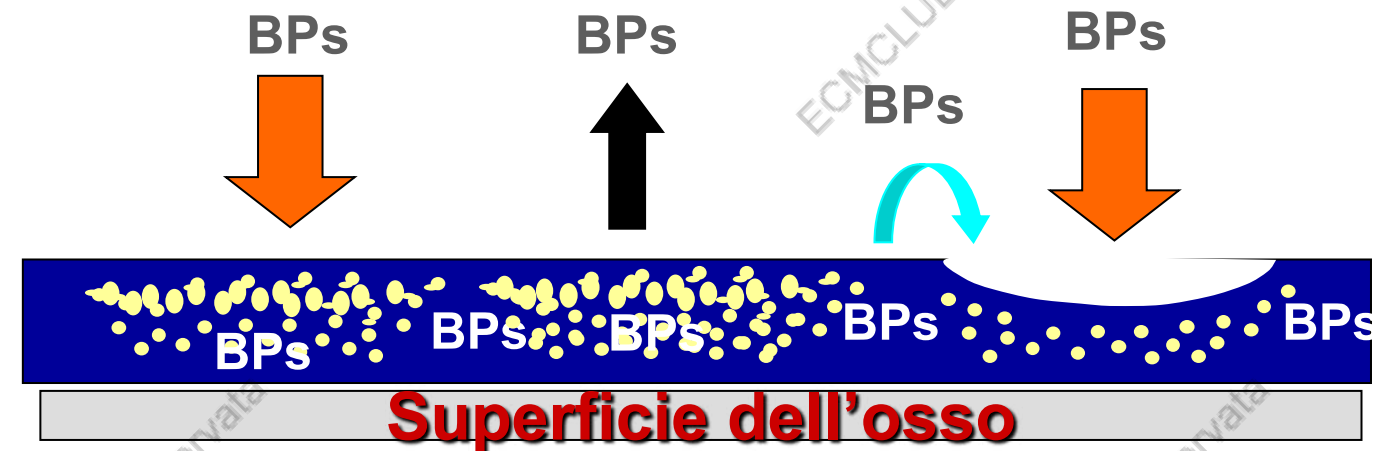
Farmacocinetica dei bisfosfonati

ACCUMULO E DIFFUSIONE DEL BP_s NELL'OSSO

- Differenze nell'affinità del legame fra i diversi BP_s e l'HAP:
 $\text{Clo} < \text{Etd} < \text{Ris} < \text{Ibn} < \text{Aln} < \text{Pam} < \text{Zln}$.

BP_s con maggiore accumulo nell'osso (es Alendronato)

- Minore diffusione nell'osso
- Maggiore accumulo



Farmaci anti-riassorbitivi/2

Meccanismo d'azione dei bisfosfonati

Bisfosfonati semplici

CLO

P-O-P
pirofosfato

AMP + PPi



ATP

L'accumulo tossico del metabolita dell'ATP induce l'apoptosi dell'osteoclasta

P-C-P
bisfosfonato

AMP + BP



ATP-analogo

Bisfosfonati contenenti azoto

ALN, RIS, IBAN, ZOL

HMG-CoA

mevalonato

FPP

GGPP

squalene
↓
colesterolo

N-BP inibisce
la farnesil pirofosfato
sintetasi (FPPS)

Ras
C15

Rho

Rab

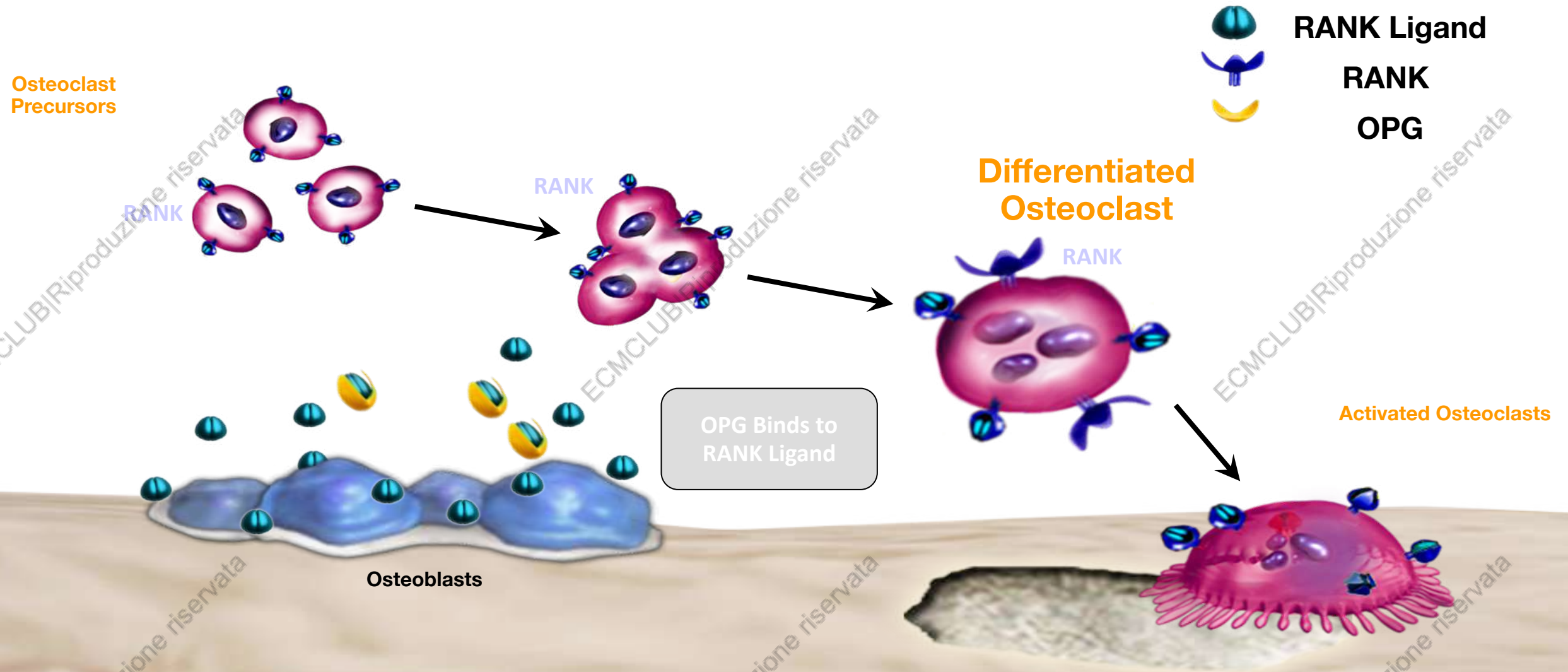
Rac

C20

L'inibizione del FPPS previene la prenilazione della proteina negli osteoclasti, causando un segnale cellulare erroneo

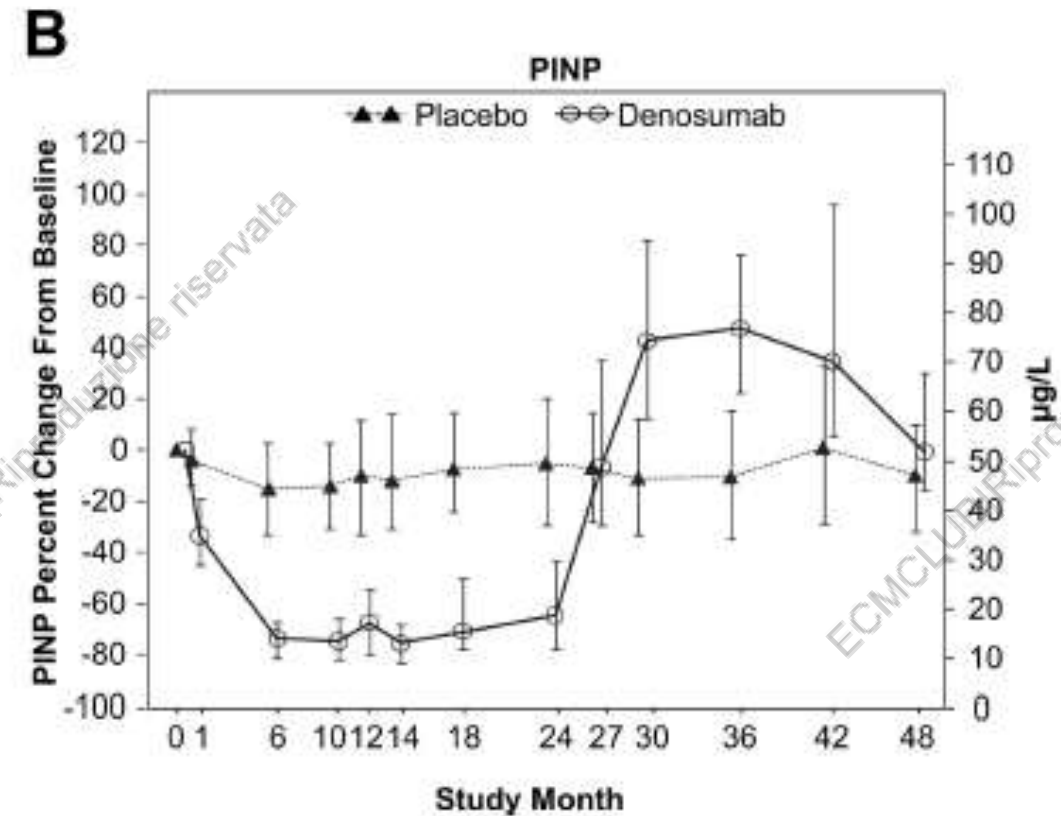
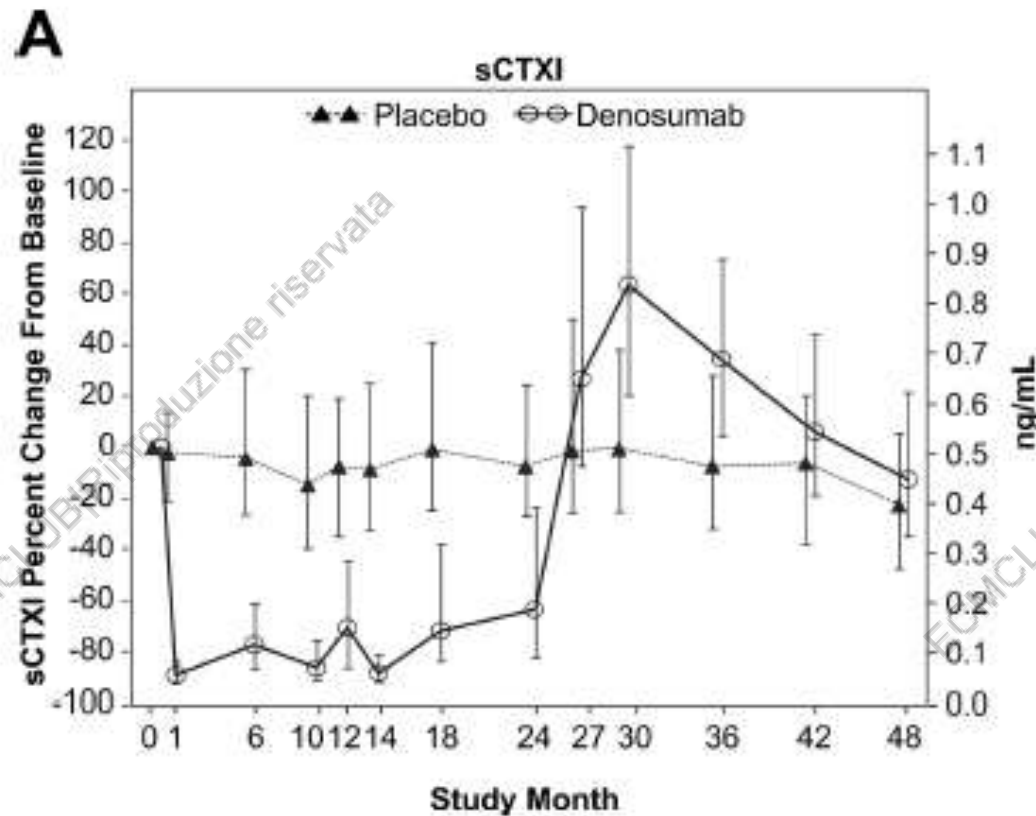
Farmaci anti-riassorbitivi/3

Meccanismo d'azione del denosumab



Farmaci anti-riassorbitivi/4

Farmacocinetica del denosumab



Farmaci anti-riassorbitivi/5

Bisfosfonati vs. Denosumab/1

	Denosumab	Bisphosphonates			
		Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zolendronic acid
Efficacy					
Bone markers	↓↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓
BMD	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑
VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Non-VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
Treatment duration	Up to 10 years	Up to 10 years	Up to 7 years	Up to 5 years	Up to 9 years
Residual effect (1 year after discontinuation)					
Bone markers	↑↑↑	↓	Return to baseline	Return to baseline	↓↓
BMD	↓↓↓	—	↓	↓	—
VFx	Return to baseline	↓↓	↓	Return to baseline	↓↓
Non-VFx	Return to baseline*	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline
Safety–adverse effects					
ONJ	+	+	+	+	+
AFF	+	+	+	+	+
Other	+*	—	—	—	+**
Cost (annual)	++	+	+	+	+

Farmaci anti-riassorbitivi/6

Bisfosfonati vs. Denosumab/2

Farmaco	Fratture Vert.	Fratture Femore	Fratture Non Vert.
Calcio+VitD	NS	0.81	NS
ALN	0.57	0.61	0.84
RIS	0.61	0.73	0.78
IBN	0.67	NS	NS
ZOL	0.38	0.60	0.79
Denosumab	0.32	0.56	0.80
TOS	0.65	0.72	0.78
Tibolone	0.56	NS	0.73
Ranelato St.	0.60	0.89	NS
TPTD	0.27	NS	0.62
AbaloPTD	0.14	NS	0.51
Romosozumab	0.33	0.44	0.67

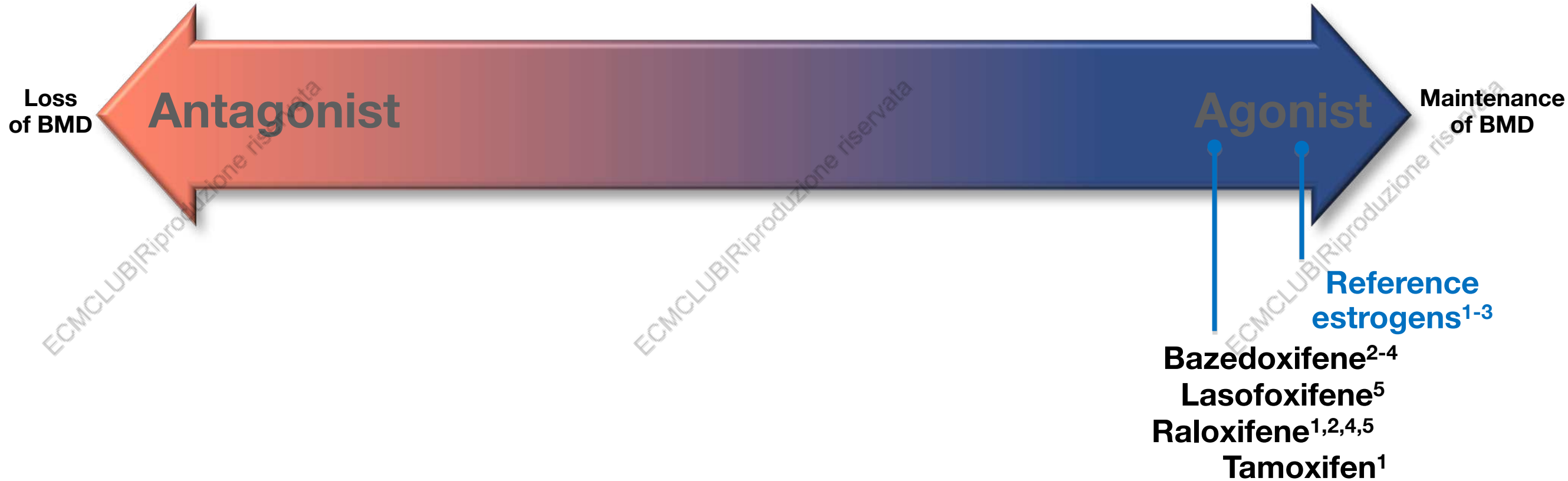
Farmaci anti-riassorbitivi/7

Bisfosfonati vs. Denosumab/3

	Denosumab	Bisphosphonates			
		Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zolendronic acid
Efficacy					
Bone markers	↓↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓
BMD	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑
VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Non-VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
Treatment duration	Up to 10 years	Up to 10 years	Up to 7 years	Up to 5 years	Up to 9 years
Residual effect (1 year after discontinuation)					
Bone markers	↑↑↑	↓	Return to baseline	Return to baseline	↓↓
BMD	↓↓↓	—	↓	↓	—
VFx	Return to baseline	↓↓	↓	Return to baseline	↓↓
Non-VFx	Return to baseline*	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline
Safety—adverse effects					
ONJ	+	+	+	+	+
AFF	+	+	+	+	+
Other	+*	—	—	—	+**
Cost (annual)	++	+	+	+	+

Farmaci anti-riassorbitivi/8

SERMs/1



1. Sato M, et al. *FASEB J*. 1996;10:905-912. 2. Komm BS, et al. *Endocrinology*. 2005;146:3999-4008.
3. Kharode Y, et al. *Endocrinology*. 2008;149:6084-6091. 4. Komm BS, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;949:317-326.
5. Armamento-Villareal R, et al. *J Bone Miner Res*. 2005;20:2178-2188.

Farmaci anti-riassorbitivi/9

SERMs/2



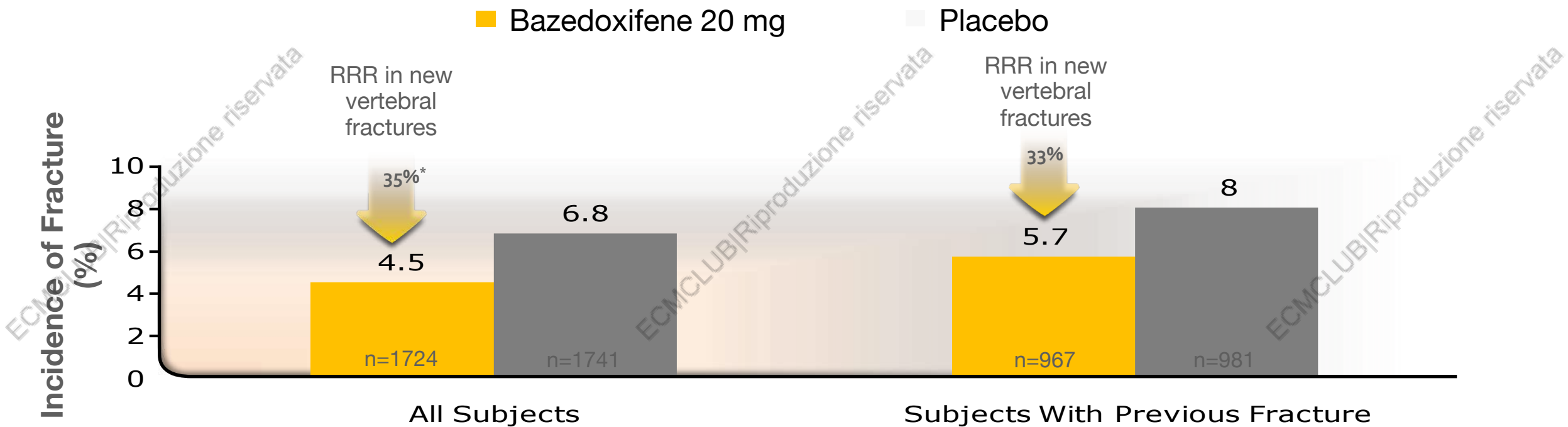
1. Komm BS, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;949:317-326. 2. Komm BS, et al. *Endocrinology.* 2005;146:3999-4008.
3. Chang KCN, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;118:117-124. 4. Nuttall ME, et al. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279:C1550-C1557.

Farmaci anti-riassorbitivi/10

SERMs/3

Effetti sulle fratture vertebrali a 5 anni

Reduction in New Vertebral Fractures: 5-Year Data

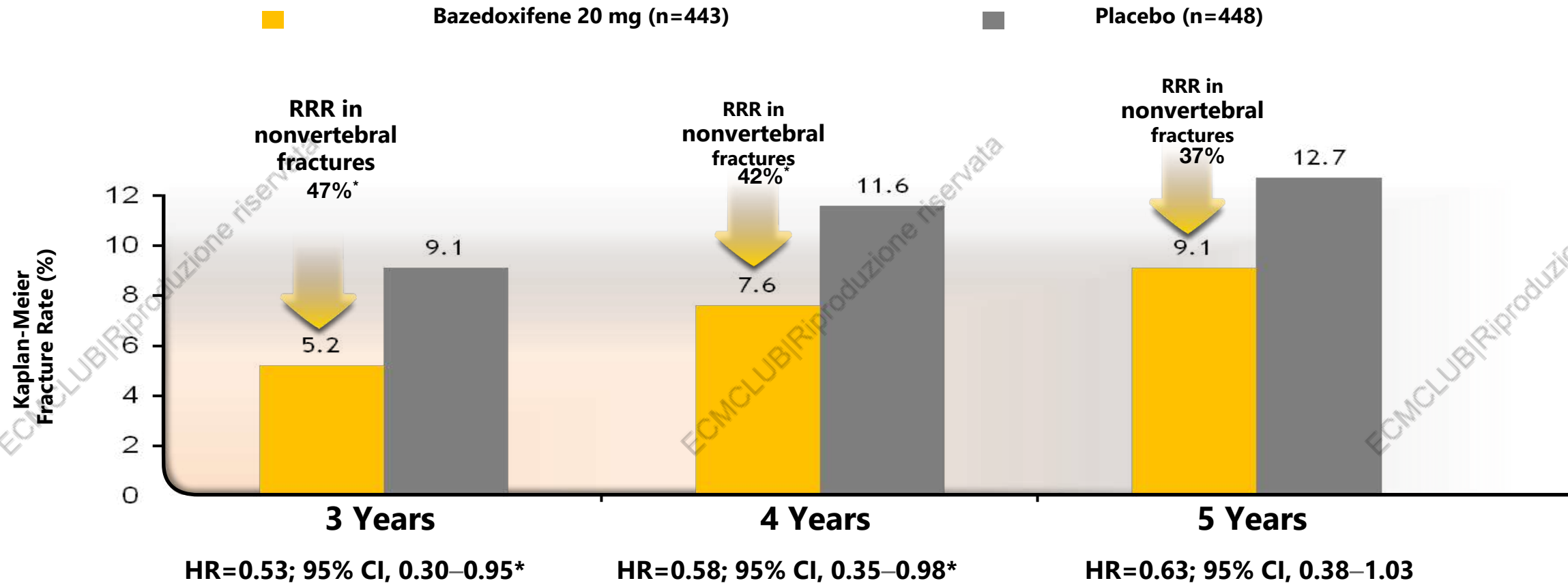


1. Silverman SL, et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-1934. 2. Brown JP, *J Rheumatol.* 2009; 36:2566.

Farmaci anti-riassorbitivi/11

SERMs/4

Effetti a 5 anni sulle fratture non-vertebrali nelle donne ad alto rischio/2

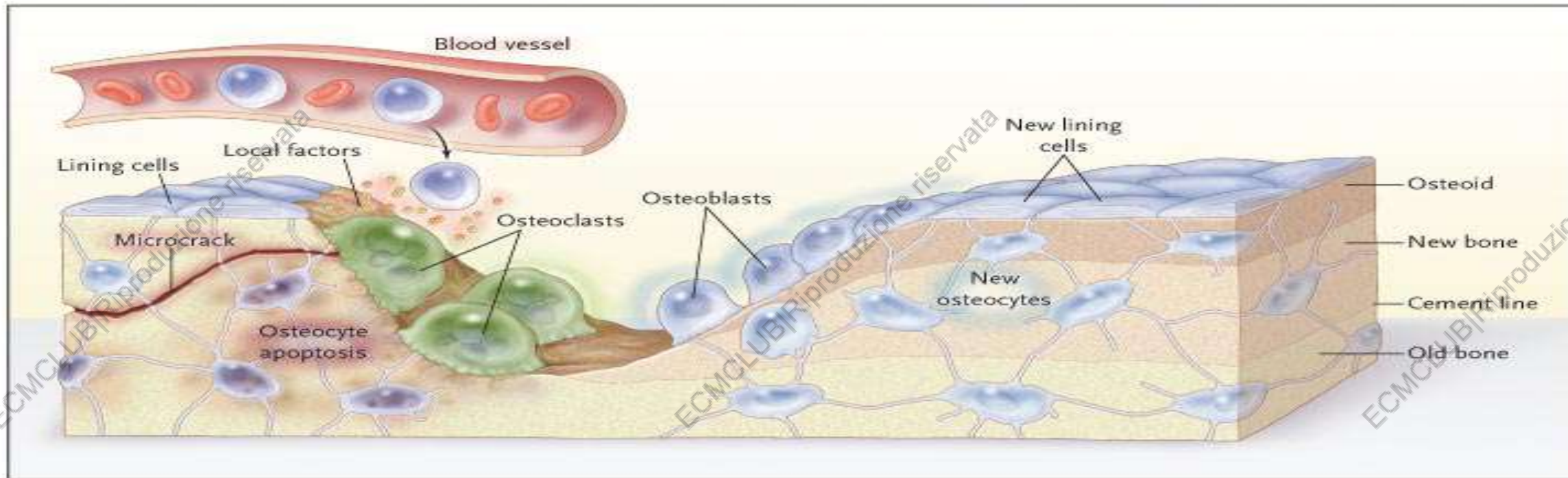


High-risk women (n=1324) had a femoral neck T-score ≤ -3.0 and/or ≥ 1 moderate or severe vertebral fracture or multiple mild vertebral fractures.

* $P < 0.05$ vs placebo.

1. Silverman SL, et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-1934. 2. Brown JP, *J Rheumatol.* 2009; 36:2566.

Farmaci anabolici/1



Approccio antiriassorbitivo

Bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Acido Zoledronico)

SERMs

Denosumab

Approccio “misto”

Ranelato di stronzio

Approccio anabolico

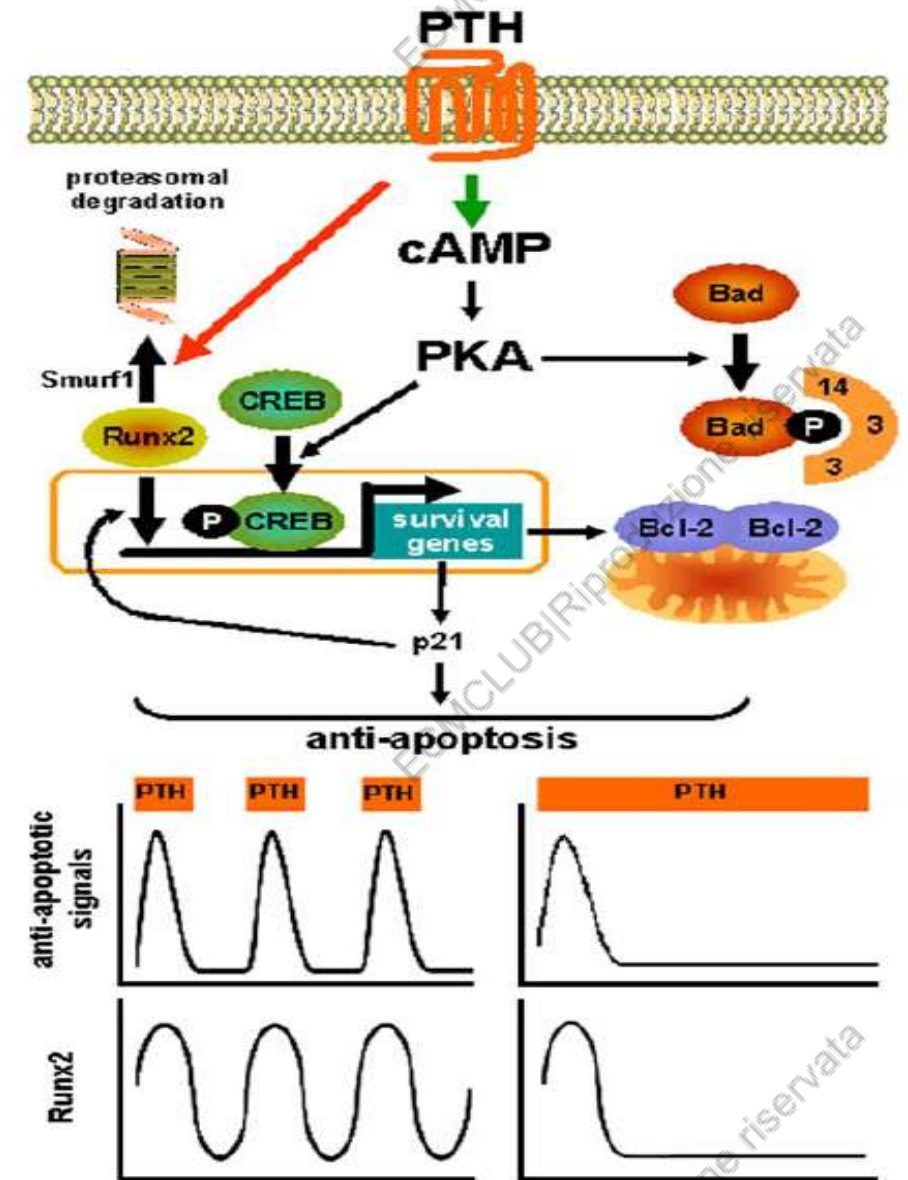
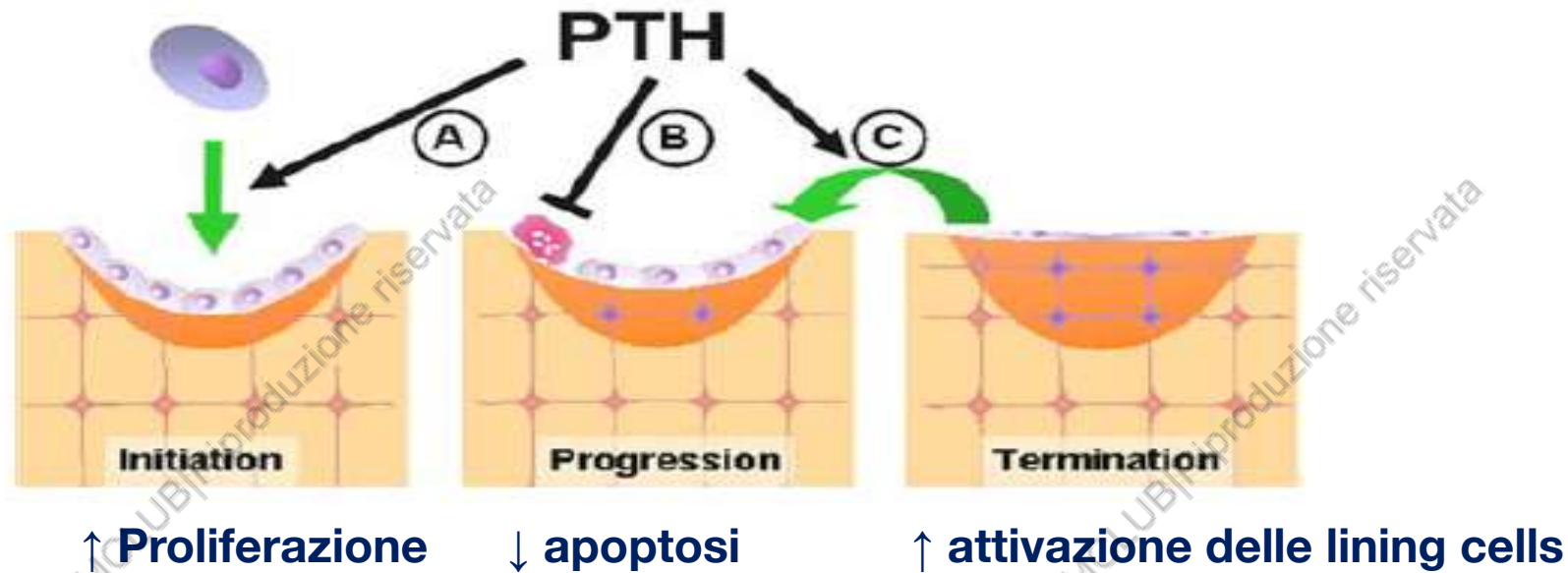
Teriparatide

Abaloparatide

Romsozumab

Farmaci anabolici/2

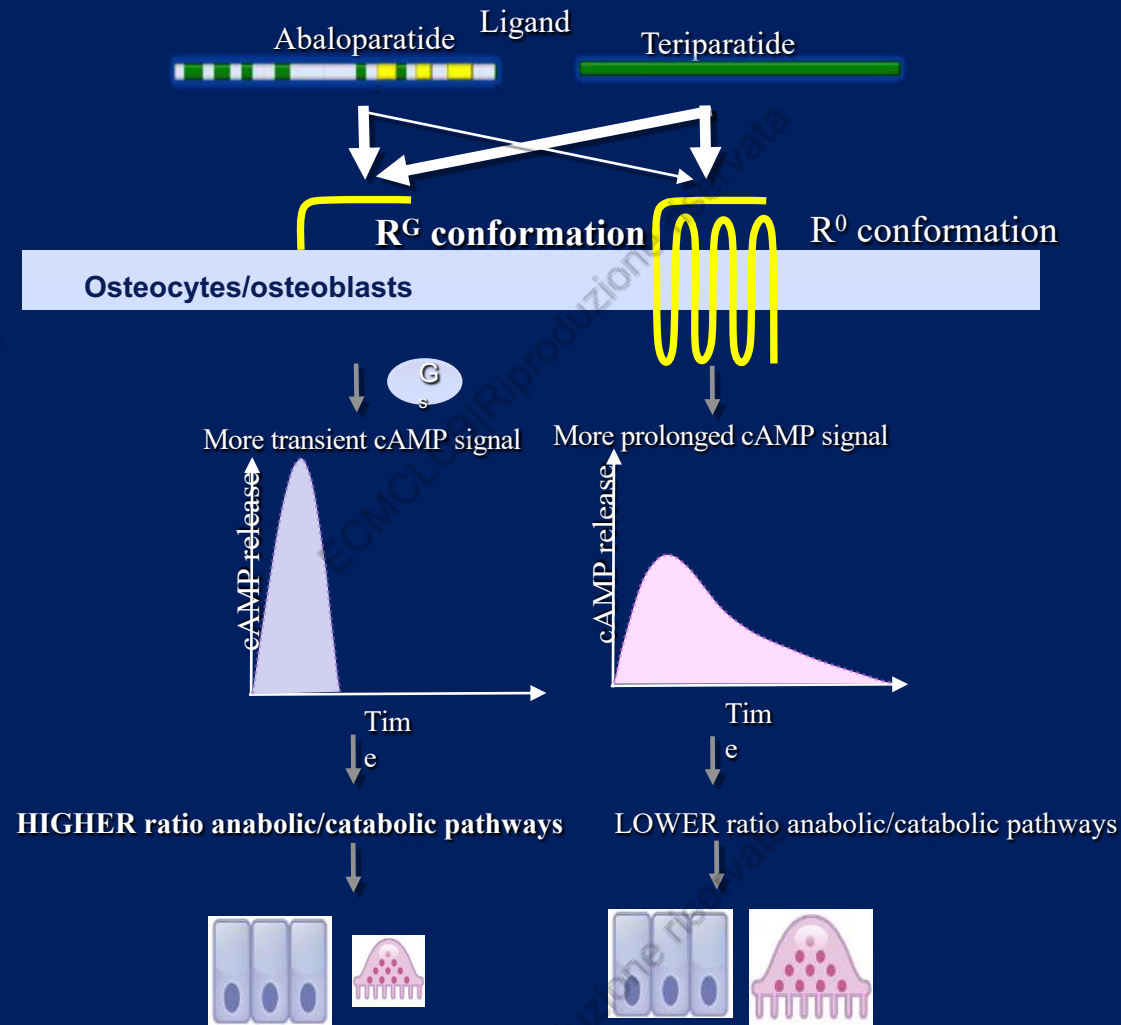
Meccanismo d'azione del teriparatide



Farmaci anabolici/3

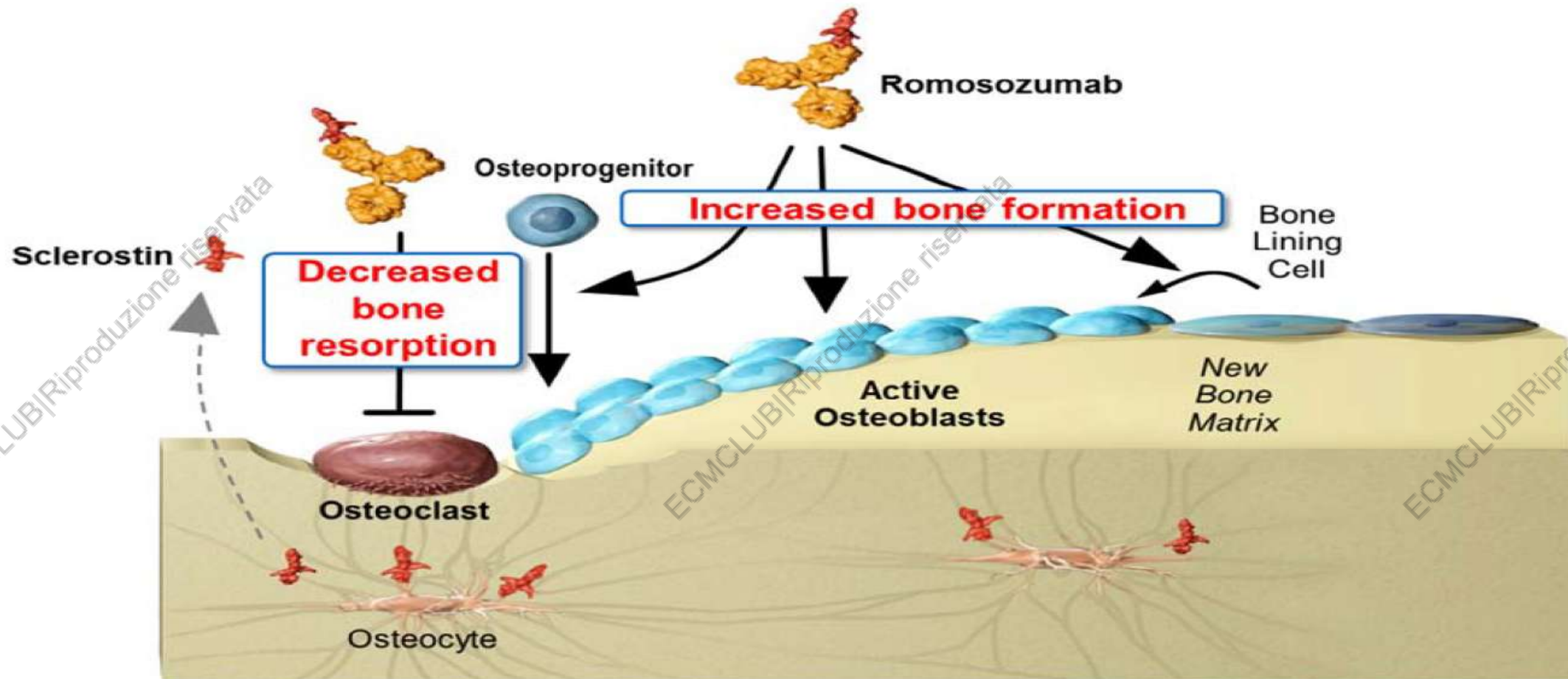
Meccanismo d'azione dell'abaloparatide

Donovan, Cremers and Bilezikian.
Pharmacokinetics of PTH and analogues
Brit J Clin Pharmacol, 2017 (in press)



Farmaci anabolici/4

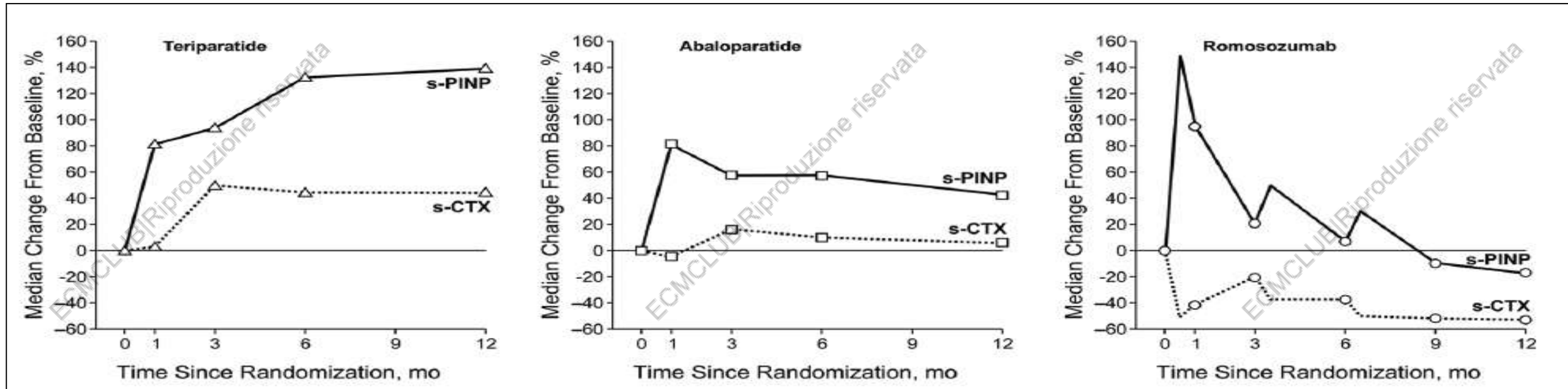
Meccanismo d'azione del Romosozumab



1. Amgen Briefing Information for the January 16, 2019 Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee. Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM629458.pdf. Accessed August 10, 2019.

Farmaci anabolici/5

Effetti sul turnover osseo



Farmaci anabolici/6

Efficacia antifratturativa/1

Farmaco	Fratture Vert.	Fratture Femore	Fratture Non Vert.
Calcio+VitD	NS	0.81	NS
ALN	0.57	0.61	0.84
RIS	0.61	0.73	0.78
IBN	0.67	NS	NS
ZOL	0.38	0.60	0.79
Denosumab	0.32	0.56	0.80
TPTD	0.27	NS	0.62
AbaloPTD	0.14	NS	0.51
Romosozumab	0.33	0.44	0.67

AGENDA

- Farmaci anti-osteoporotici: meccanismi d'azione ed evidenze di efficacia
- **Terapia dell'osteoporosi nella pratica clinica**
 - Quando iniziare
 - Quale farmaco utilizzare (anti-rassorbitivo vs. anabolico)
 - Prospettive terapeutiche

Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/3

Quando iniziare: prevenzione primaria vs. prevenzione secondaria

Prevenzione primaria

**Rischio BMD-
dipendente**

**Rischio BMD-
indipendente**

Prevenzione secondaria

**Fratture
vertebrali/femorali**

Fratture Nonvertebrali/femorali

Prevenzione primaria BMD-dipendente/1

BMD e rischio fratturativo

Stima della probabilità di frattura a 10 anni per ogni valore di BMD (T -score)

Età	1	0.5	0	-0.5	-1	-1.5	-2	-2.5	-3	-4
45	1.8	2.3	2.8	3.5	4.3	5.4	6.6	8.1	10	15
50	2.4	3	3.8	4.7	5.9	7.4	9.2	11.3	14.1	21.3
55	2.6	3.3	4.1	5.3	6.7	8.5	10.7	13.4	16.8	26
60	3.2	4.1	5.1	6.5	8.2	10.4	13	16.2	20.2	30.6
65	4	5	6.3	8	10	12.6	15.6	19.3	23.9	35.5
70	4.3	5.5	7.1	9	11.5	14.6	18.3	22.8	28.4	42.3
75	4.2	5.4	7	9.1	11.8	15.2	19.4	24.5	30.8	46.2
80	4.6	6	7.7	9.9	12.7	16.2	20.5	25.6	31.8	46.4
85	4.5	5.8	7.4	9.4	12	15.3	19.1	23.8	29.4	42.7

Prevenzione primaria BMD-dipendente/2

Calcolo del rischio mediante algoritmi

28/02/2021 - 61 anni - Donna in menopausa - 55Kg - 165cm

4

Storia familiare frattura femore e vertebre: No

Pregresse fratture vertebrali o di femore: No

Altre pregresse fratture osteoporotiche: No

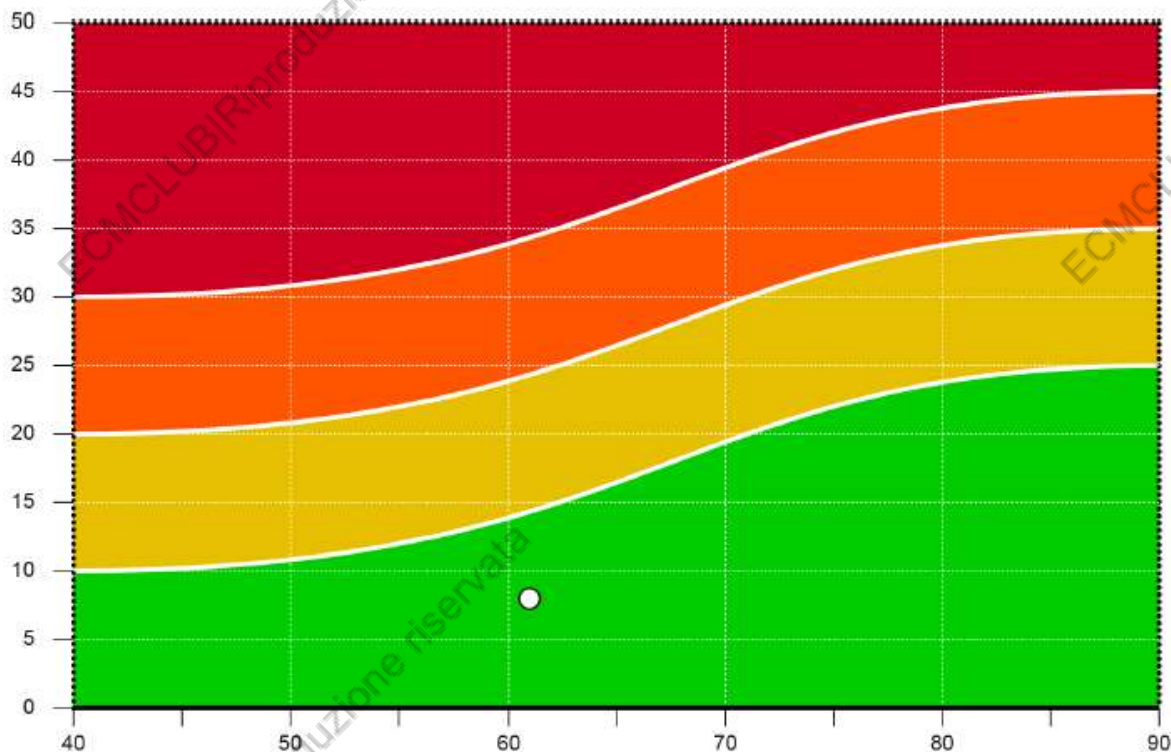
Comorbidità che aumentano il rischio di frattura: No

Farmaci che aumentano il rischio di frattura: No

TScore: -2,00 (femore), -3,00 (colonna)

Nota 79: No

Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 8%



Prevenzione primaria BMD-dipendente/2

Calcolo del rischio mediante algoritmi

28/02/2021 - 61 anni - Donna in menopausa - 55Kg - 165cm

4

Storia familiare frattura femore e vertebre: No

Pregresse fratture vertebrali o di femore: No

Altre pregresse fratture osteoporotiche: No

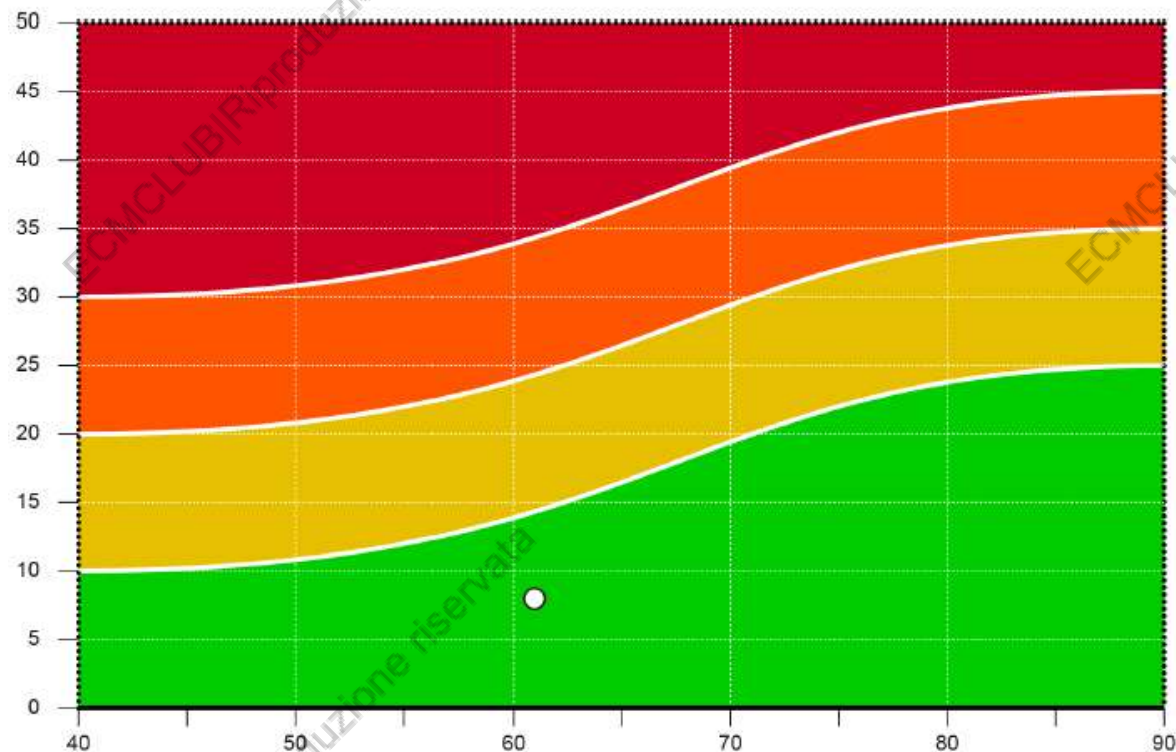
Comorbidità che aumentano il rischio di frattura: No

Farmaci che aumentano il rischio di frattura: No

TScore: -2,00 (femore), -3,00 (colonna)

Nota 79: No

Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 8%



28/02/2021 - 61 anni - Donna in menopausa - 55Kg - 165cm

5

Storia familiare frattura femore e vertebre: Si

Pregresse fratture vertebrali o di femore: No

Altre pregresse fratture osteoporotiche: No

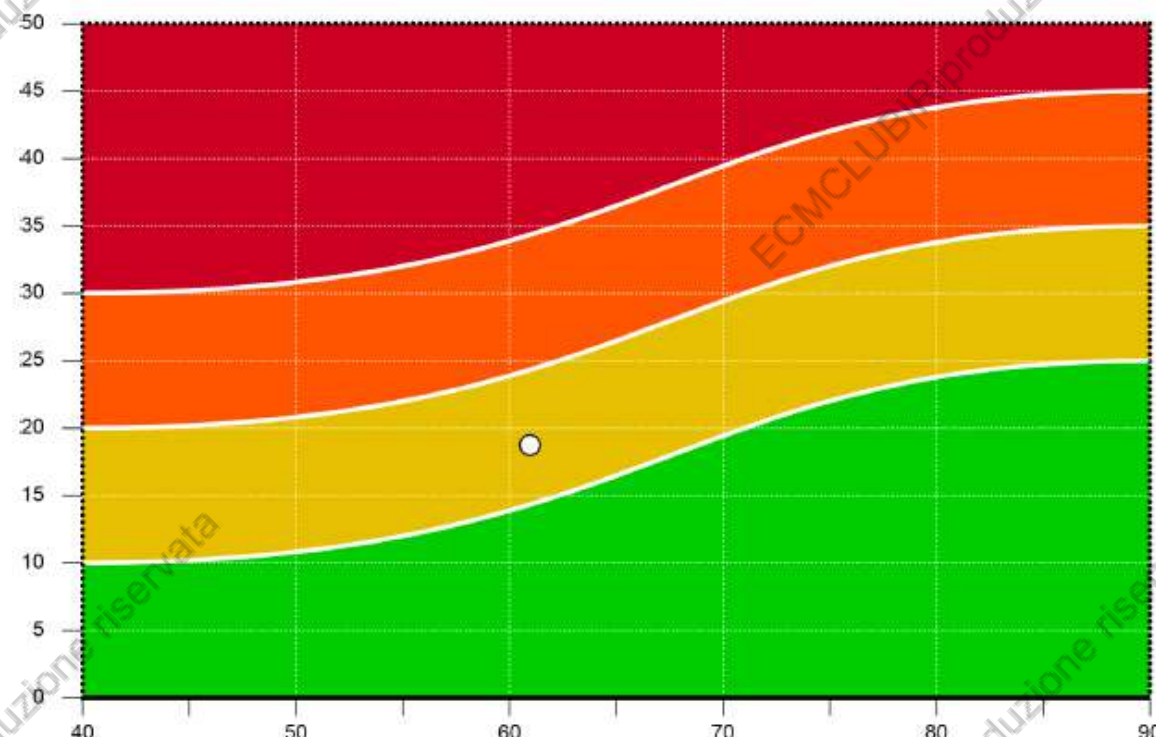
Comorbidità che aumentano il rischio di frattura: Diabete

Farmaci che aumentano il rischio di frattura: No

TScore: -2,00 (femore), -3,00 (colonna)

Nota 79: Si

Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 19%



Prevenzione primaria BMD-dipendente/3

Applicazione della nota 79

NOTA 79 – maggio 2015	
trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalenti e $\geq 5\text{mg/die}$	
trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	
T-score colonna o femore ≤ -4	
T-score colonna o femore ≤ -3 e almeno una delle seguenti condizioni	Familiarità per frattura di vertebre o di femore
	Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)

Prevenzione primaria BMD indipendente/1

Applicazione della nota 79

NOTA 79 – maggio 2015

Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalenti e $\geq 5\text{mg/die}$

Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico

T-score colonna o femore ≤ -4

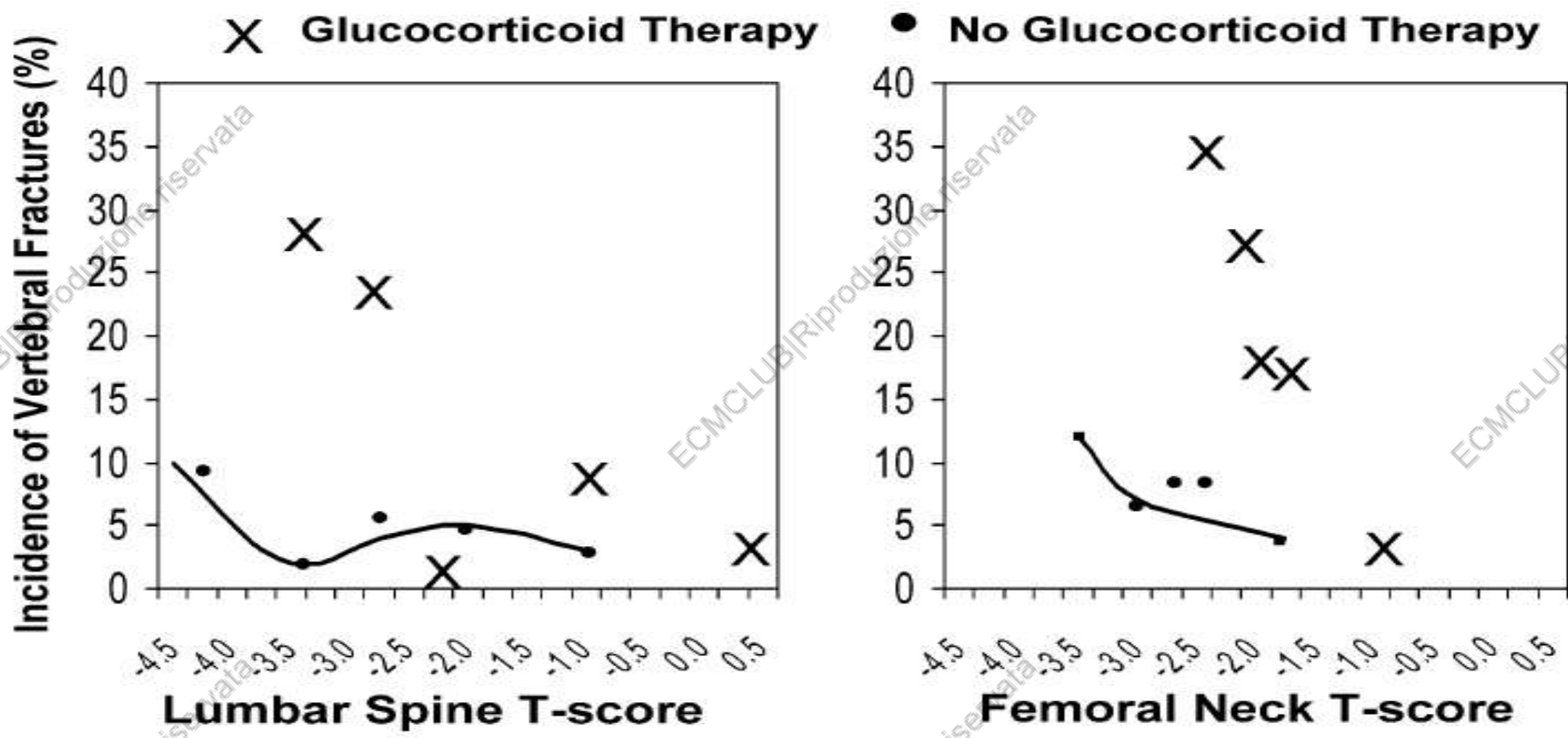
Familiarità per frattura di vertebre o di femore

T-score colonna o femore ≤ -3 e almeno una delle seguenti condizioni

Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)

Prevenzione primaria BMD-indipendente/2

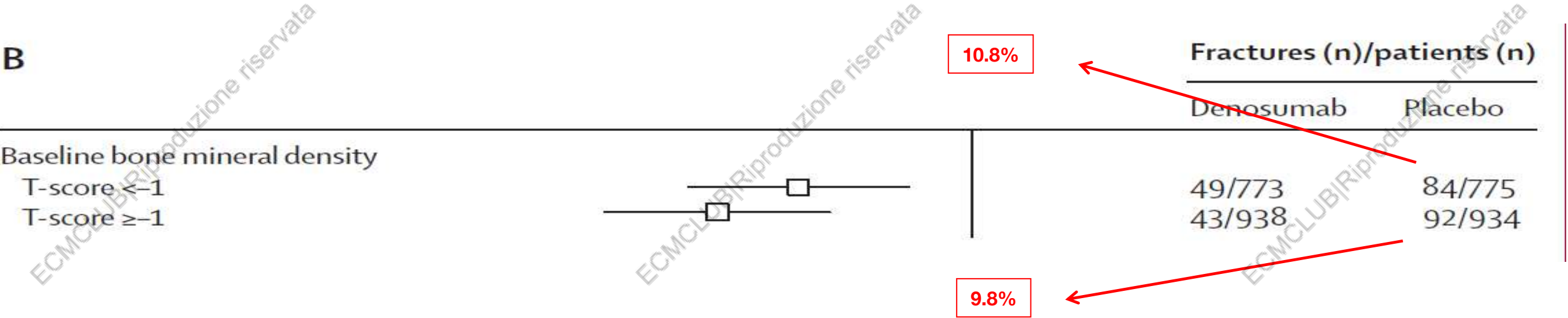
Rischio fratturativo nella GIOP



Prevenzione primaria BMD-indipendente/3

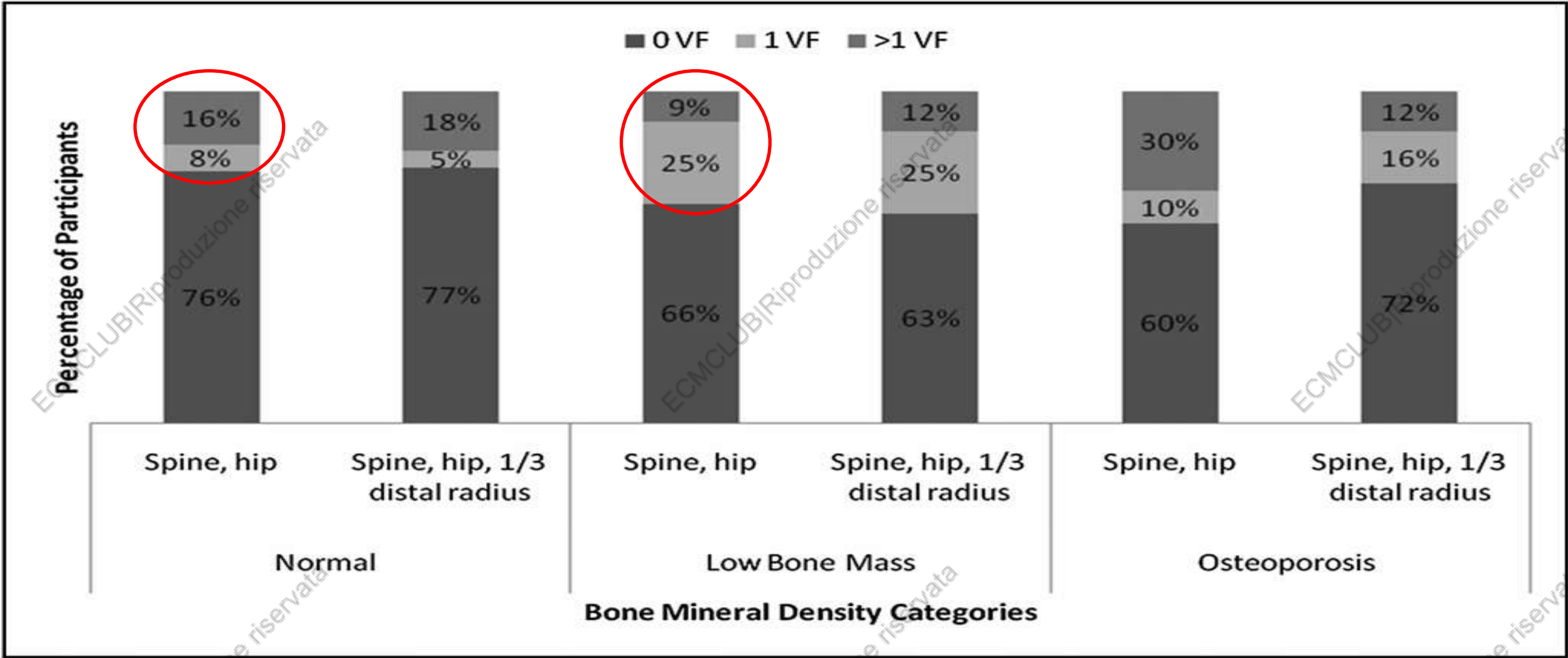
Rischio fratturativo nella deprivazione estrogenica

B



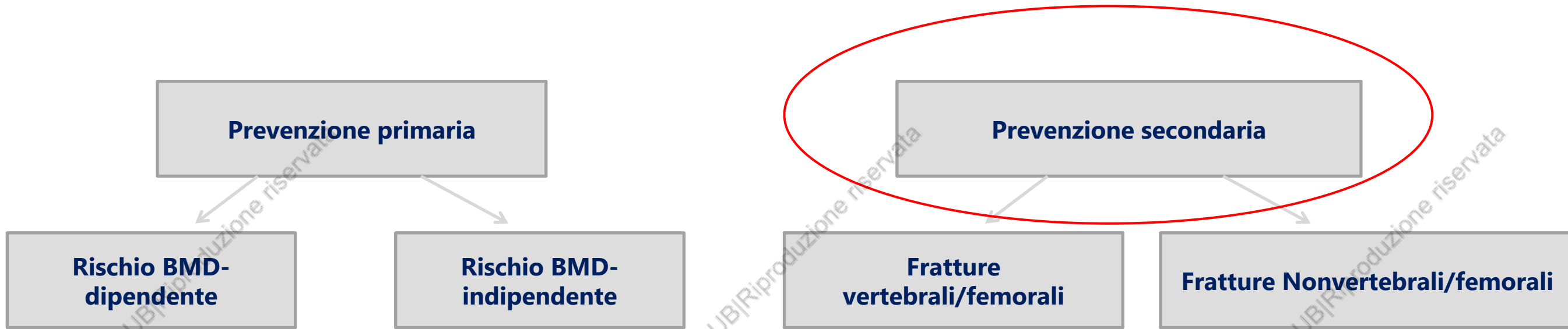
Prevenzione primaria BMD-indipendente/4

Rischio fratturativo nella deprivazione androgenica



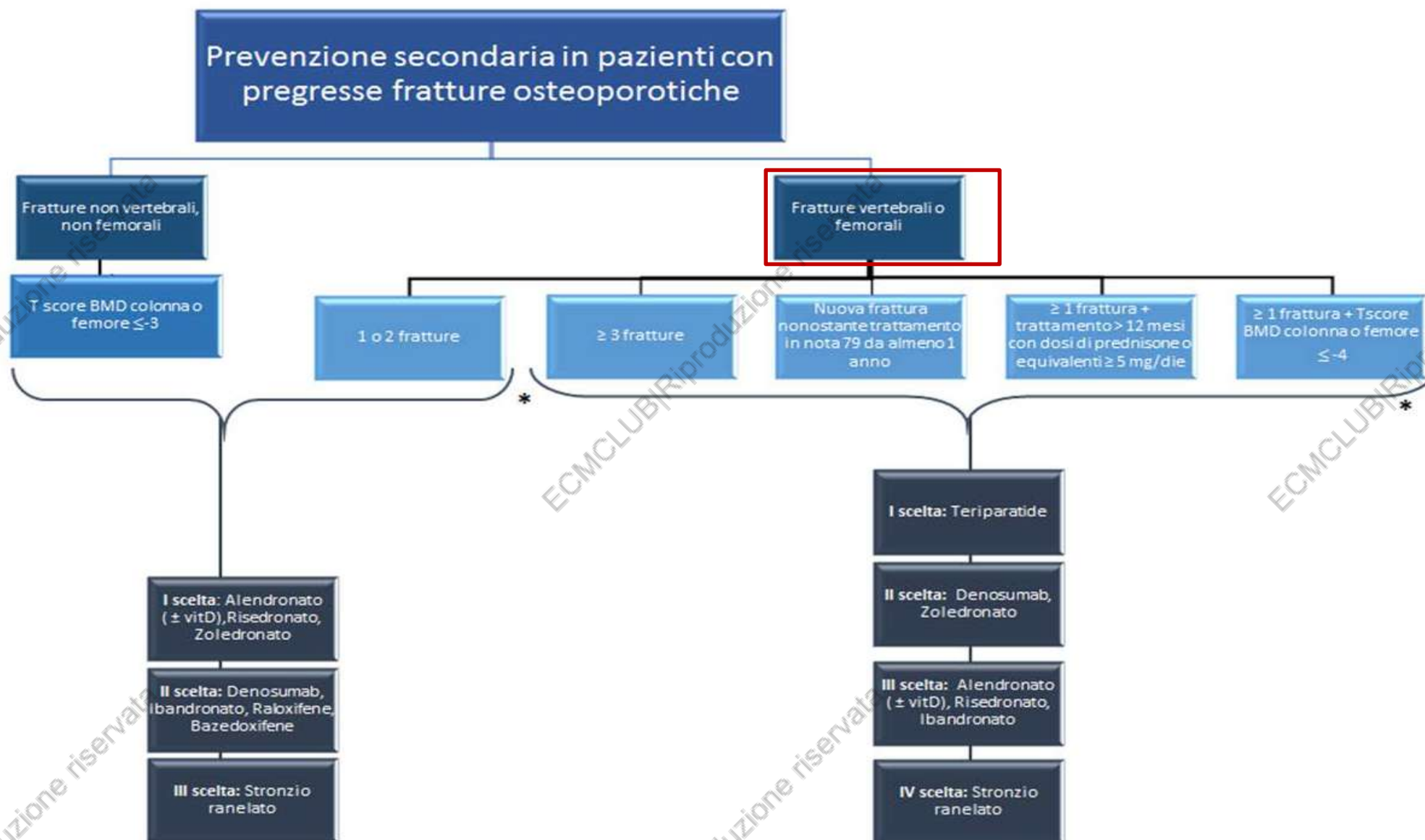
Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/2

Quando iniziare: prevenzione secondaria



Prevenzione secondaria/1

Importanza delle fratture vertebrali



Prevenzione secondaria/2

Diagnosi delle fratture vertebrali morfometriche

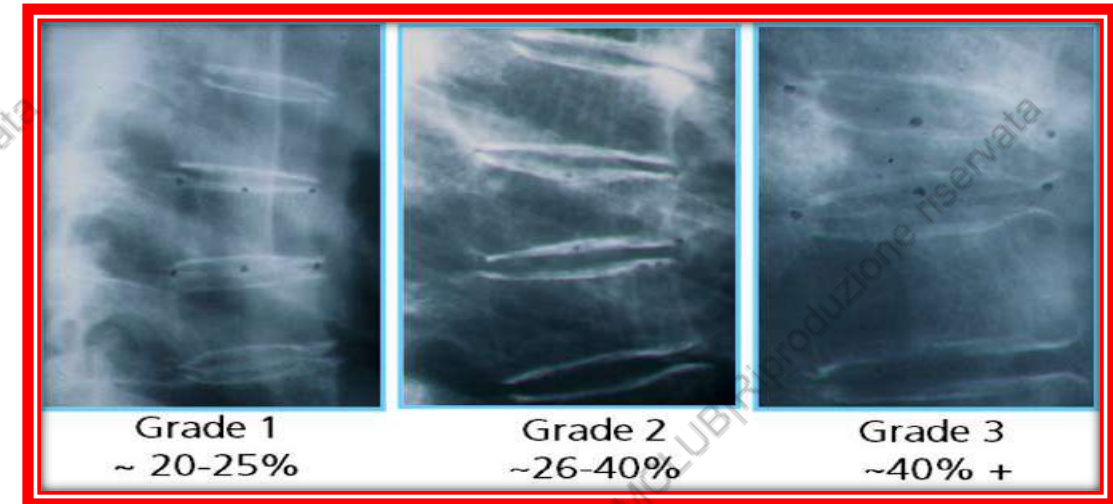
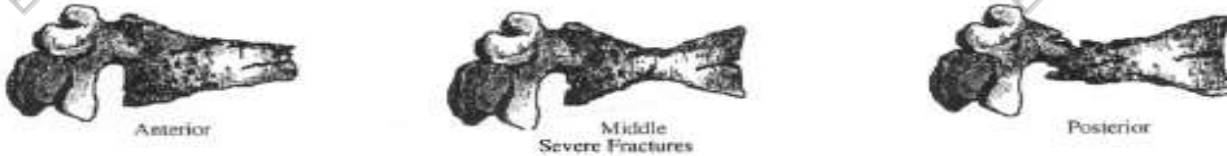
1: a MILD deformity with a 20-25% reduction in anterior, middle, and/or posterior height (relative to the same or adjacent vertebrae) accompanied by a reduction in area of approximately 10-20%;



2: a MODERATE deformity with a >25-40% reduction in any height and an approximate 20-40% reduction in area:



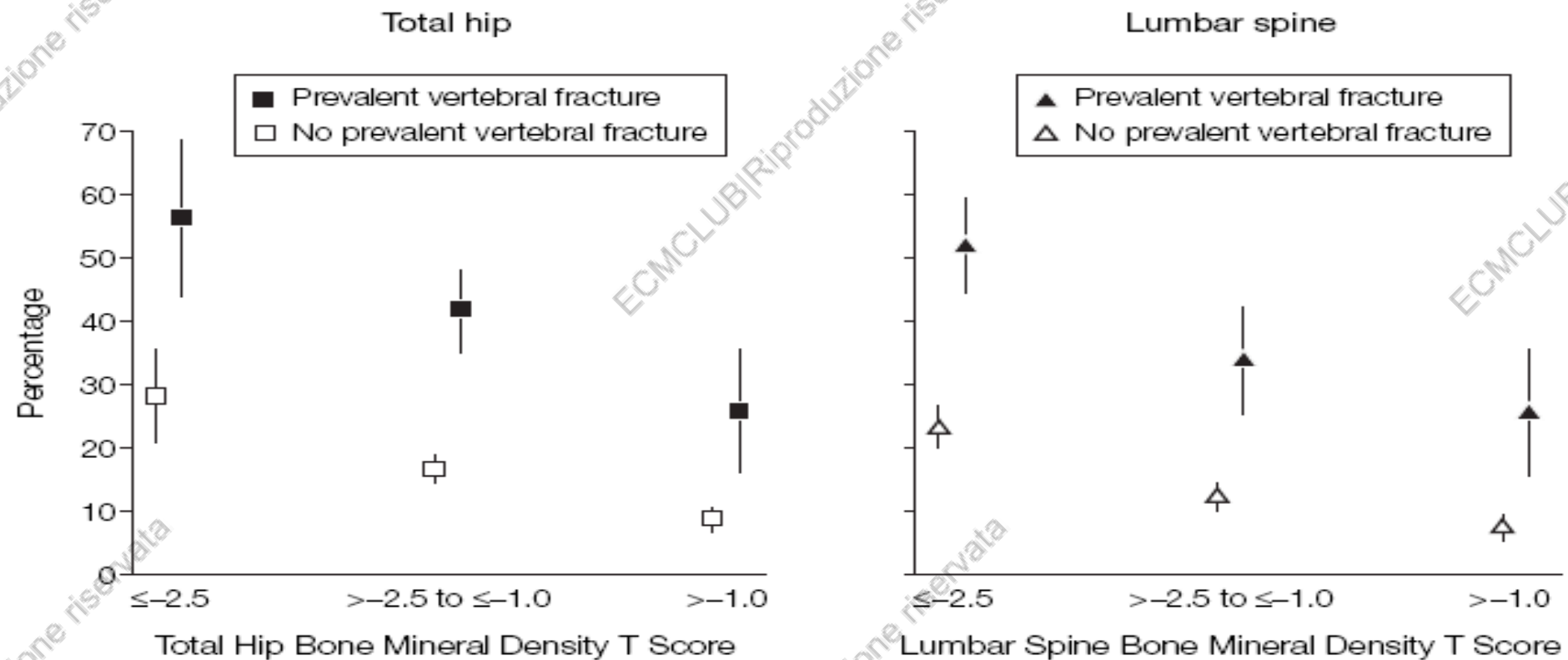
3: a SEVERE deformity with a reduction of >40% in any height and accompanying area:



Prevenzione secondaria/4

Significato clinico-prognostico delle fratture vertebrali morfometriche/2

L'identificazione delle fratture prevalenti predice il successivo rischio di fratture vertebrali, indipendentemente dal valore di BMD

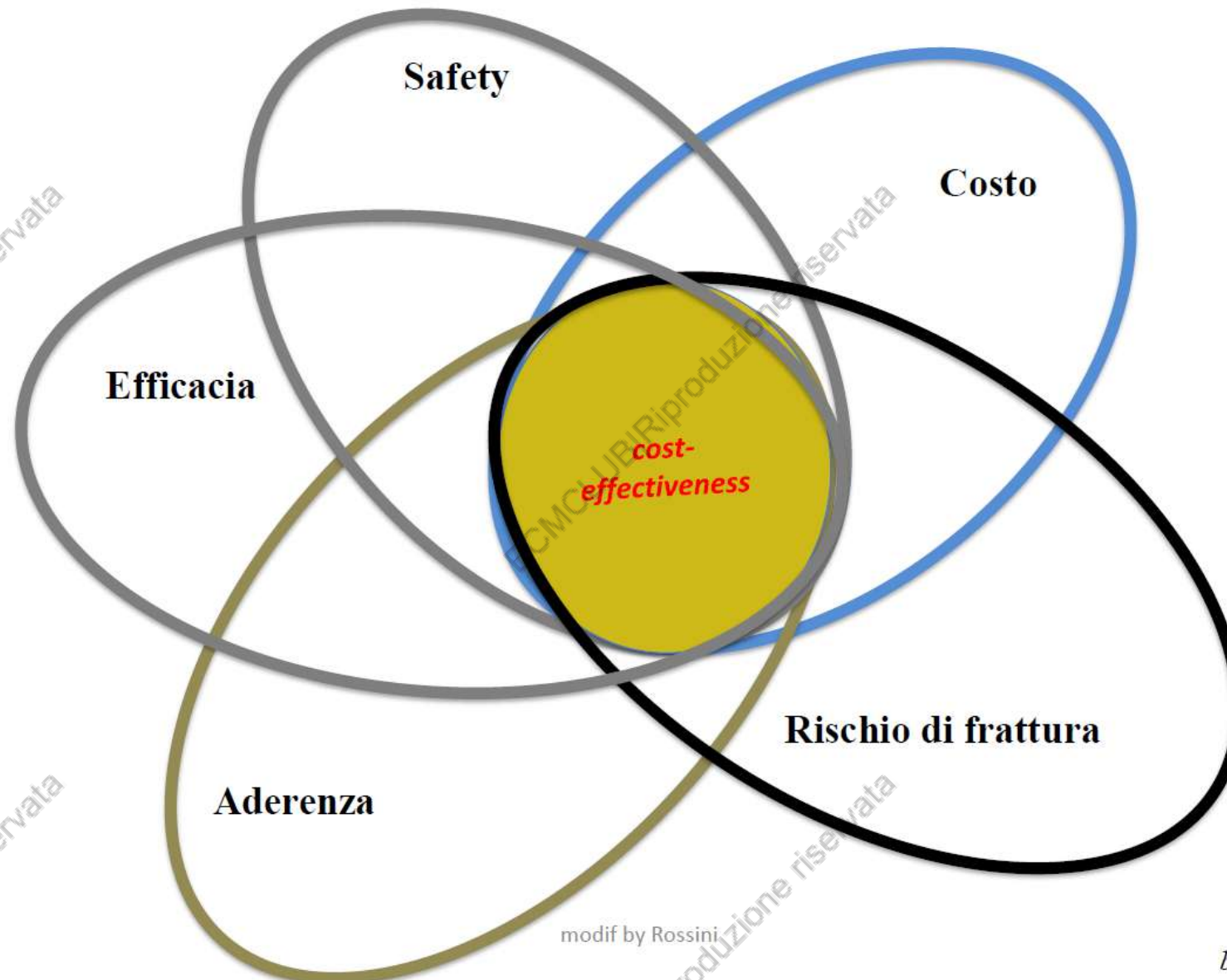


AGENDA

- Farmaci anti-osteoporotici: meccanismi d'azione ed evidenze di efficacia
- Terapia dell'osteoporosi nella pratica clinica
 - Quando iniziare
 - Quale farmaco utilizzare (anti-riassorbitivo vs. anabolico)
 - Prospettive terapeutiche

Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/1

Criteri di scelta del farmaco



by Rossini

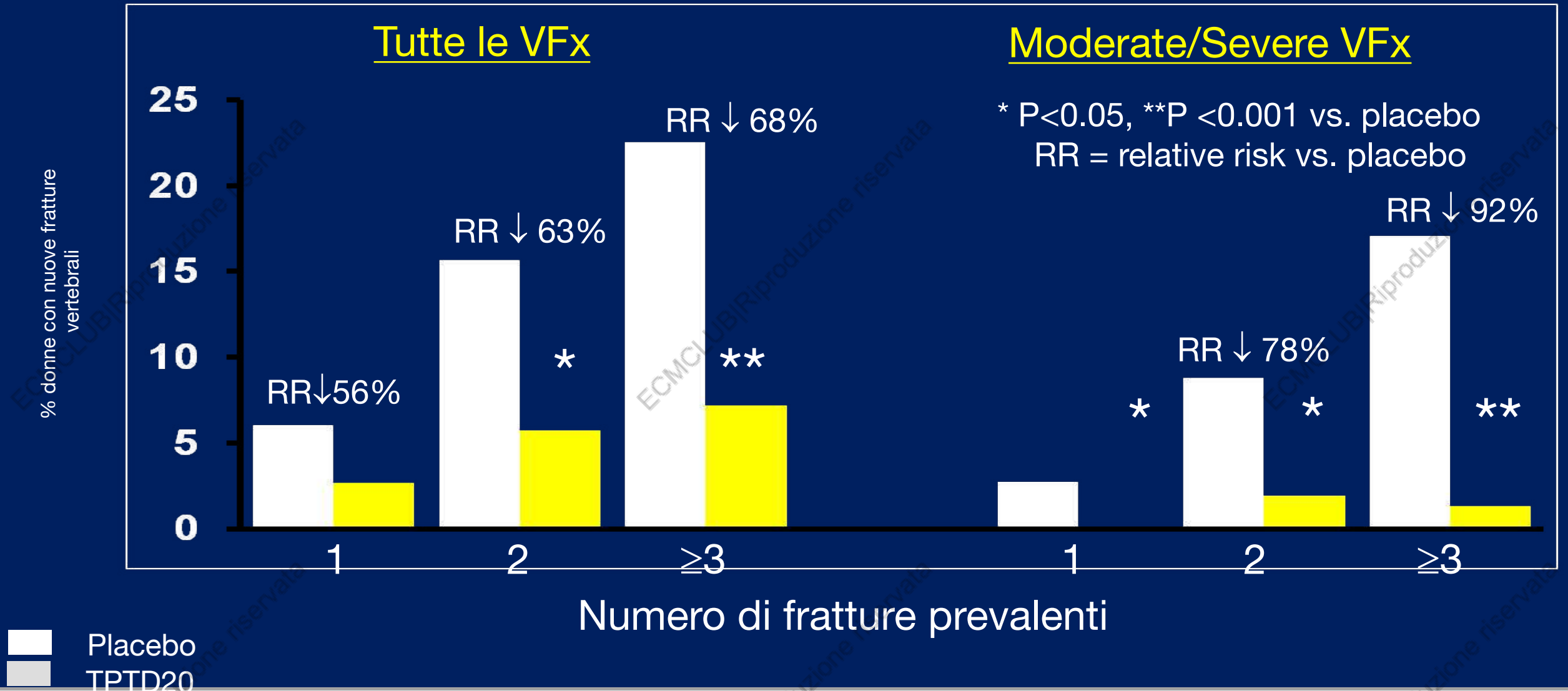
Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/2

Scelta del farmaco basata sul profilo di rischio fratturativo



Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/3

Razionale all'utilizzo del teriparatide nell'osteoporosis severa/1

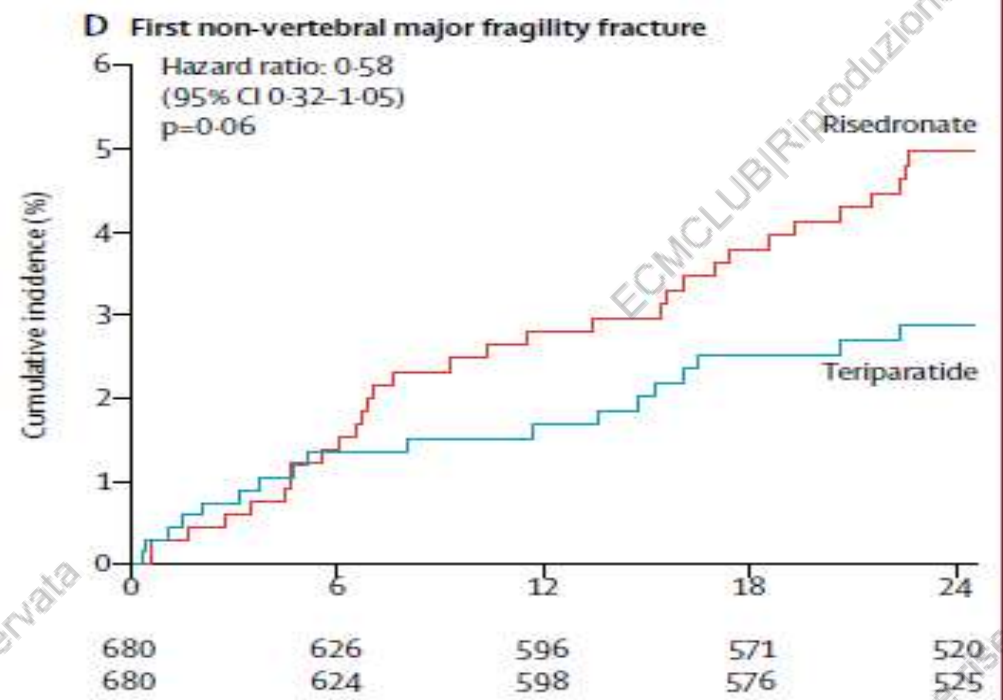
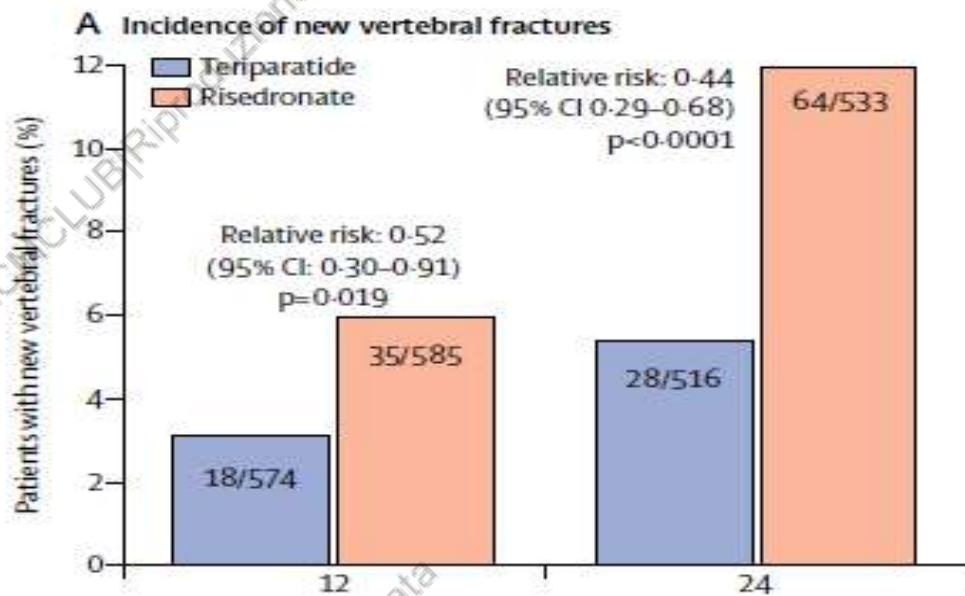


Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/4

Razionale all'utilizzo del teriparatide nell'osteoporosi severa/2

Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

David L Kendler, Fernando Marin, Cristiano A F Zerbini, Luis A Russo, Susan L Greenspan, Vit Zikan, Alicia Bagur, Jorge Malouf-Sierra, Péter Lakatos, Astrid Fahrleitner-Pammer, Eric Lespessailles, Salvatore Minisola, Jean Jacques Body, Piet Geusens, Rüdiger Mörcke, Pedro López-Romero



Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/5

Razionale all'utilizzo del teriparatide nella GIOP/1

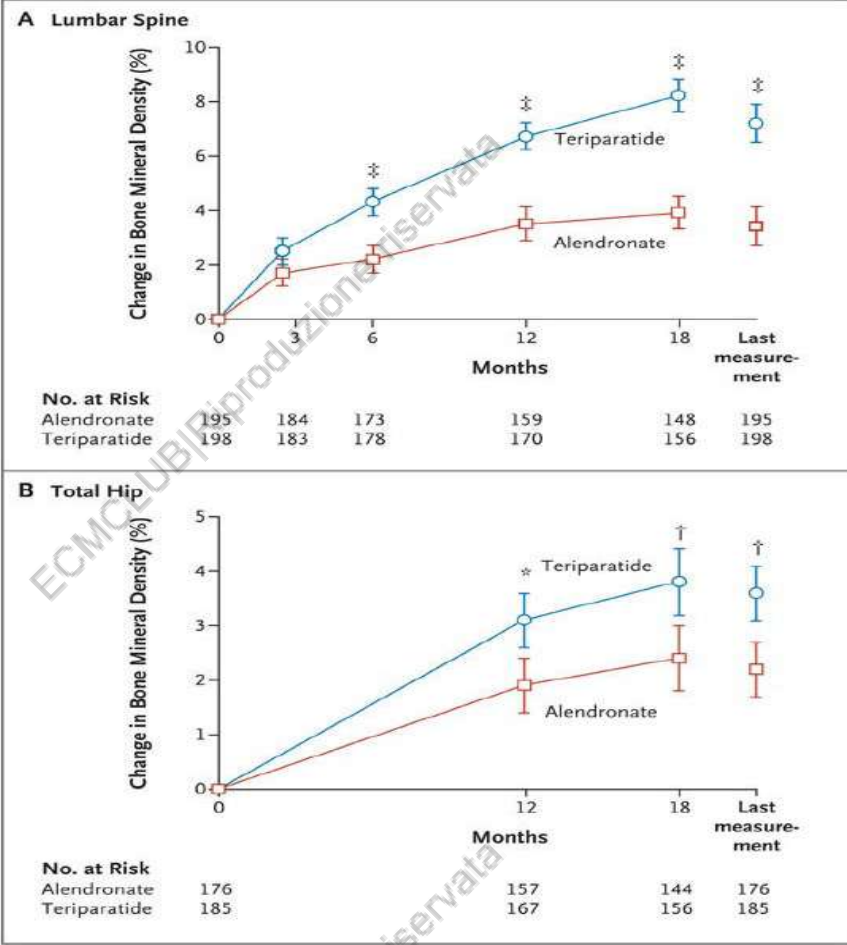


Table 2. Summary of New Fractures and Clinically Relevant Adverse Events.

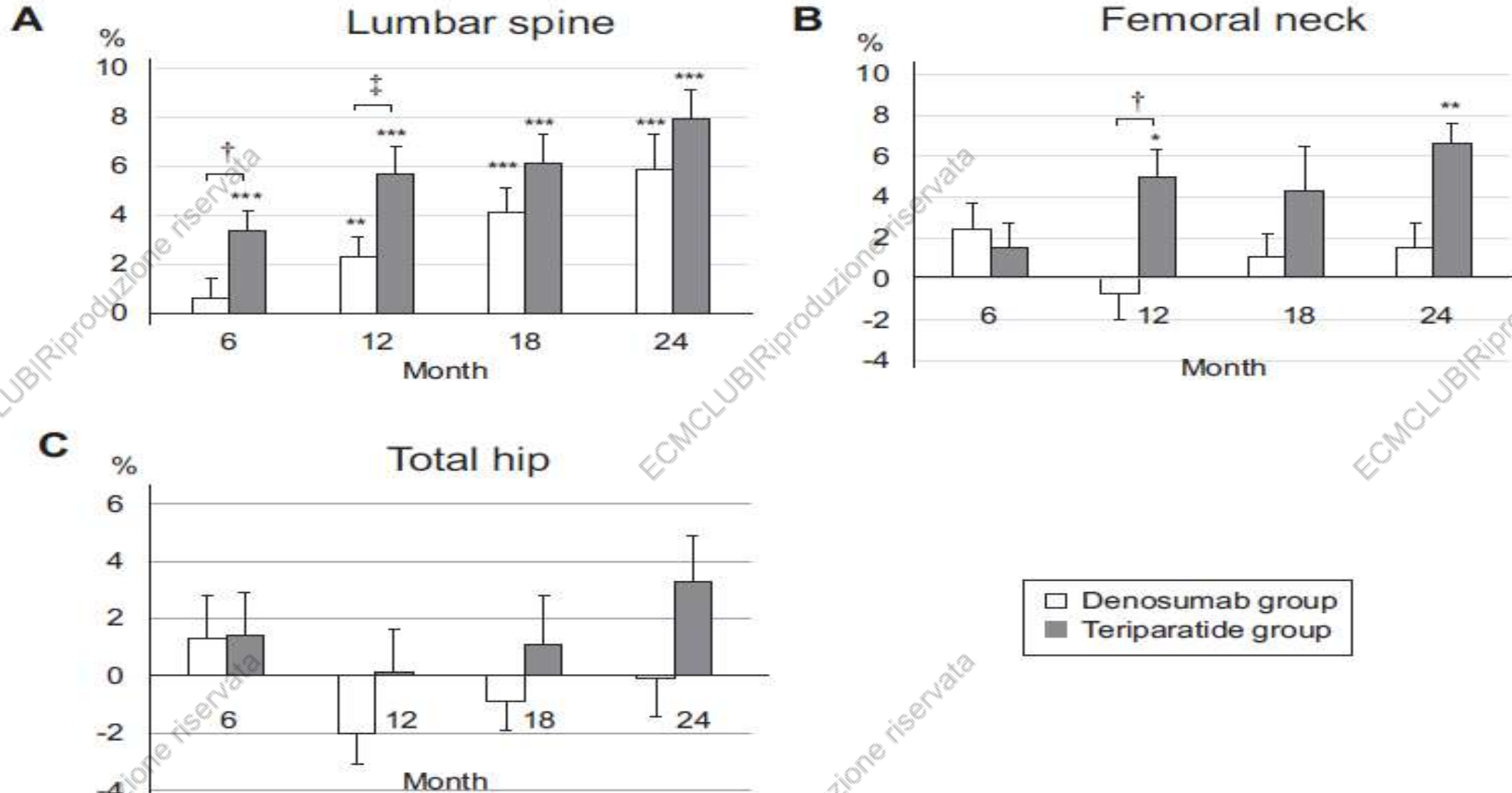
Variable	Alendronate (N = 214)	Teriparatide (N = 214)	P Value
Fractures			
Vertebral — no./total no. (%)*			
Radiographic evidence	10/165 (6.1)	1/171 (0.6)	0.004
Clinical evidence†	3/165 (1.8)	0	0.07
Nonvertebral — no. (%)‡			
Any	8 (3.7)	12 (5.6)	0.36
Nonvertebral fragility	3 (1.4)	5 (2.3)	0.46

Table 2. Incident vertebral and nonvertebral fractures in subjects with glucocorticoid-induced osteoporosis*

Fracture type	Subjects taking alendronate (n = 214)	Subjects taking teriparatide (n = 214)	P
≥ 1 radiographic vertebral†	13 (7.7)	3 (1.7)	0.007
≥ 1 clinical vertebral‡	4 (2.4)	0	0.037
≥ 1 nonvertebral	15 (7.0)	16 (7.5)	0.843
≥ 1 nonvertebral fragility	5 (2.3)	9 (4.2)	0.256

Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/6

Razionale all'utilizzo del teriparatide nella GIOP/2



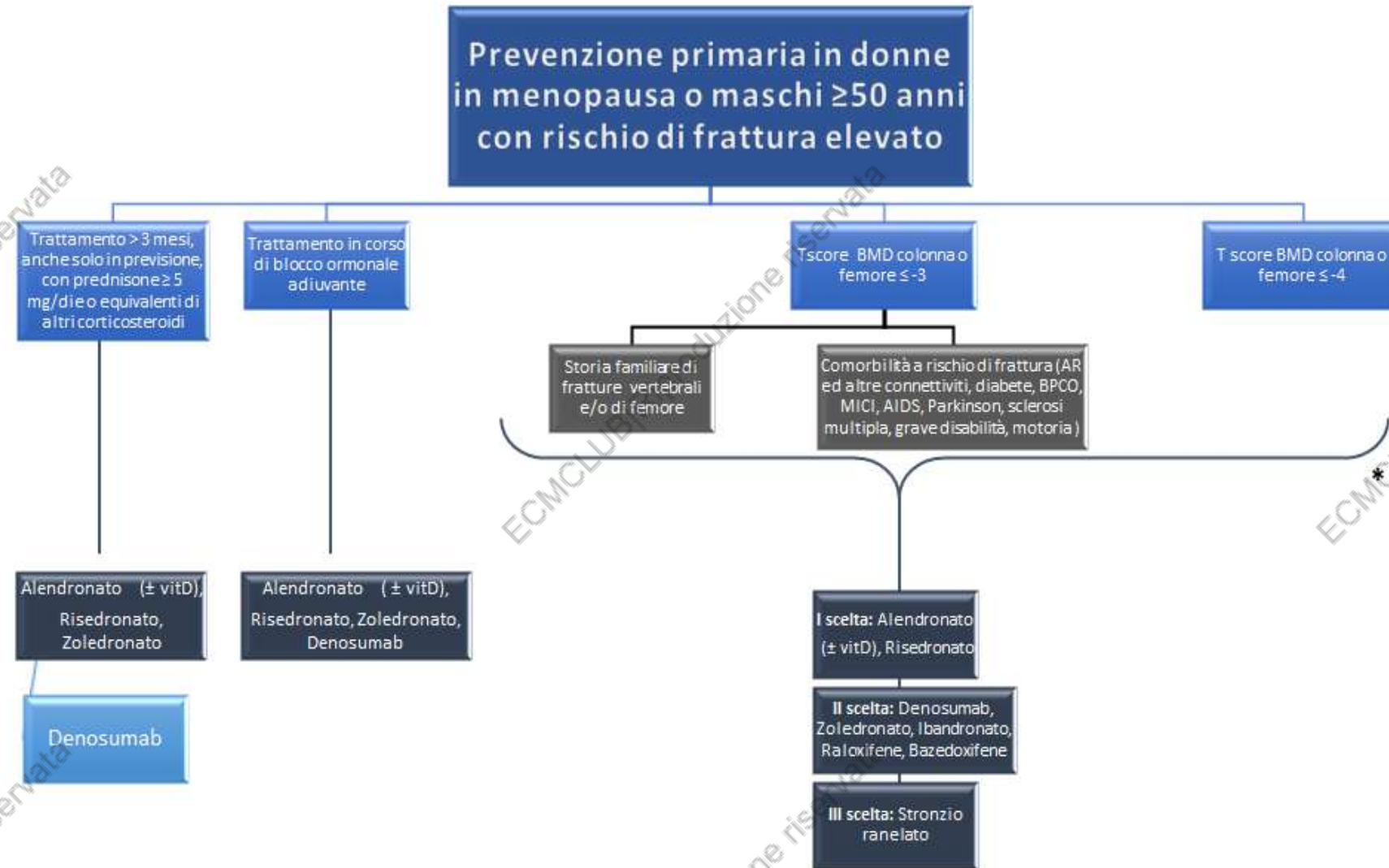
Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/7

Scelta basata sul profilo di sicurezza

- **Pazienti neoplastici o con storia di RT:** NO teriparatide
- **Pazienti con iperparatiroidismo primitivo/Paget:** NO teriparatide
- **Pz con reflusso G-E:** NO Bps orali; alendronato effervescente?
- **Pz con insufficienza renale** (Cl < 40): NO zoledronato (prudenza con i Bps per os); OK denosumab anche per Cl < 30
- **Pz immunodepresso o con infezioni ricorrenti o infezioni cutanee:** precauzione con denosumab
- **Donne con sindrome post-menopausale:** NO SERMs
- **Donne con trombofilia o con tromboflebiti:** NO SERMs

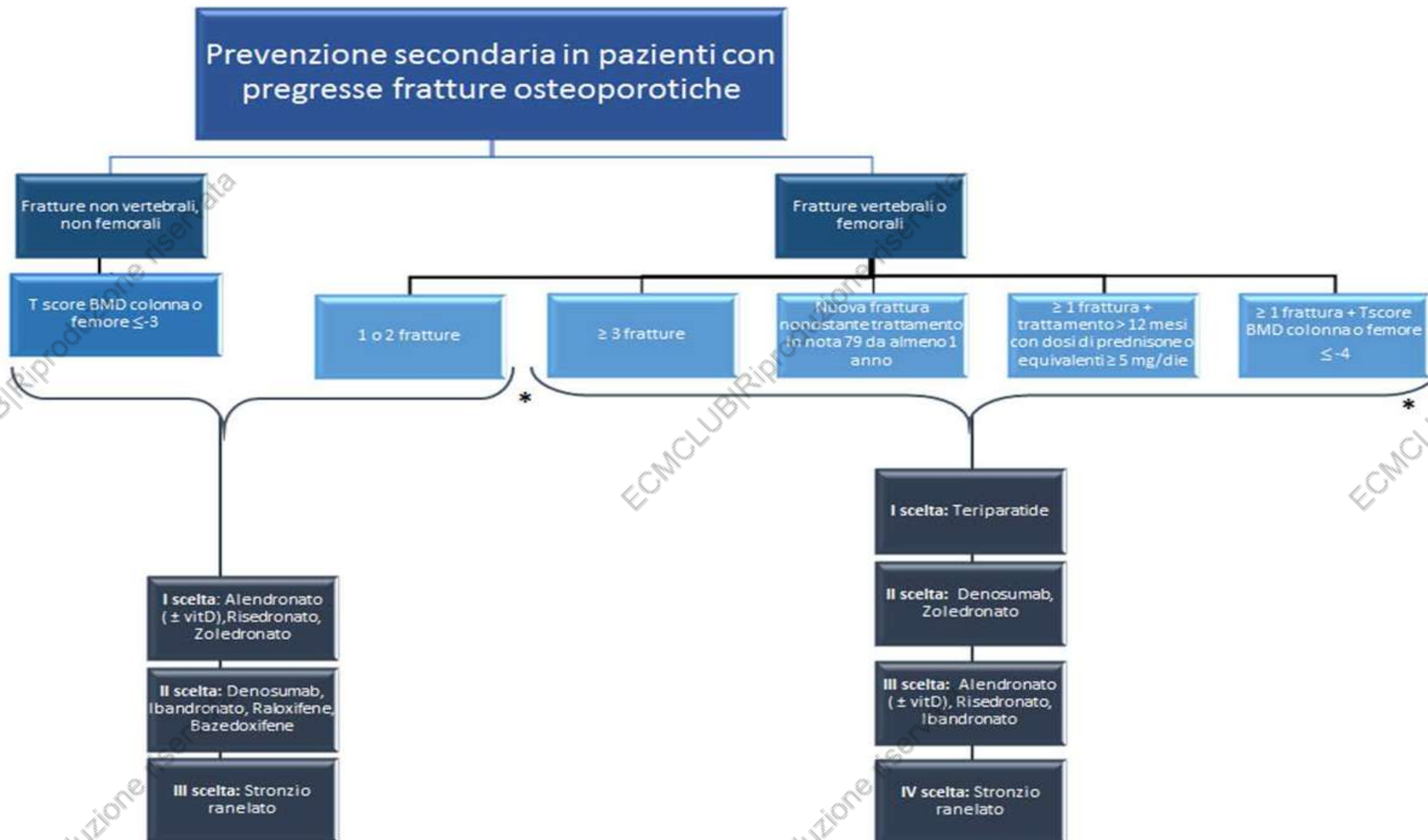
Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/8

Scelta del farmaco guidata dalla nota 79/1



Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/9

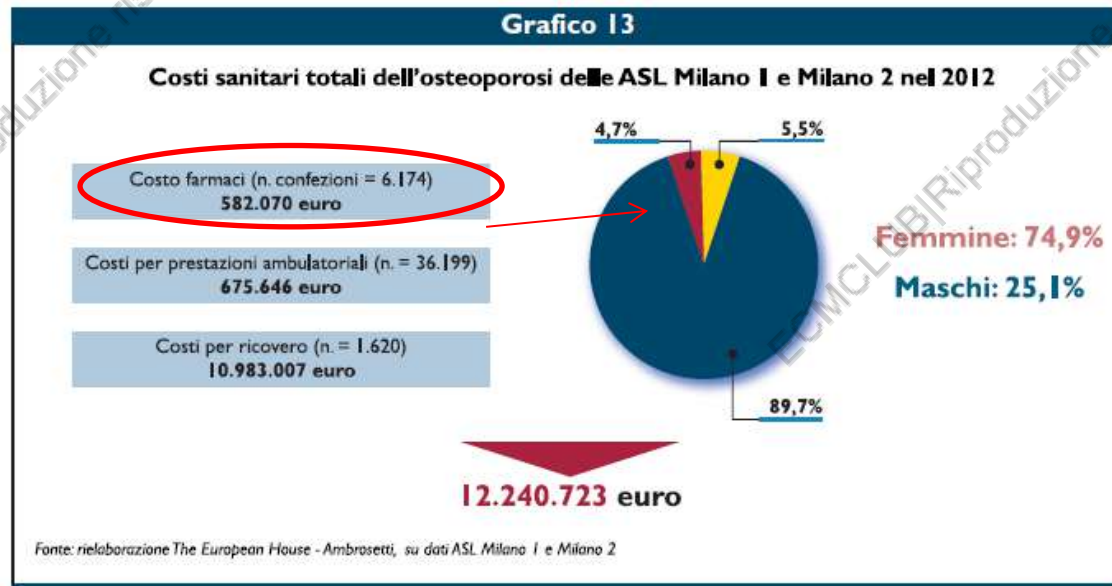
Scelta del farmaco guidata dalla nota 79/2



Terapia anti-osteoporotica nella pratica clinica/10

Importanza dell'applicazione della nota 79

Oggi meno del 50% dei soggetti a rischio è trattato con farmaci anti-osteoporotici



European House Ambrosetti 2014

Applicazione nota 79



Aumento del numero di pts. trattati



Aumento della spesa farmaceutica



Riduzione della spesa sanitaria complessiva

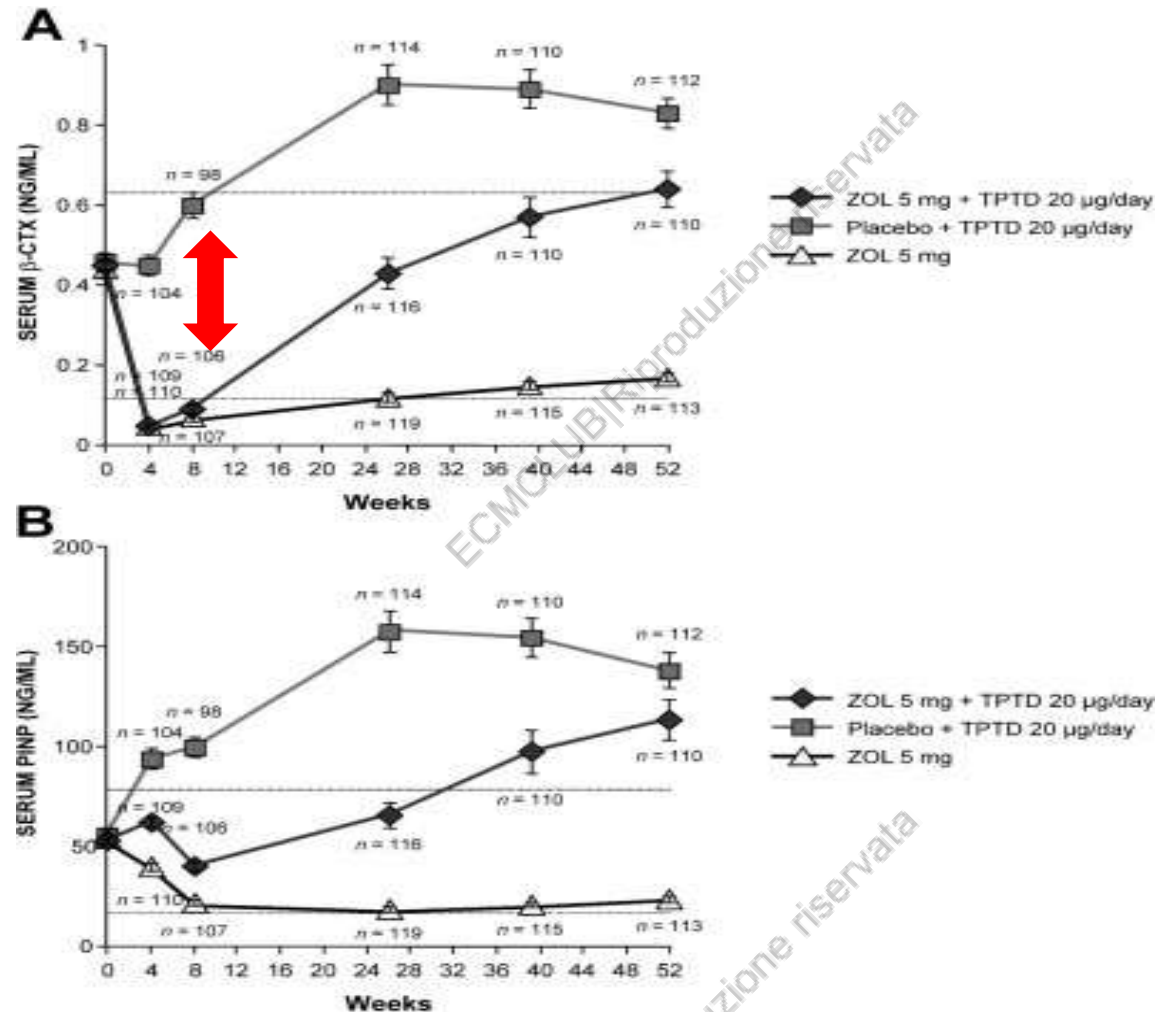
AGENDA

- Farmaci anti-osteoporotici: meccanismi d'azione ed evidenze di efficacia
- **Terapia dell'osteoporosi nella pratica clinica**
 - Quando iniziare
 - Quale farmaco utilizzare (anti-rassorbitivo vs. anabolico)
 - **Prospettive terapeutiche**

Prospettive: terapia di combinazione/1

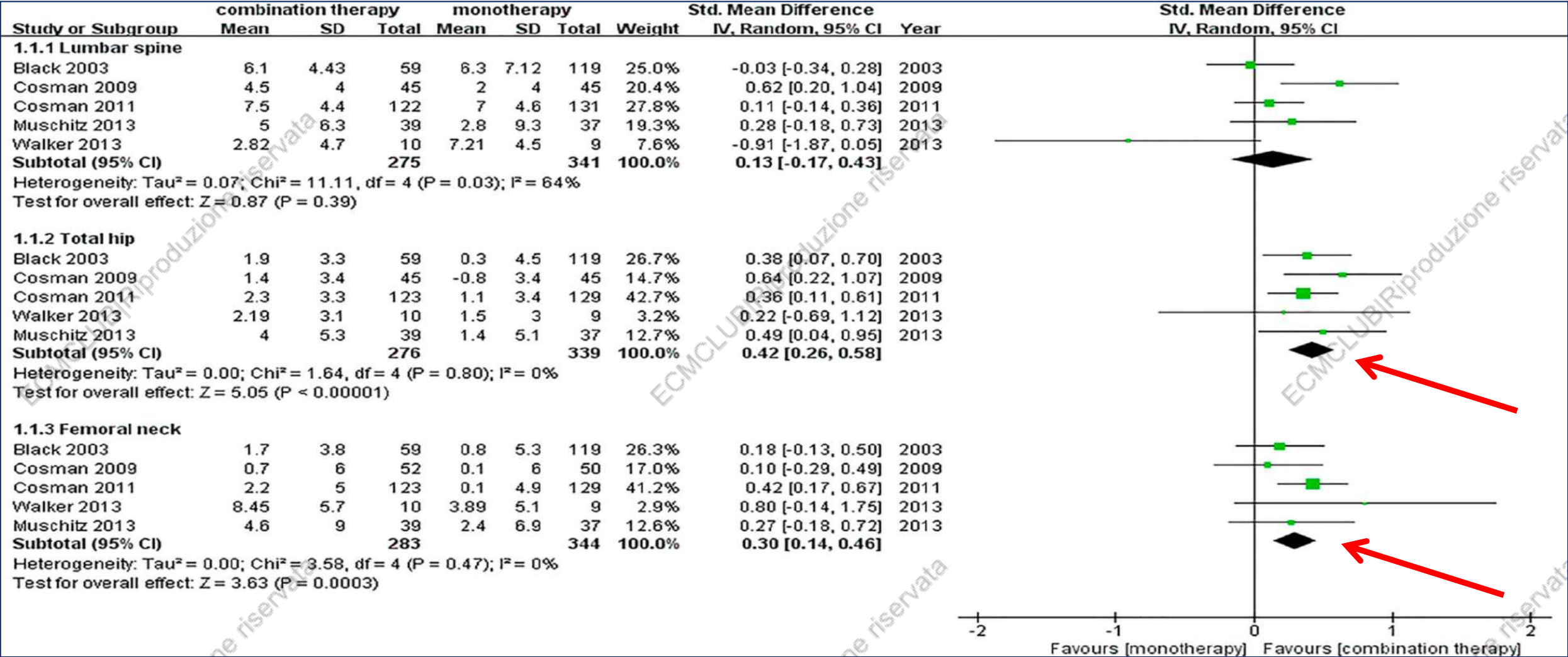
Razionale

Paradigma del teriparatide+zoledronato



Prospettive: terapia di combinazione/2

Effetti sulla BMD



Prospettive: terapia di combinazione/3

Effetti sul rischio di fratture cliniche

