

Nowe nadchodzące terapie w osteoporozie

Piotr Leszczyński
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Oddział Reumatologii i Osteoporozy



Nowe leki w osteoporozie

- Abaloparatyd
 - iniekcyjna forma podskórna (SC)
 - forma transdermalna (TD, 3M's)
- Romosozumab (anty-sklerostyna IgG2)
 - blosozumab (anty-sklerostyna IgG4)
- Odanacatib (inhibitor katepsyny K)

Terapie anaboliczne

- Abaloparatyd (SC i TD):
 - nowy syntetyczny analog PTHrP reagujący z ludzkim receptorem dla PTH1
 - lek w 3 fazie badań klinicznych ACTIVE (18 m-cy) i ACTIVEExtend (6 m-cy)
 - komparatorem w badaniach z formą podskórną jest teryparatyd lub placebo lub alendronian
 - abaloparatyd SC vs TD (ocena profilu farmakokinetycznego: AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2})

Terapie anaboliczne - abaloparatyd SC

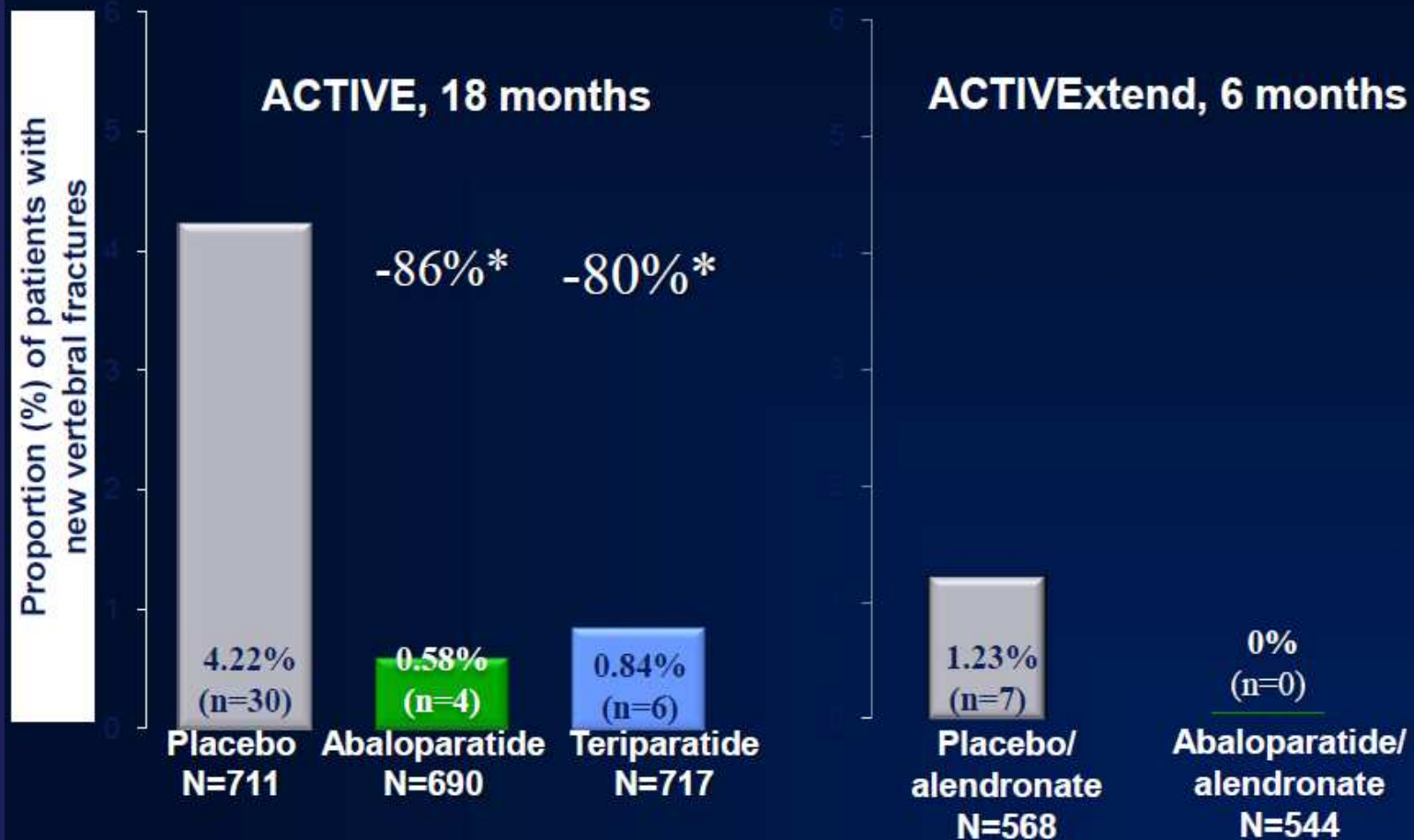
Congress Highlights ASBMR Seattle 2015



Terapie anaboliczne - abaloparatyd SC

Congress Highlights ASBMR Seattle 2015

#1142: Cosman, Miller et al. ACTIVEExtend Trial with Abaloparatide: Risk Reduction of Vertebral Fractures



* $P < 0.0001$

Terapie anaboliczne - abaloparatyd SC

Congress Highlights ASBMR Seattle 2015

#1142: Cosman, Miller et al. ACTIVEExtend Trial with Abaloparatide: Risk Reduction of Non-Vertebral Fractures

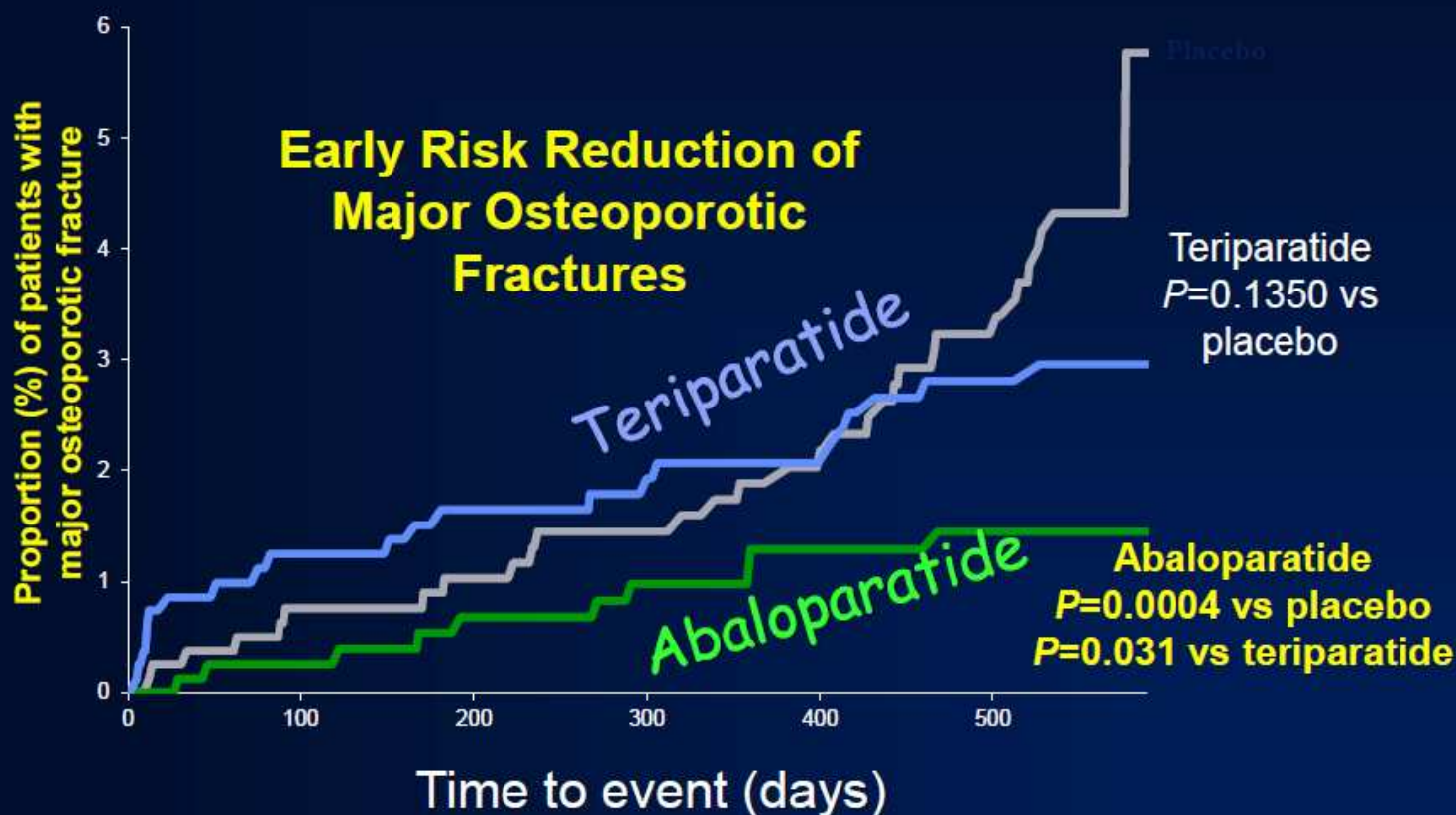


*P= 0.0489 vs placebo ; †P=0.2157 vs placebo

Terapie anaboliczne - abaloparatyd SC

Congress Highlights ASBMR Seattle 2015

#1053: Williams, Fitzpatrick et al. Effects of Abaloparatide on Major Osteoporotic Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis- Results of the Phase 3 ACTIVE Trial



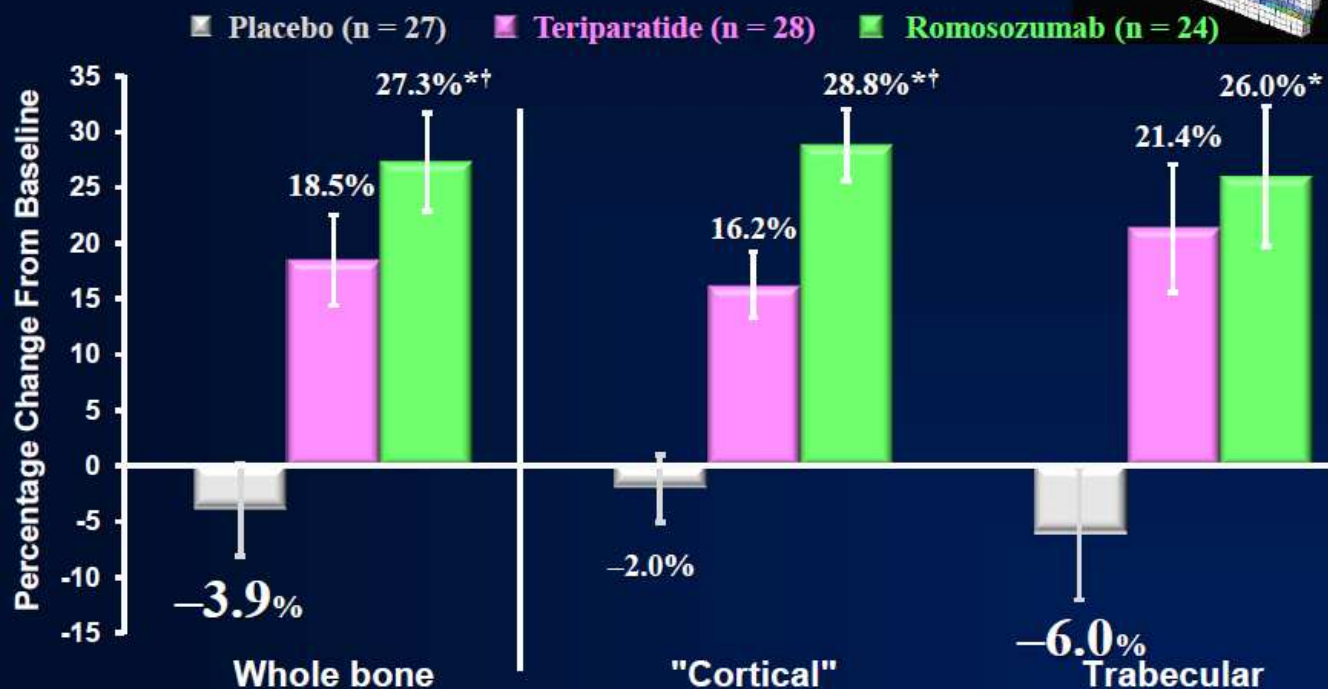
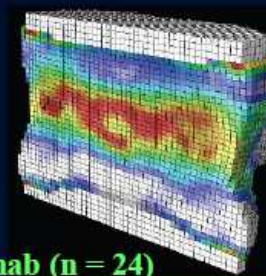
Terapie anaboliczne

- Romosozumab (inhibitor sklerostyny IgG2):
 - szybki wzrost BMD kręgosłupa i kości udowej
 - przejściowy wzrost P1NP (*ang. procollagen type 1 N-terminal propeptide*)
 - spadek s-CTX (*ang. C-terminal telopeptide of type 1 collagen*)
 - przyrost kości korowej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego znacząco większy niż w przypadku teryparatydu (TPTD)

Wpływ romosozumabu na wytrzymałość kości w kręgosłupie lędźwiowym

Congress Highlights ASBMR Seattle 2015

#1143 Keaveny et al. Romosozumab Increased Estimated Strength by FEA at the Lumbar Spine at Month 12

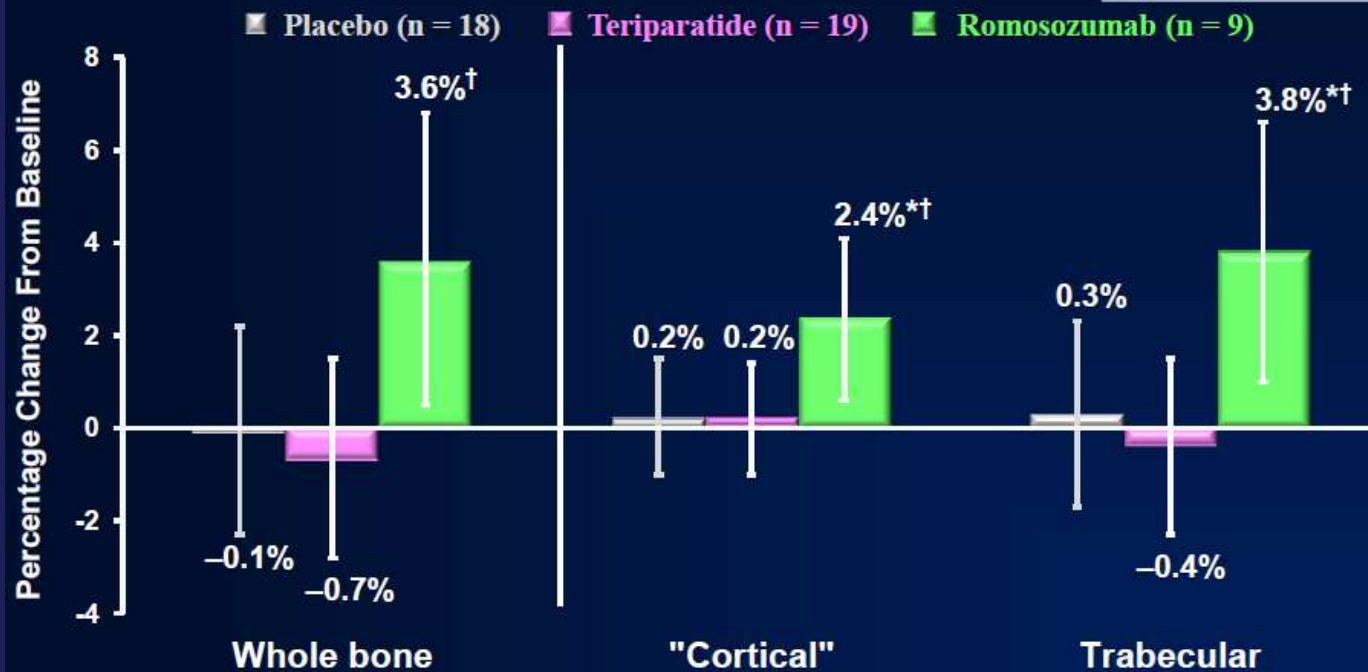
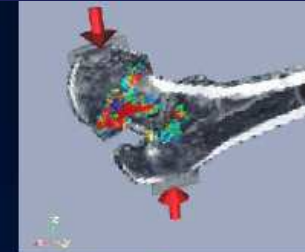


Data are LS means and 95% CIs. * $P < 0.05$ compared with placebo; † $P < 0.05$ compared with teriparatide.
ANCOVA model adjusting for baseline QCT FEA value and geographic region.
Teriparatide 20 µg QD, romosozumab 210 mg QM.

Wpływ romosozumabu na wytrzymałość kości w obrębie kości udowej

Congress Highlights ASBMR Seattle 2015

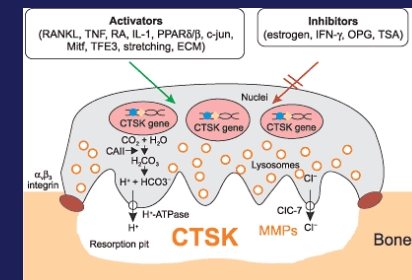
#1143. Keaveny et al. Romosozumab Increased Estimated Strength by FEA at the Hip at Month 12



Data are LS means and 95% CIs. * $P < 0.05$ compared with placebo; [†] $P < 0.05$ compared with teriparatide.
 ANCOVA model adjusting for baseline QCT FEA value and geographic region.
 Teriparatide 20 μ g QD, romosozumab 210 mg QM.

Terapie antyresorpcyjne

- Katepsyny to grupa enzymów lizosomalnych należących do rodziny tzw. proteaz (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X i W)
- Katepsyna K jest enzymem regulującym resorpcję tkanki kostnej w zależności od i degradację hydroksyapatyt, kolagenu typu 1 i typu 2
- Katepsyna K wykazuje ekspresję na osteoklastach, osteoblastach i osteocytach
- Gen dla katepsyny K jest zlokalizowany na chromosomie 1 g21, a transkrypcja jest stymulowana przez IL-1 oraz RANKL przy modulacji przez NF- κ B



Terapie antyresorpcyjne

- Odanacatib (inhibitor katepsyny K):
 - hamuje resorpcję kości przez zmniejszenie aktywności katepsyny K
 - podobny wzrost BMD w kręgosłupie i kości udowej u mężczyzn jak u kobiet w okresie pomenopauzalnym
 - długotrwały spadek u-NTX (*ang. N-terminal telopeptide of type 1 collagen*) oraz s-CTX (*ang. C-terminal telopeptide of type 1 collagen*)
 - krótkotrwały spadek s-P1NP (*ang. procollagen type 1 N-terminal propeptide*) i s-BSAP (*ang. bone alkaline phosphatase*)

1147 **Odanacatib Anti-Fracture Efficacy and Safety in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT)**

- Dawka: 50 mg raz na tydzień doustnie
- Grupa badana: 16713 kobiet po menopauzie, w średnim wieku $72,8 \pm 5,3$ lat
- Analiza: 12000 kobiet leczonych ponad 3 lata, 7081 kobiet ukończyło 4-letnie leczenie
- Wyniki:
 - redukcja ryzyka morfometrycznych złamań trzonów kręgow o 54% vs placebo
 - redukcja ryzyka klinicznych złamań trzonów kręgowych o 72% vs placebo
 - redukcja ryzyka złamań kości udowej o 47% vs placebo
 - redukcja ryzyka złamań pozakręgowych o 23% vs placebo

#1056: Langdahl et al. Effect of Odanacatib on Bone Density and Estimated Bone Strength in Postmenopausal Women: a CT-based Sub-Study of the Phase 3 Long-Term Odanacatib Fracture Trial

Substudy of 164 women
(78 ODN; 86 PBO)

Similar baseline
characteristics to entire
study

CT indices and FEA
analyses

**Estimated strength by
FDA at vertebrae and
total hip increased at
24 months**

Table 2. QCT measurements of estimated strength by FEA of the vertebral body and total hip after 24 months of treatment with ODN 50 mg once weekly or placebo (FAS population)

	N	Mean % change from baseline (95% CI) ^a	
Compressive strength of vertebral body (L1)			
ODN 50 mg weekly	46	8.98 (5.99, 11.98)	Compressive strength at vertebral body
Placebo	47	-0.77 (-4.16, 2.61)	
Strength under fall loading conditions at total hip			
ODN 50 mg weekly	55	3.80 (2.29, 5.31)	Strength at Total Hip
Placebo	56	-3.10 (-4.43, -1.77)	

As there were no pre-specified hypotheses for FEA endpoints, analysis was restricted to descriptive statistics.

^aConfidence intervals assuming normality.

1148 Safety and Tolerability of Odanacatib Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT)

- **MACE** (*ang. Major Adverse Cardiovascular Events*):
 - 215 vs 194 (**HR 1.12; 95% CI 0.93, 1.36**) ☹ ☹ ☹
- **Zgony:**
 - 271 vs 242 (**HR 1.13; 95% CI 0.95, 1.35**) ☹ ☹ ☹
- **Udary mózgu:**
 - 109 vs 86 (**HR 1.28; (95% CI 0.97, 1.70)**) ☹ ☹ ☹



ZDROWE KOŚCI 2016

POZNAŃ, 4–5 marca 2016 r.

TERMIN:

4–5 marca 2016 r.

MIEJSCE:

Poznań, ibb ANDERSIA Hotel, pl. Andersa 3

KIEROWNIK NAUKOWY:

dr hab. Piotr Leszczyński, prof. nadzw. UMP

**PARTNERSTWO MERYTORYCZNE
I NADZÓR NAUKOWY:**

Sekcja Chorób Metabolicznych Kości i Osteoporozy
Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego,

Katedra Reumatologii i Rehabilitacji
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

Oddział Reumatologii i Osteoporozy Szpitala
im. J. Strusia w Poznaniu

ORGANIZATOR:

Wydawnictwo Termedia



termedia

WWW.TERMEDIA.PL