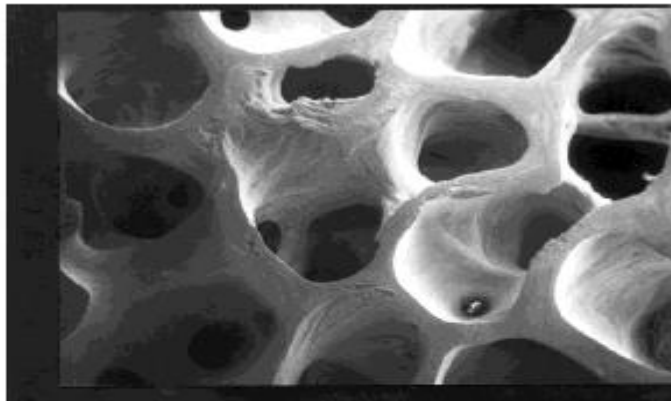
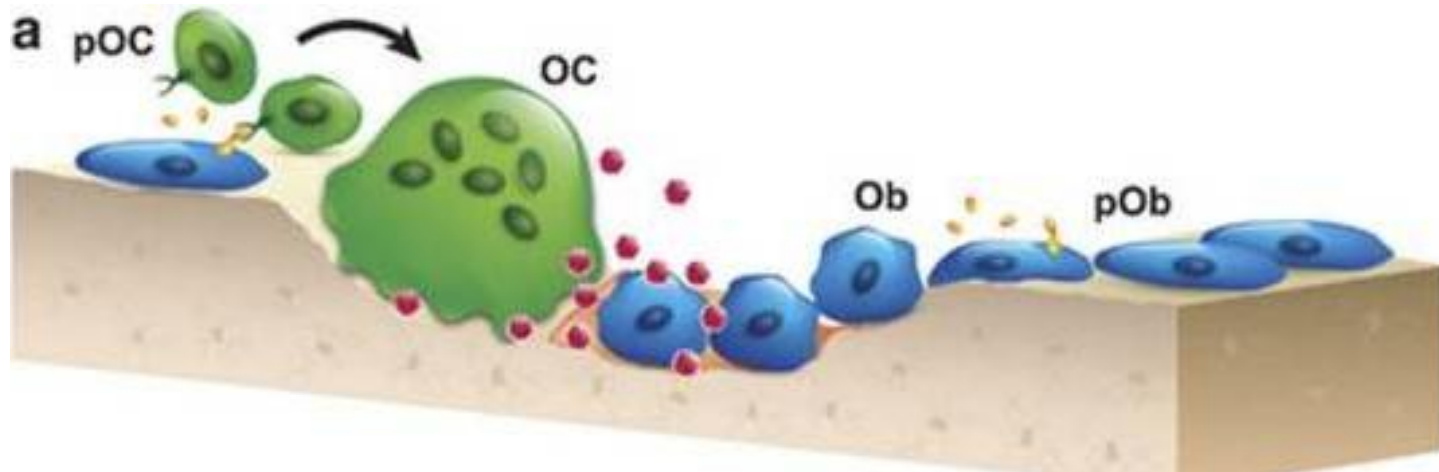


NUEVOS FÁRMACOS EN OSTEOPOROSIS

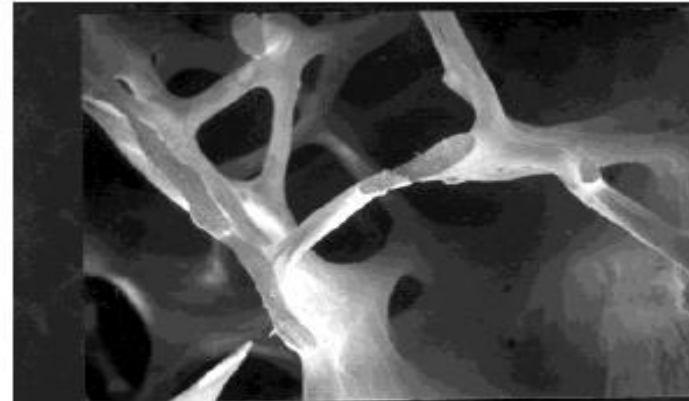


MARÍA DOLORES AVILÉS PÉREZ.
F.E.A. ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO GRANADA.
20/01/2015.

OSTEOPOROSIS



Normal bone



Osteoporotic bone

From: Dempster, DW et al., with permission of The American Society for Bone and Mineral Research.¹¹

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

Antirresortivos



- **SERMs:**
 - Raloxifeno
 - Bazedoxifeno
- **Bisfosfonatos:**
 - Alendronato
 - Risedronato
 - Ibandronato
 - Zoledronato
- Denosumab

Anabólicos



- Teriparatida

Nuevos Fármacos

Antiesclerostina

- Romosozumab
- Blosozumab

Inhibidores Catepsina K

- Odanacatib

Ranelato de estroncio

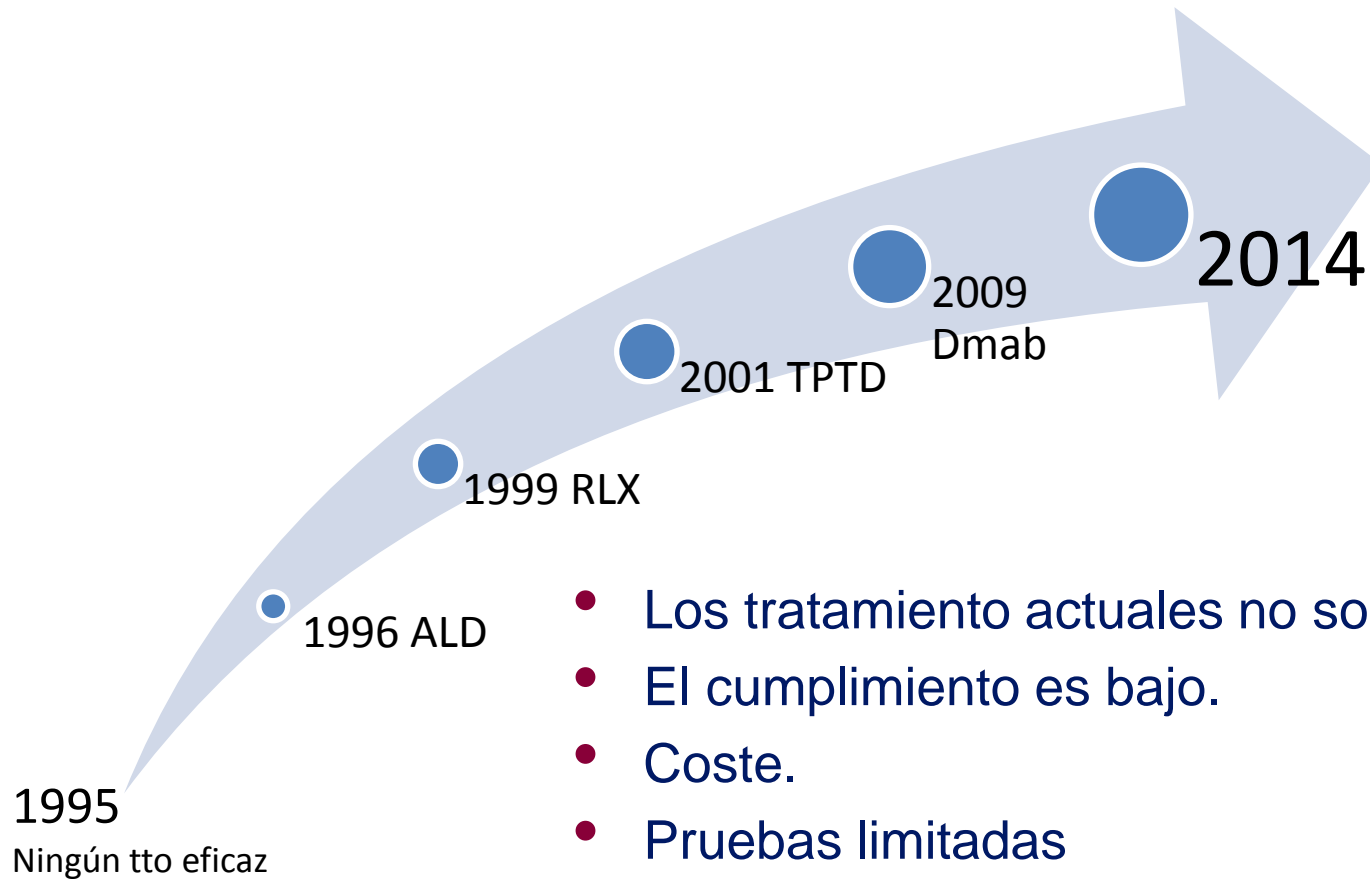
Reducción riesgo FXT:

Table 20
Summary of Evidence for Fracture Risk Reduction

Drug	Fracture risk reduction		
	Vertebral	Nonvertebral	Hip
Calcitonin (Miacalcin, Fortical)	Yes	No effect demonstrated ^a	No effect demonstrated ^a
Raloxifene (Evista)	Yes	No effect demonstrated ^a	No effect demonstrated ^a
Ibandronate (Boniva)	Yes	No effect demonstrated ^a	No effect demonstrated ^a
Alendronate (Fosamax)	Yes	Yes	Yes
Risedronate (Actonel)	Yes	Yes	Yes
Zoledronic acid (Reclast)	Yes	Yes	Yes
Denosumab (Prolia)	Yes	Yes	Yes
Teriparatide (Forteo)	Yes	Yes	No effect demonstrated ^a

^a The lack of demonstrable effect at these sites should be considered in the context that the studies may not have been adequately powered.

¿ SON NECESARIOS NUEVOS TRATAMIENTOS?



- Los tratamiento actuales no son perfectos
- El cumplimiento es bajo.
- Coste.
- Pruebas limitadas
- Dudas sobre seguridad largo plazo.
- Nuevas dianas terapéuticas. Fármacos con mejor perfil de tolerabilidad, seguridad y eficacia

Bifosfonatos

Pros

- Eficacia en Fx vertebral, no vertebral y cadera (ALN, RIS, ZOL)
- Amplia experiencia
- Disponibilidad de genéricos

Con

- Efectos adversos digestivos (leves)
- Síndrome pseudogripal (ZOL)
- Inadecuado cumplimiento terapéutico.
- Fracturas atípicas (incidencia muy baja)
- Osteonecrosis maxilar (incidencia muy baja)
- Dudas sobre su eficacia después de 5 años

SERMs

Pros

- Eficacia en Fx vertebral
- Disminución del riesgo de cáncer de mama
- Bien tolerados

Con

- Sin efecto sobre Fxs de cadera o no vertebrales
- Aumento del riesgo de TVP
- Agentes de 2ª línea para pacientes de bajo riesgo

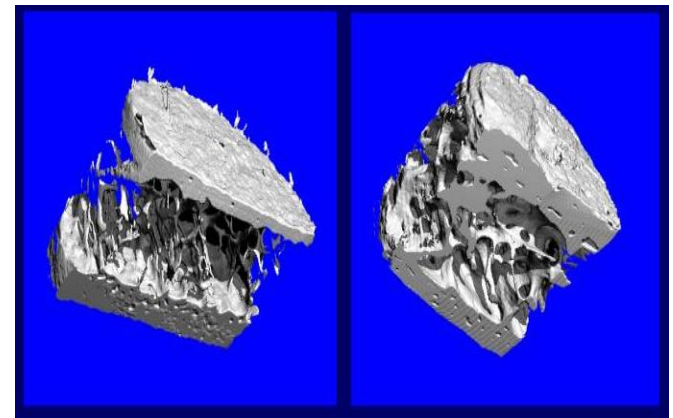
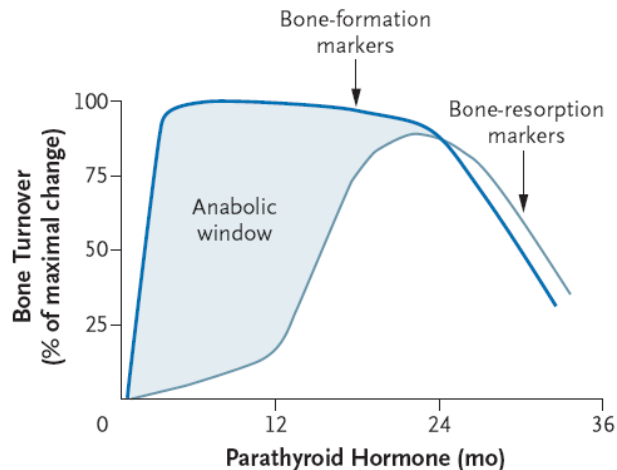
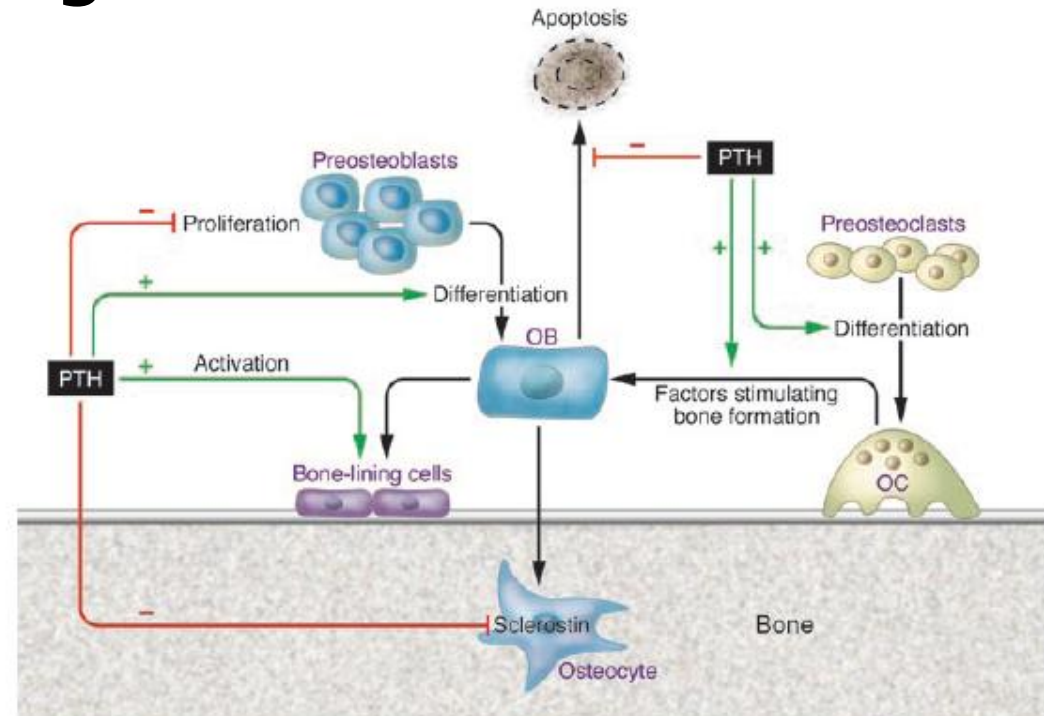
PTH como agente anabólico

Efectos directos sobre OBs:

- Aumento proliferación de OB
- Disminuye apoptosis OB
- Aumenta síntesis IGF 1

Efectos indirectos:

- Antagonista esclerostina
- Activación bone lining cells



Teriparatida: Pros y Con

Pros

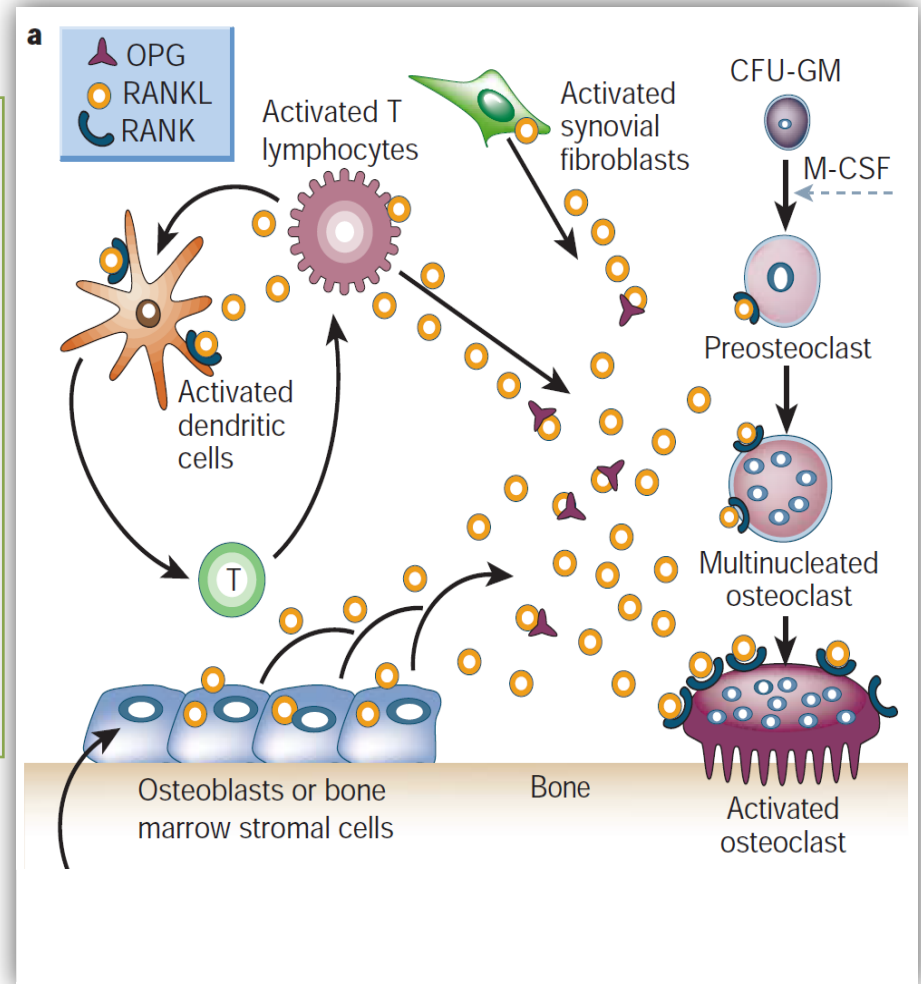
- Eficacia en Fxs vertebrales y no vertebrales
- Eficacia en OP del varón
- Eficacia en OP inducida por GC
- Único agente anabólico disponible

Con

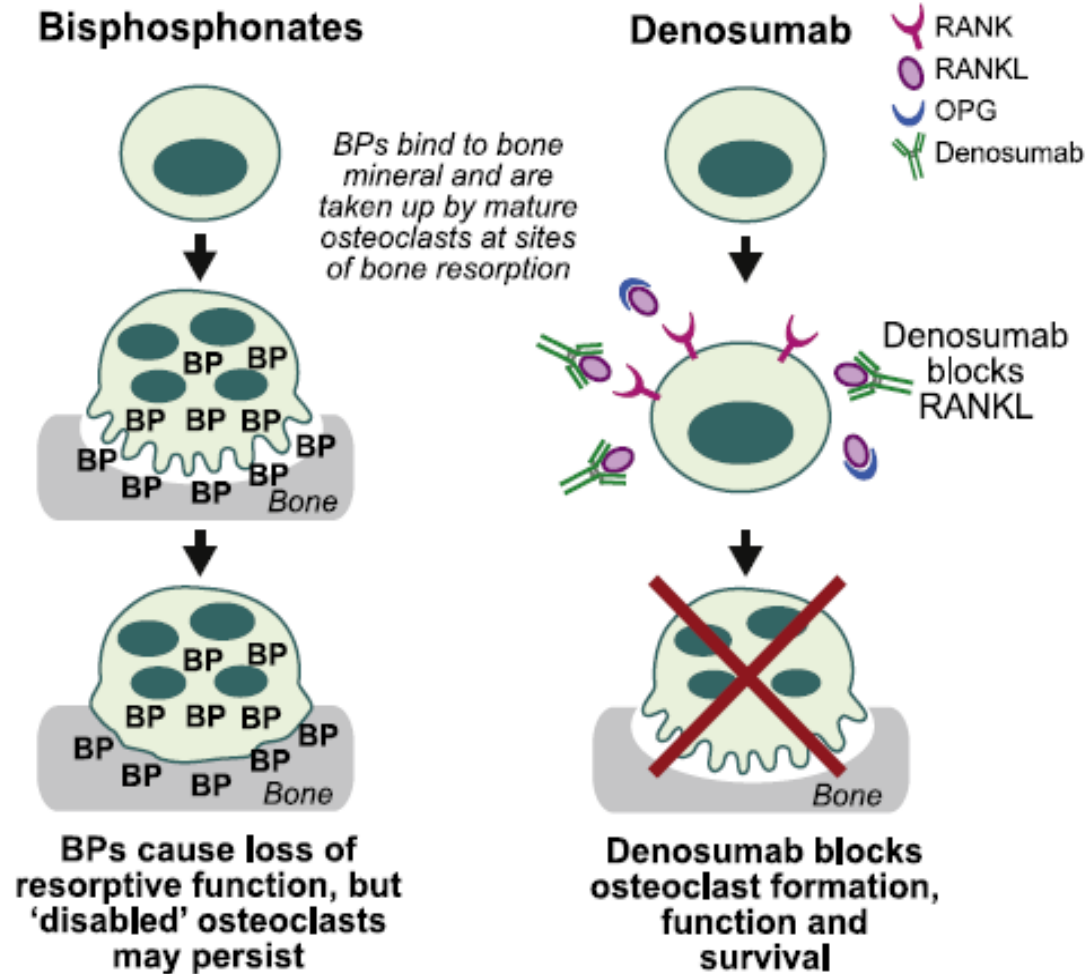
- Necesidad de administración subcutánea diaria
- Coste elevado
- Limitado a pacientes con muy alto riesgo
- Efectos secundarios: náuseas, hipotensión ortostática. Hipercalcemia.

Denosumab: Mecanismo de acción

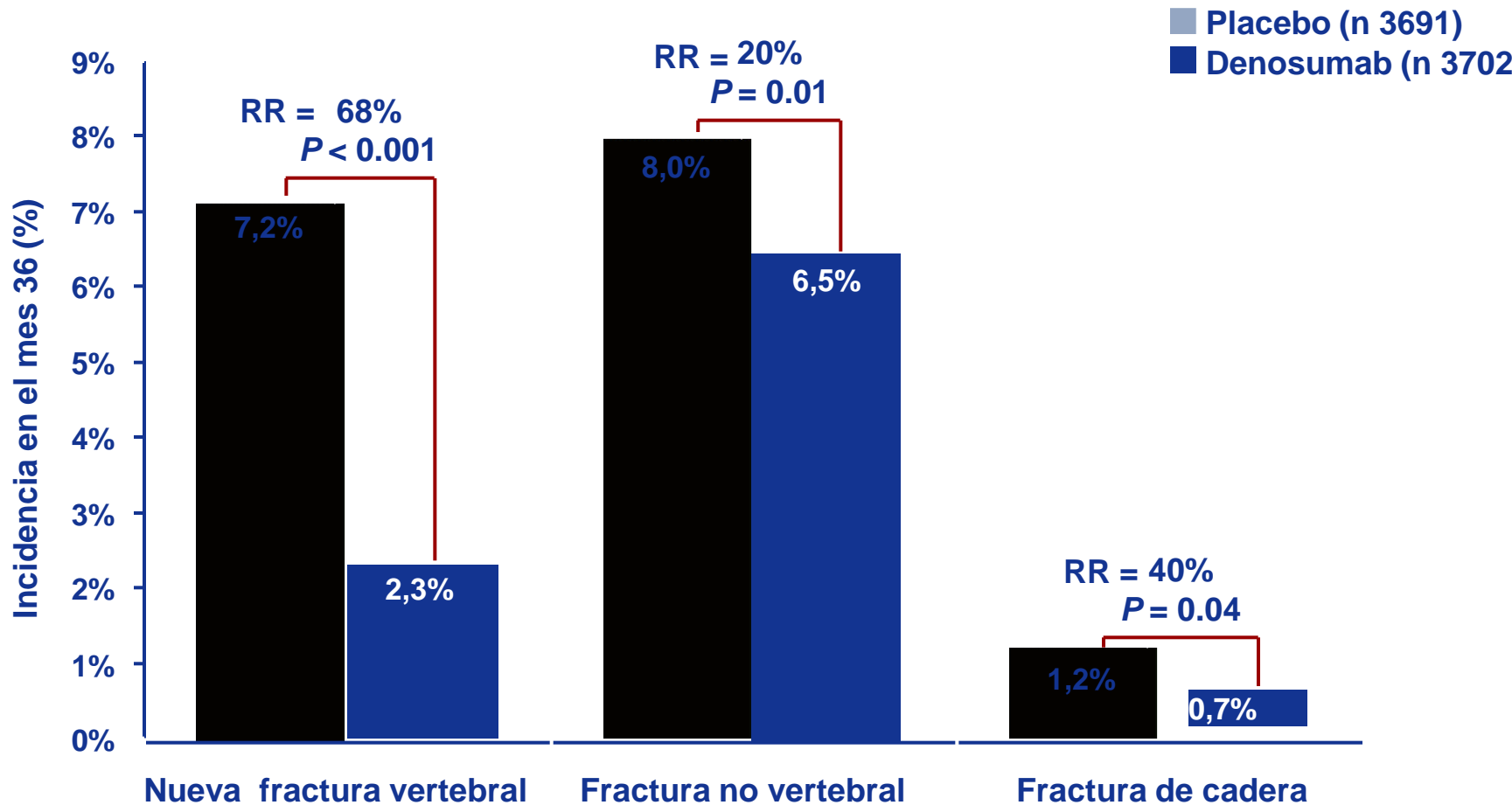
- ✓ Anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de RANKL
- ✓ RANKL es esencial para la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos



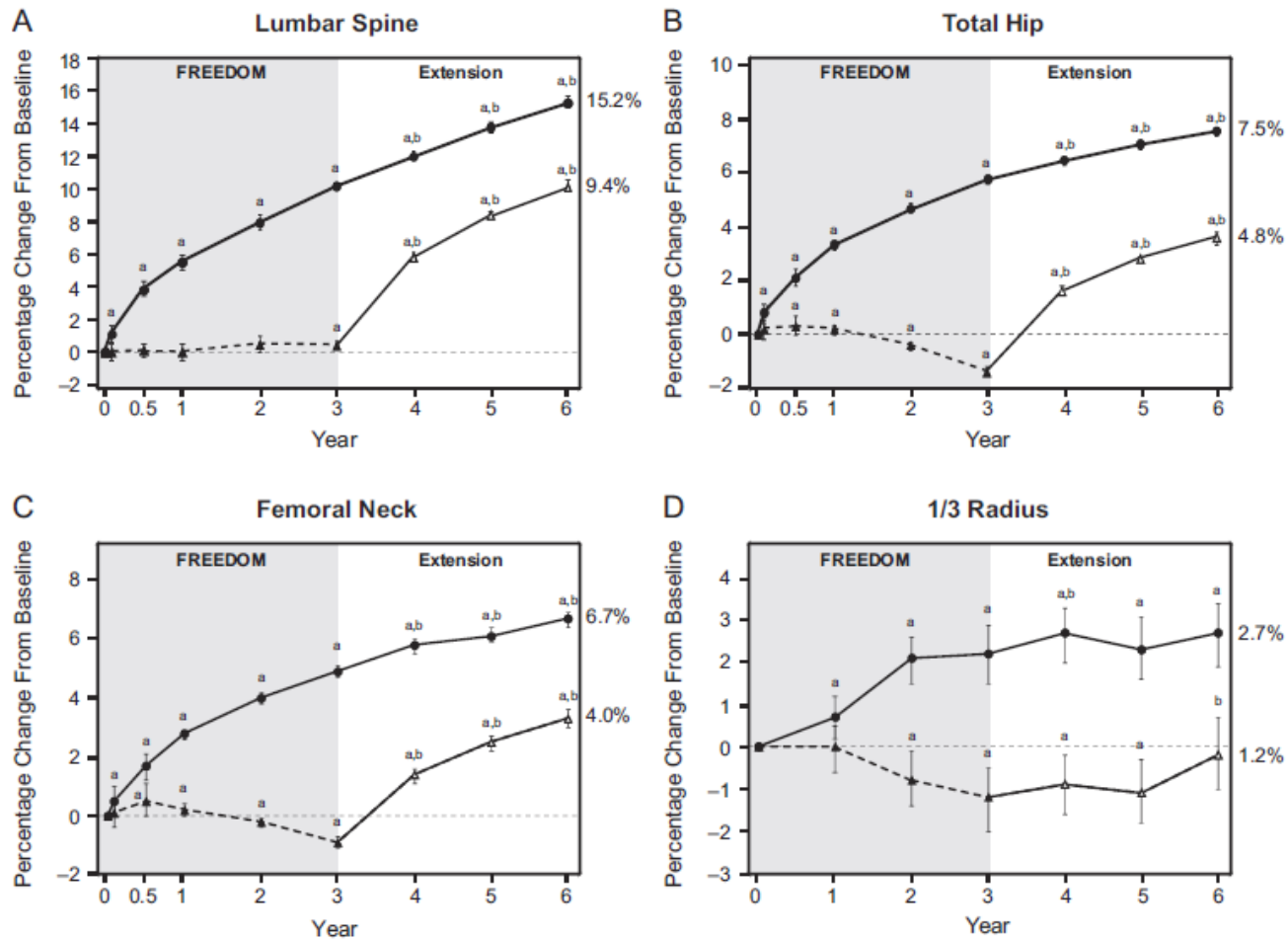
Inhibición de actividad osteoclástica: Bifosfonatos vs. Denosumab



Efecto de denosumab sobre el riesgo de fractura durante 36 meses

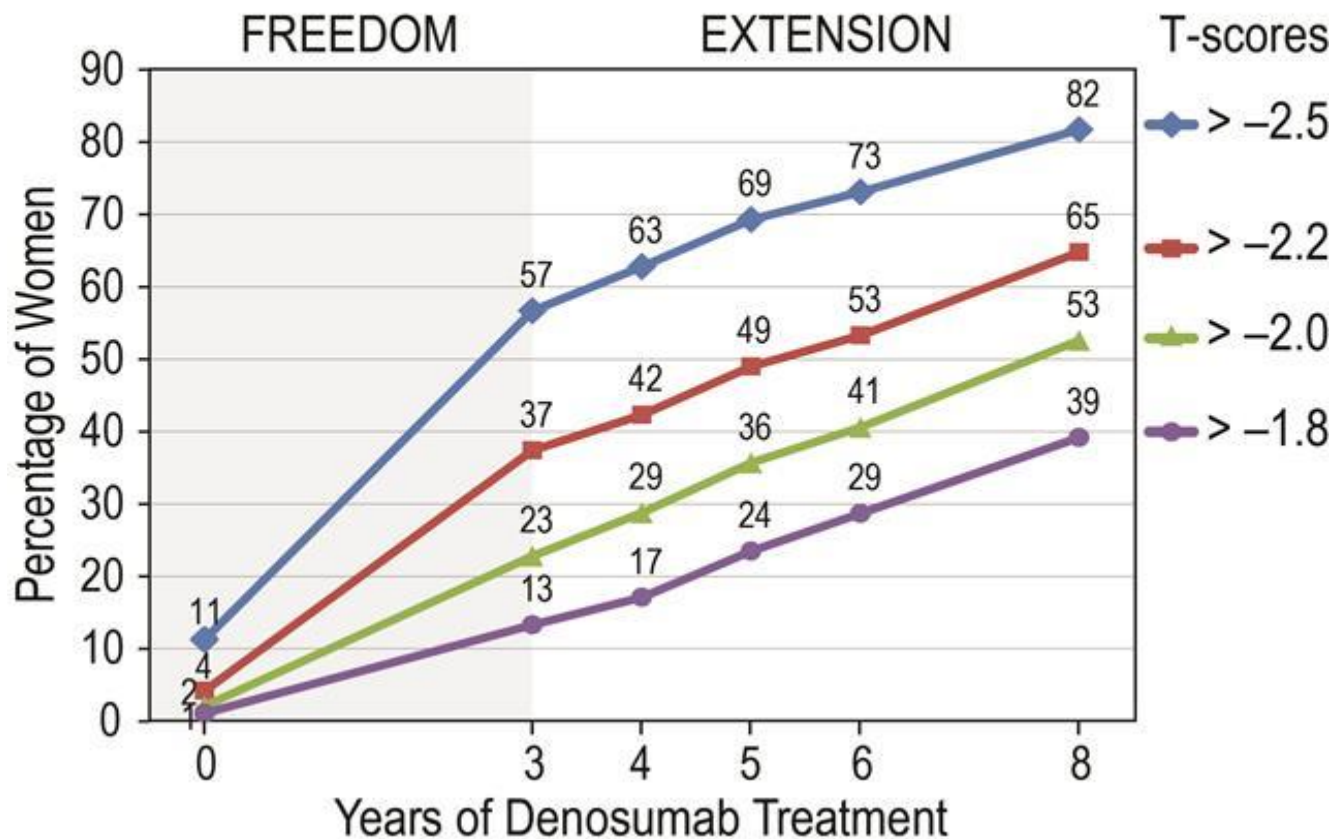


The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension



Percentage of Women Achieving Non-osteoporotic BMD T-scores at the Spine and Hip Over 8 Years of Denosumab Treatment

Fig. 1. Percentage of Women Achieving a Particular T-score at Both the Lumbar Spine and Total Hip



Denosumab: Pros y Con

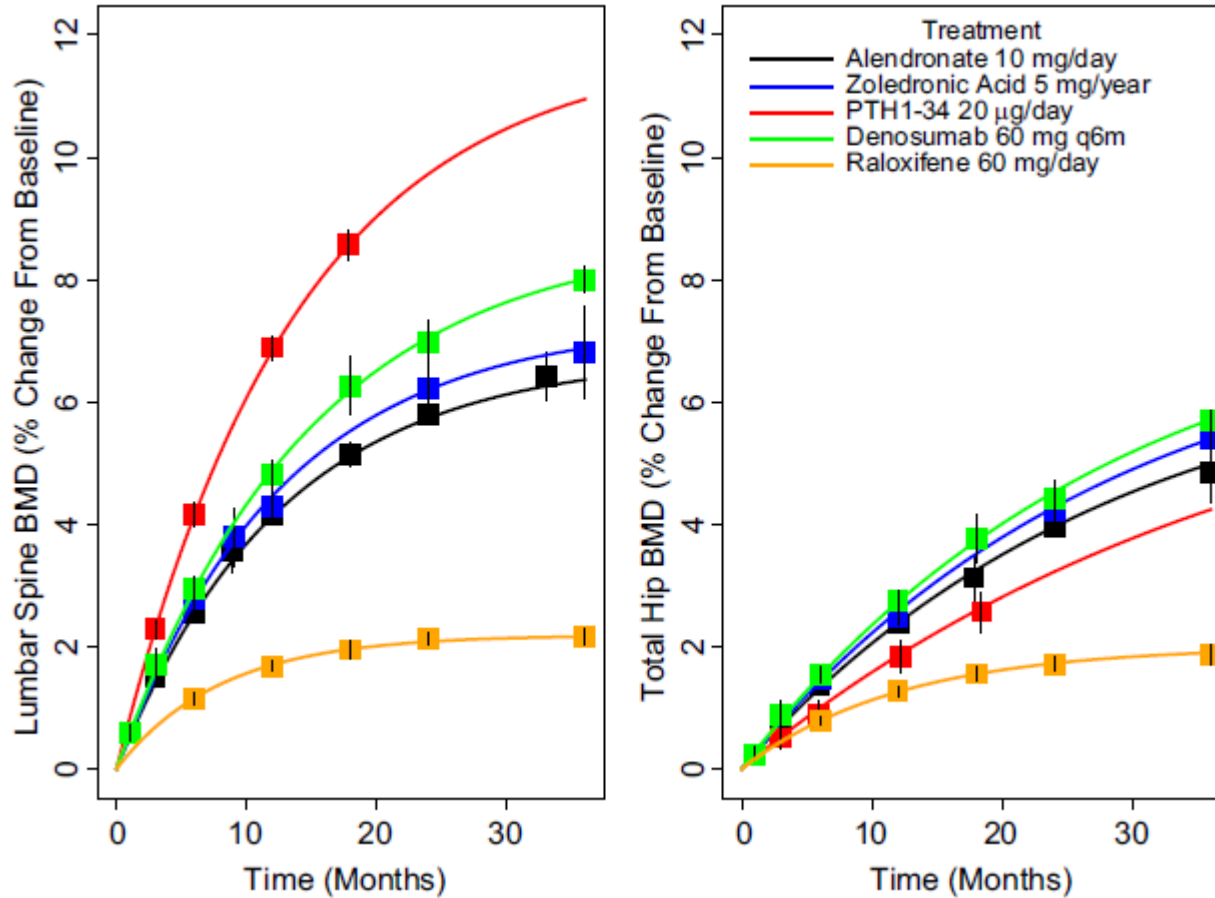
Pros

- Eficacia en Fxs vertebrales, no vertebrales y de cadera a largo plazo
- Mayor efecto sobre DMO y MRO vs. alendronato
- Efectos reversibles (no se acumula en tejido óseo)
- Perfil de seguridad favorable
- Óptima tolerabilidad y cumplimiento terapéutico

Con

- Experiencia limitada (8 años)
- Fxs atípicas, ONM, hipocalcemia (casos aislados)
- Coste superior a BPs genéricos

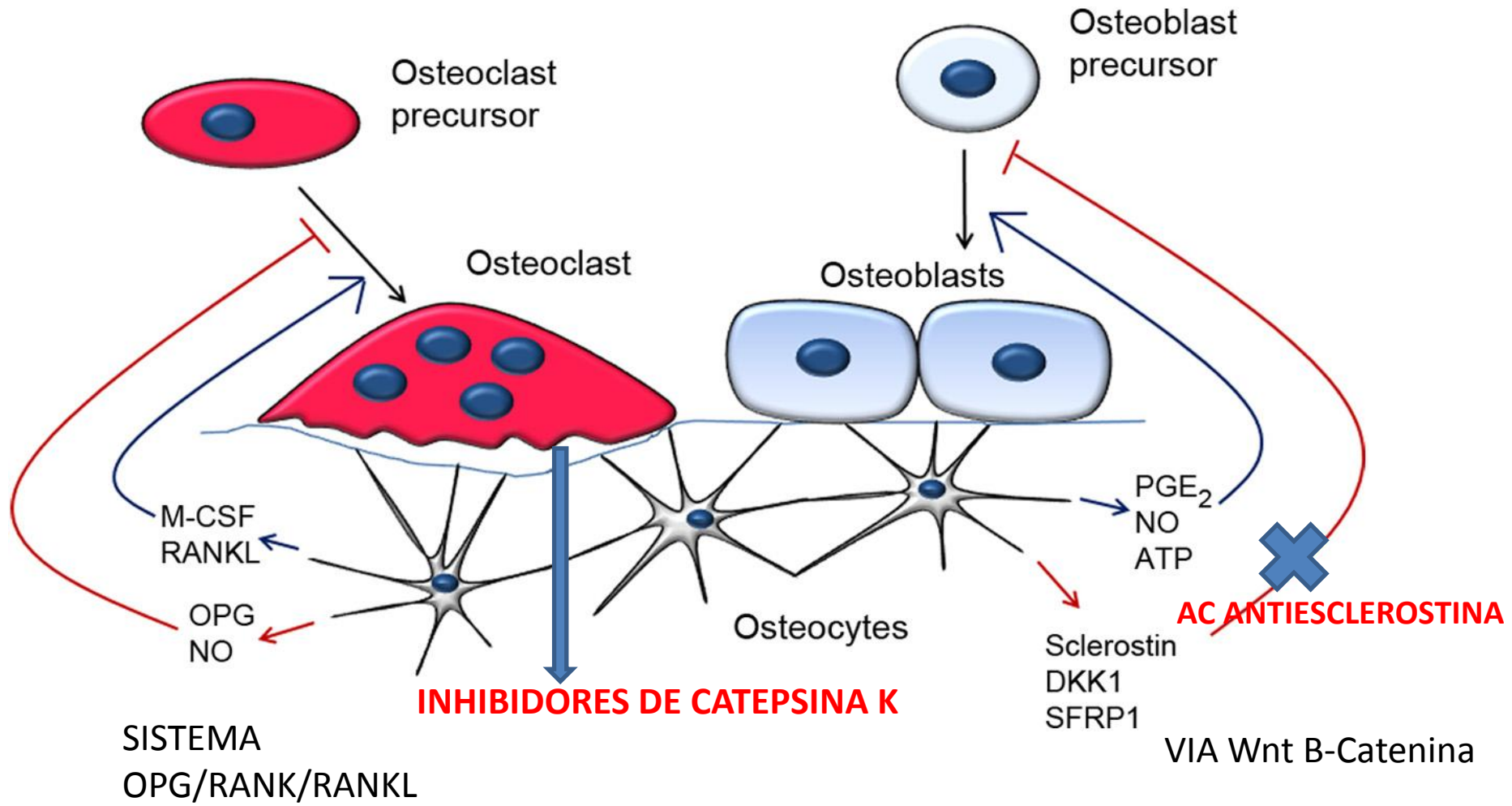
Metanálisis de efectos sobre DMO de fármacos antiosteoporóticos



NUEVAS DIANAS TERAPEUTICAS

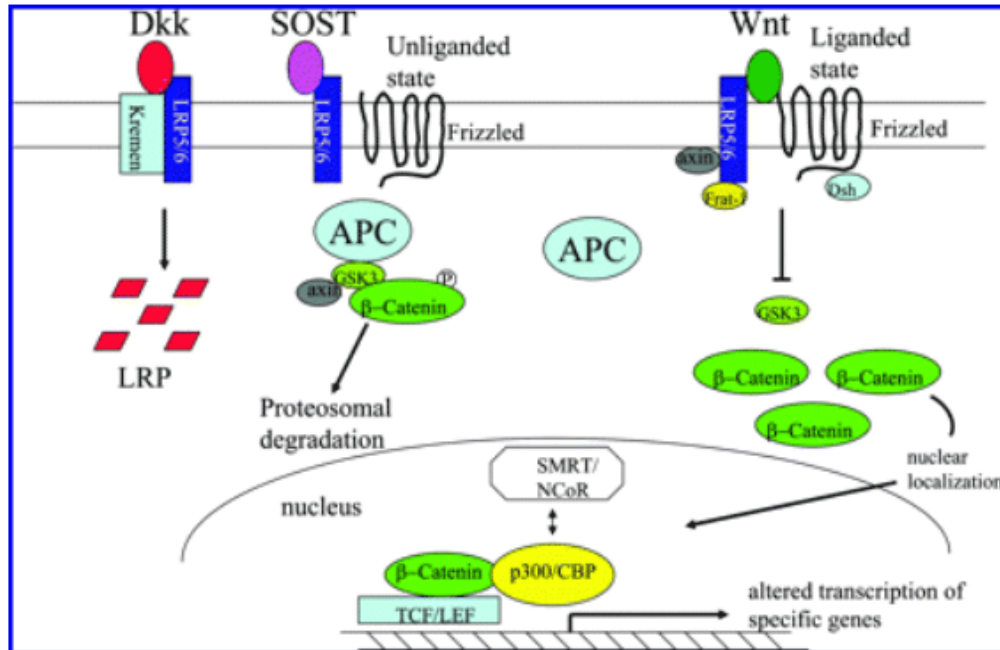
FARMACOS ANTIRESORTIVOS:
INHIBIDORES CATEPSINA K

FARMACOS OSTEOANABOLICOS:
AC ANTIESCLEROSTINA



AC ANTIESCLEROSTINA

ESCLEROSTINA.



- Proteína secretada por osteocitos. En la matriz de mineralización. Acción sobre receptor LRP5-6 . Inhibidor de la via Wnt.
- Producto de expresión del gen SOST. Esclerosteosis. Enf Van Buchem.
- Implicaciones Terapéuticas:
 - Teriparatida.
 - Ac anti esclerostina.

ROMOSUZUMAB: Resultados de la fase II.

N: 419 mujeres postmenopausicas

367 randomizadas

Edad:55-85 años.

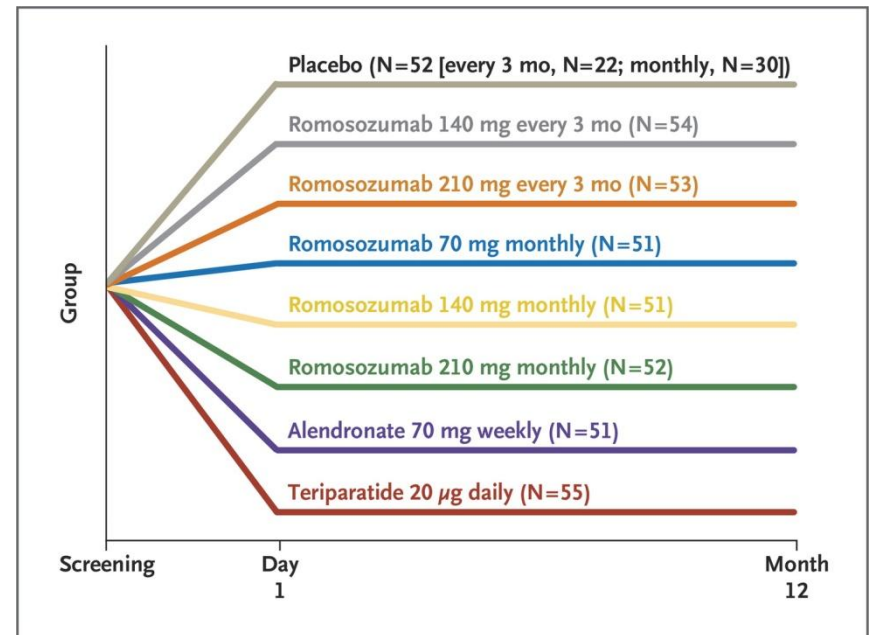
CI: Tscore \leq -2.0 DE y \geq -3.5 DE en CL, CT ó CF.
sin antecedentes de Fxt.

Objetivo 1º:

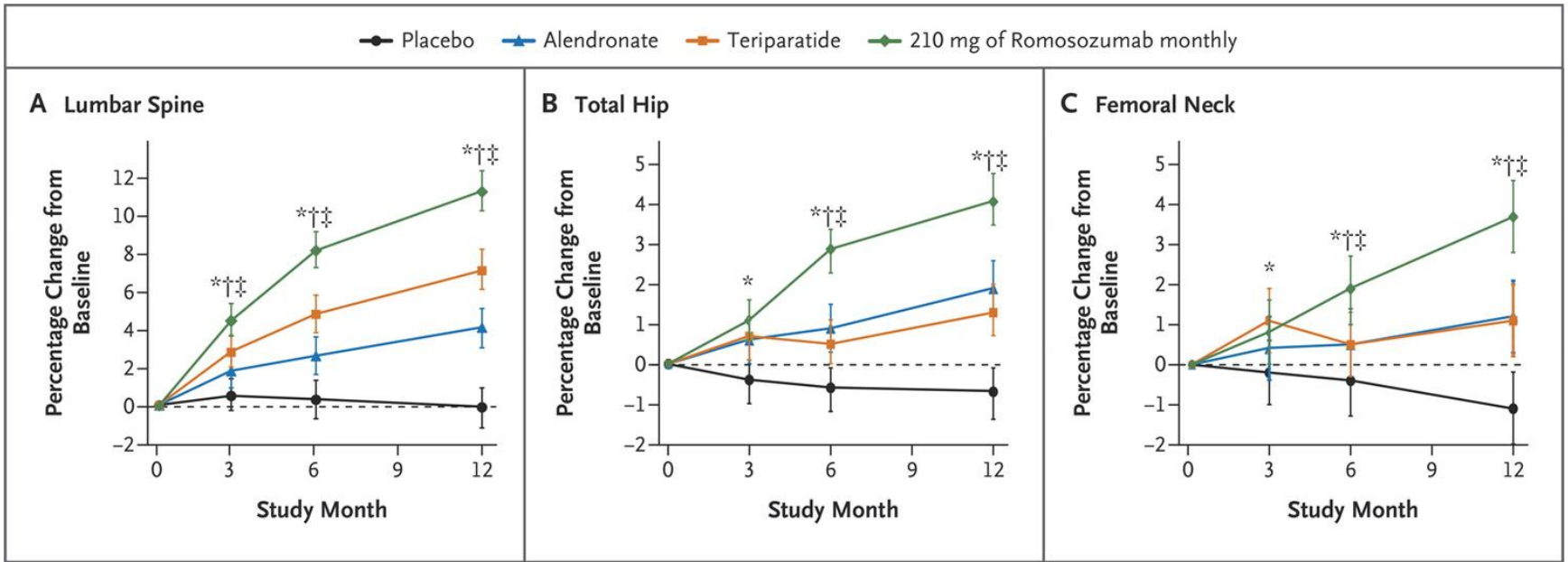
% de cambio en DMO columna lumbar a 12 meses .

Objetivos 2º:

% de cambio en DMO en otras localizaciones.
Efecto sobre MRO.



ROMOSUZUMAB: Resultados de la fase II.



ROMOSUZUMAB: Resultados de la fase II.

EFFECTOS ADVERSOS:

Table 3. Adverse Events.*

Event	Pooled Placebo (N = 50)	Alendronate (N = 51)	Teriparatide (N = 54)	Romosozumab	
				210 mg Monthly (N = 51)	All Doses (N = 255)
<i>number of participants (percent)</i>					
Any adverse event	45 (90)	44 (86)	37 (69)	42 (82)	221 (87)
Injection-site reaction†	2 (4)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	31 (12)
Serious adverse event	7 (14)	4 (8)	5 (9)	5 (10)	17 (7)
Event leading to study discontinuation	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Death‡	1 (2)	0	0	0	1 (<1)

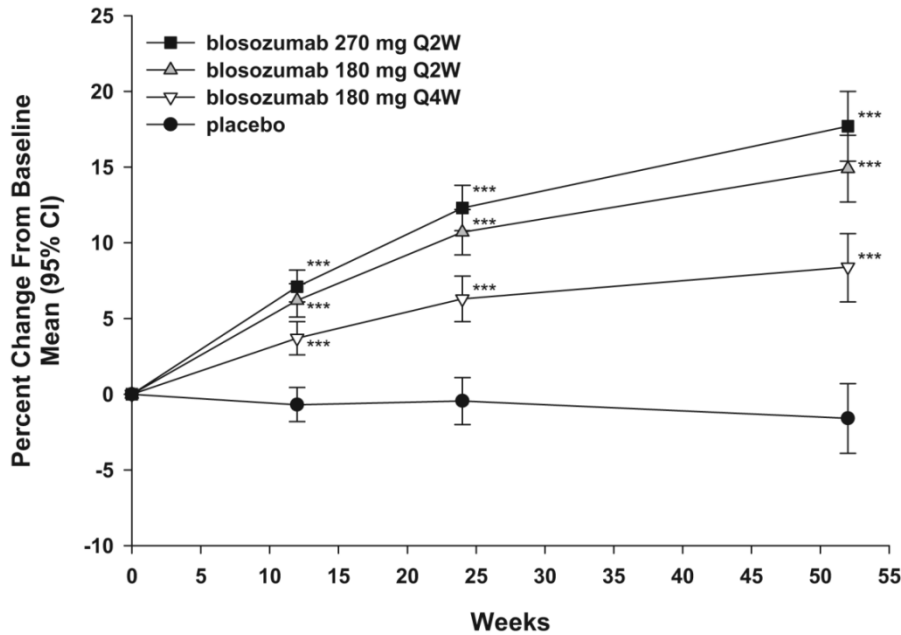
* Included are data from participants who received at least one dose of a study drug. Participants may have reported more than one event.

† Adverse events potentially associated with injection-site reactions included any of the following events occurring at the injection site: pain, hematoma, erythema, reaction, discomfort, hemorrhage, or rash.

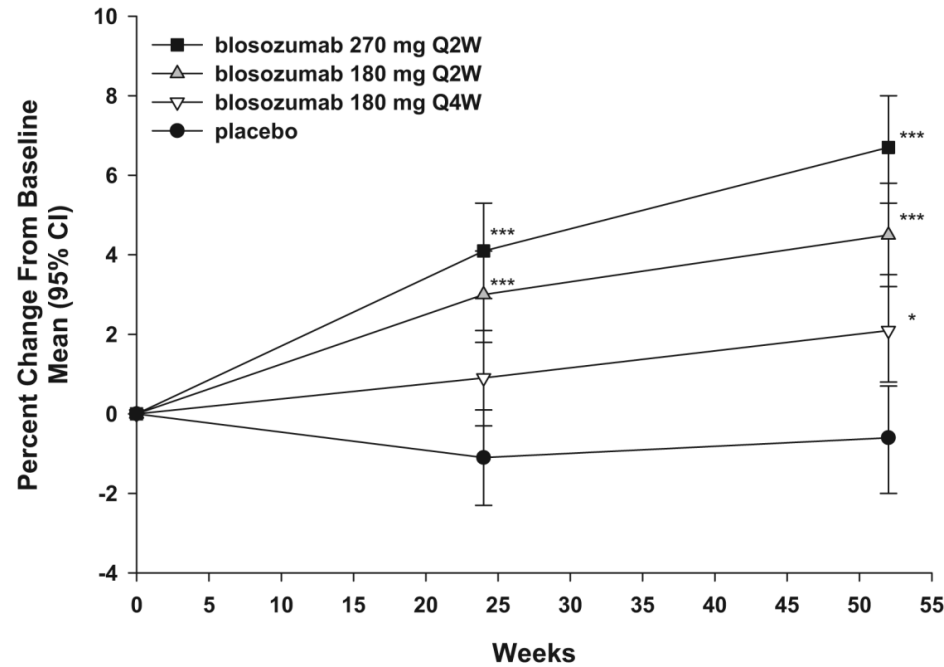
‡ Deaths were due to colon cancer (in one participant in the placebo group) and complications after aortobifemoral-bypass surgery (in one participant in the group receiving the 70-mg monthly dose of romosozumab).

BLOSOZUMAB

A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density



lumbar spine

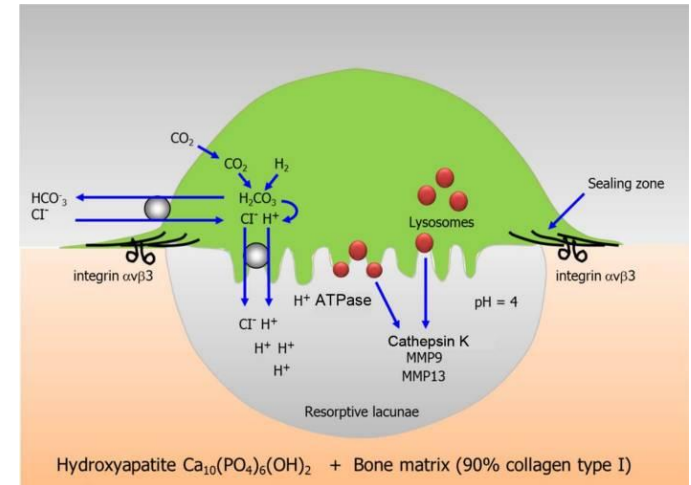


total hip

INHIBIDORES DE CATEPSINA K

CATEPSINA K:

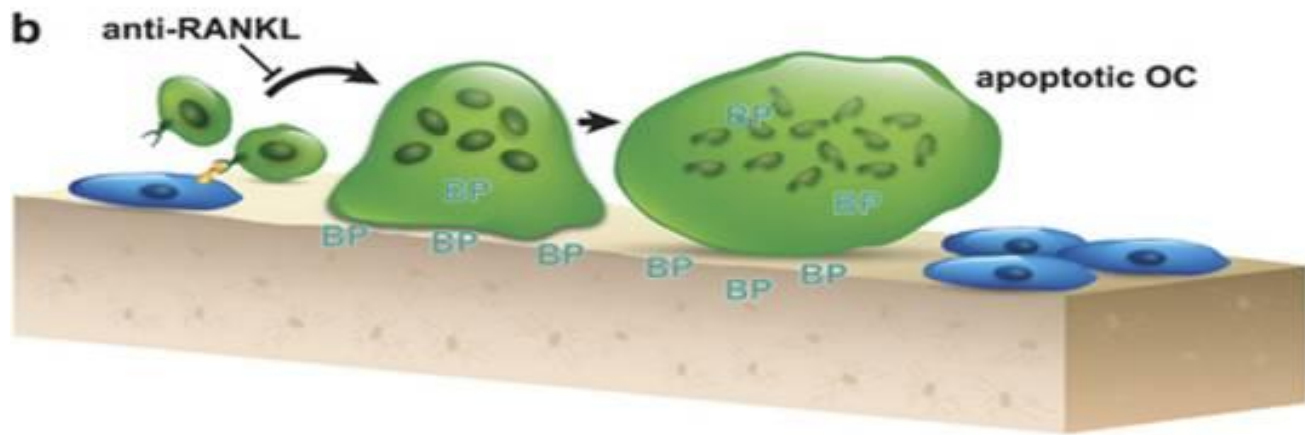
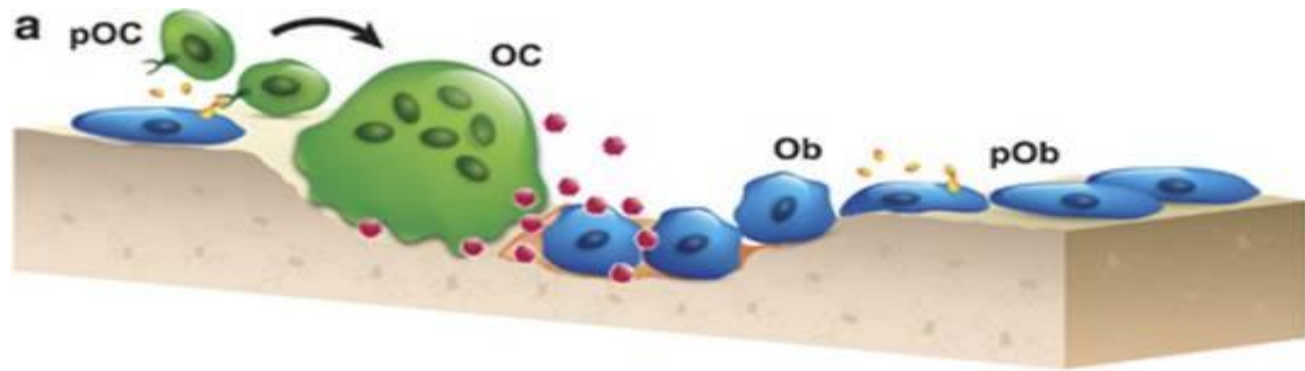
- Cisteína proteasa que abunda en los osteoclastos.
 - Osteoblastos, osteocitos, macrófagos, cel musculo liso de lesiones ateroscleróticas, fibroblastos, cel tejido adiposo blanco, cel TX mama y próstata.
- Se encuentra en forma inactiva, preprocatepsina K, en medio ácido se libera la forma activa.
- Actúa como colagenasa. Escinde los fragmentos de la matriz colágena: N telopeptido (NTx) y C telopeptido terminal (CTx).
- Acción sobre proteínas no colágenas de la matriz ósea:
 - Osteocalcina, osteopontina, osteonectina, proteoglicanos, FC.
- Regulada por interacción de RANKL con gen de la catepsina k.
 - TNF, IL6, IL1, IL 17, Vit D, PTH.



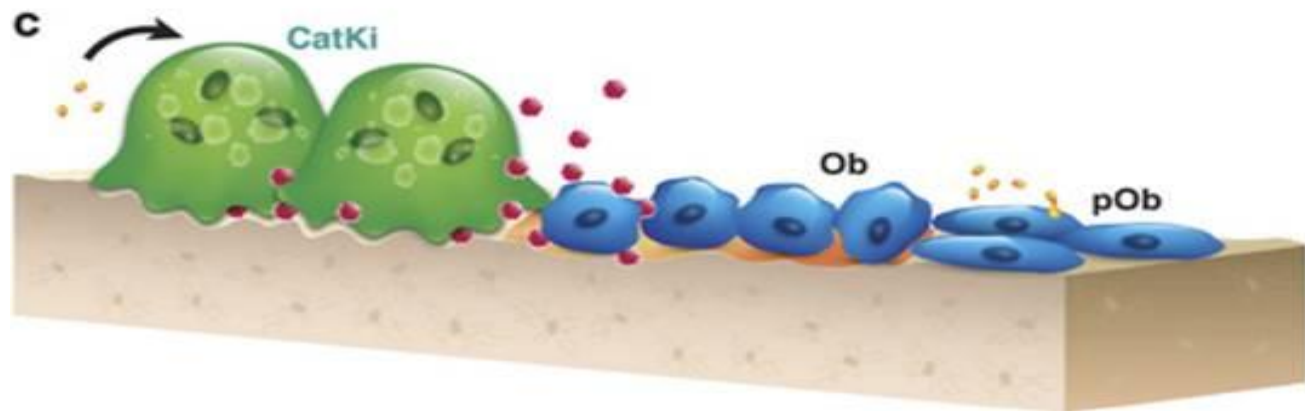
CATEPSINA K:

- Pycnodysostosis.
 - Mutación inactivadora en el gen de la catepsina K, (1q21) .
 - Herencia autosómica recesiva.
 - Origina un defecto en la resorción ósea y aumento de masa ósea.
 - CTX y NTx disminuidos.
 - Clínica: talla baja, braquicefalia, ensanchamiento y pérdida de cierre de suturas craneales. Osteosclerosis, aumento de masa ósea.
- Trabajos ratones (-/-) para este gen:
 - Aumento de formación ósea.
 - Aumento de resistencia ósea.

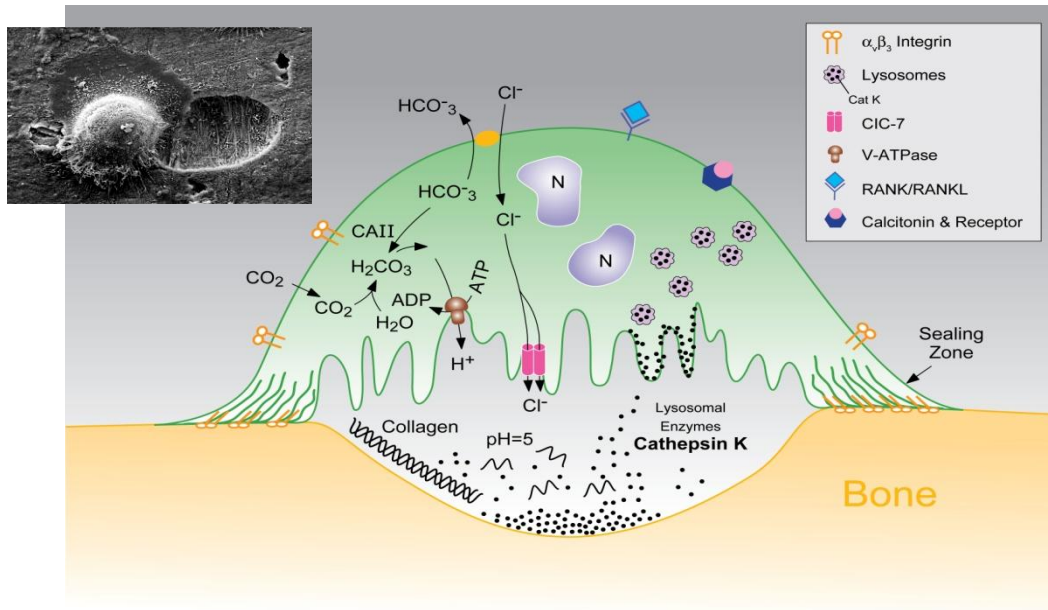




-  RANKL
-  RANK
-  Osteogenic Factors
-  Transcytotic Vesicles



Odanacatib Anti-Fracture Efficacy and Safety in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT). M McClung, et al.



Rodan SB, Duong LT. *BoneKey*. 2008

Odanacatib es un inhibidor selectivo de catepsina K que inhibe la resorción ósea sin modificar la formación de forma significativa

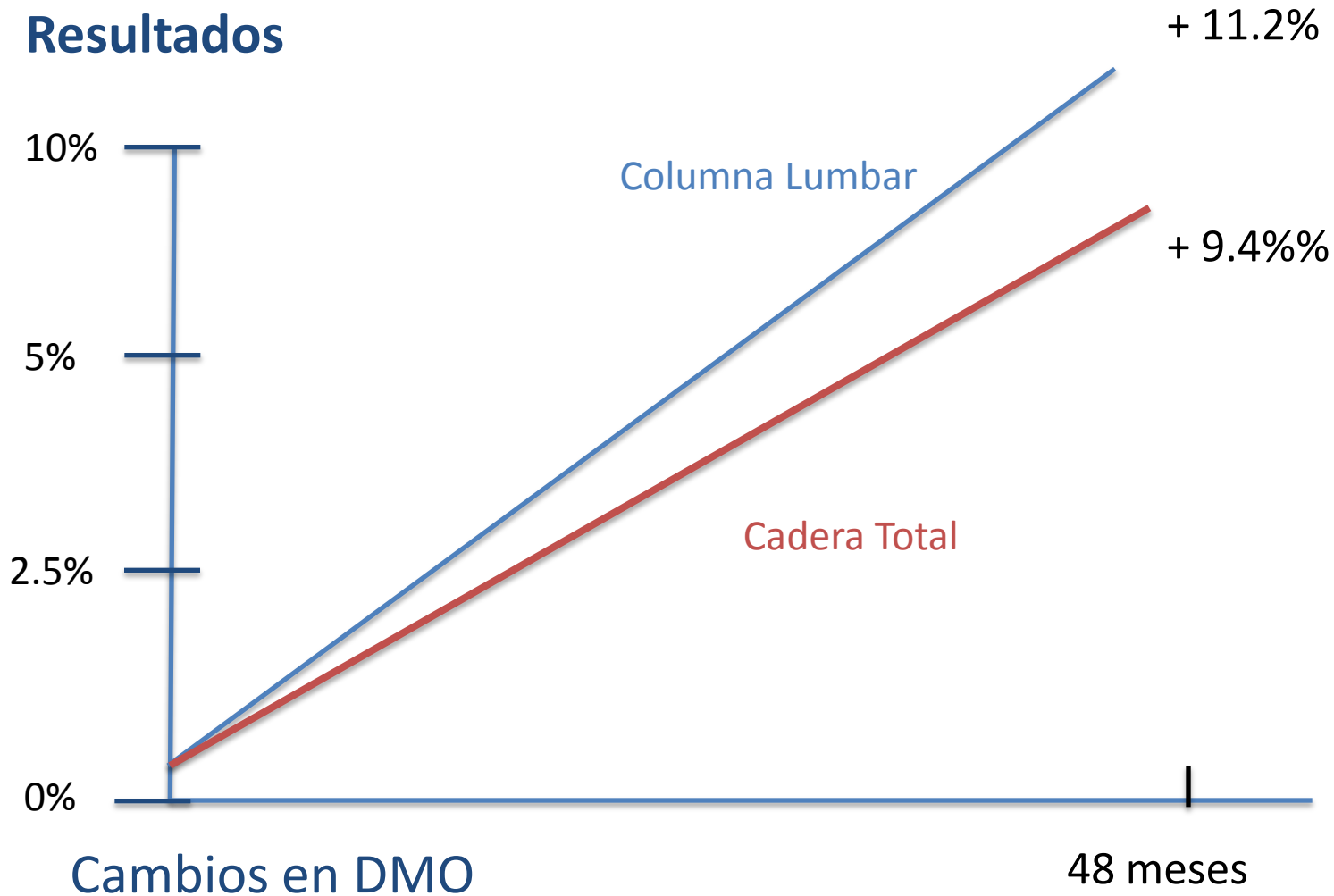
Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de tratamiento con odanacatib en mujeres con osteoporosis postmenopausica

Catepsina K se expresa en osteoclastos y se libera durante la resorción ósea

Odanacatib Anti-Fracture Efficacy and Safety in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT). M McClung, et al.

Resultados



Odanacatib Anti-Fracture Efficacy and Safety in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT). M McClung, et al.

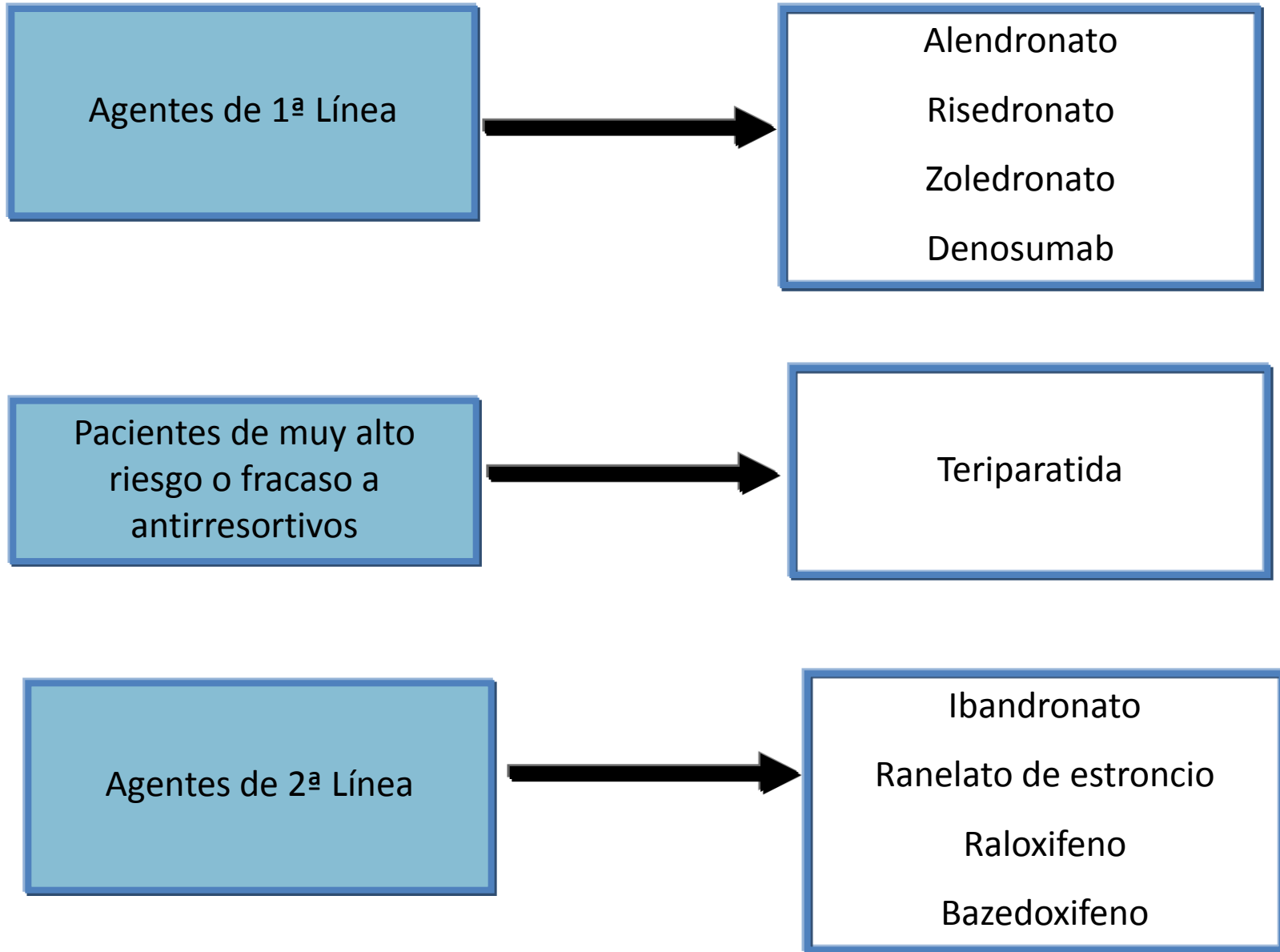
Conclusiones

Odanacatib disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis postmenopáusica

Comentario

Los datos de eficacia de odanacatib son relevantes. Algunos aspectos de seguridad deben ser aclarados

Aproximación terapéutica



Perfiles de pacientes y tratamiento basado en objetivos

- Ausencia de estudios *head to head* evaluando eficacia antifractura
- **Objetivo:** reducir hasta un punto aceptable el riesgo de cualquier fractura por fragilidad
- Aproximación individualizada:
 - ✓ Eficacia de la intervención y perfil de riesgo
 - ✓ Efectos adversos y comorbilidades
 - ✓ Recursos disponibles
 - ✓ Preferencias del paciente