



- **Un nuovo approccio terapeutico alla osteoporosi**

- **Dottor Federico BALDI**
- **Direttore S.C. Endocrinologia e Diabetologia**

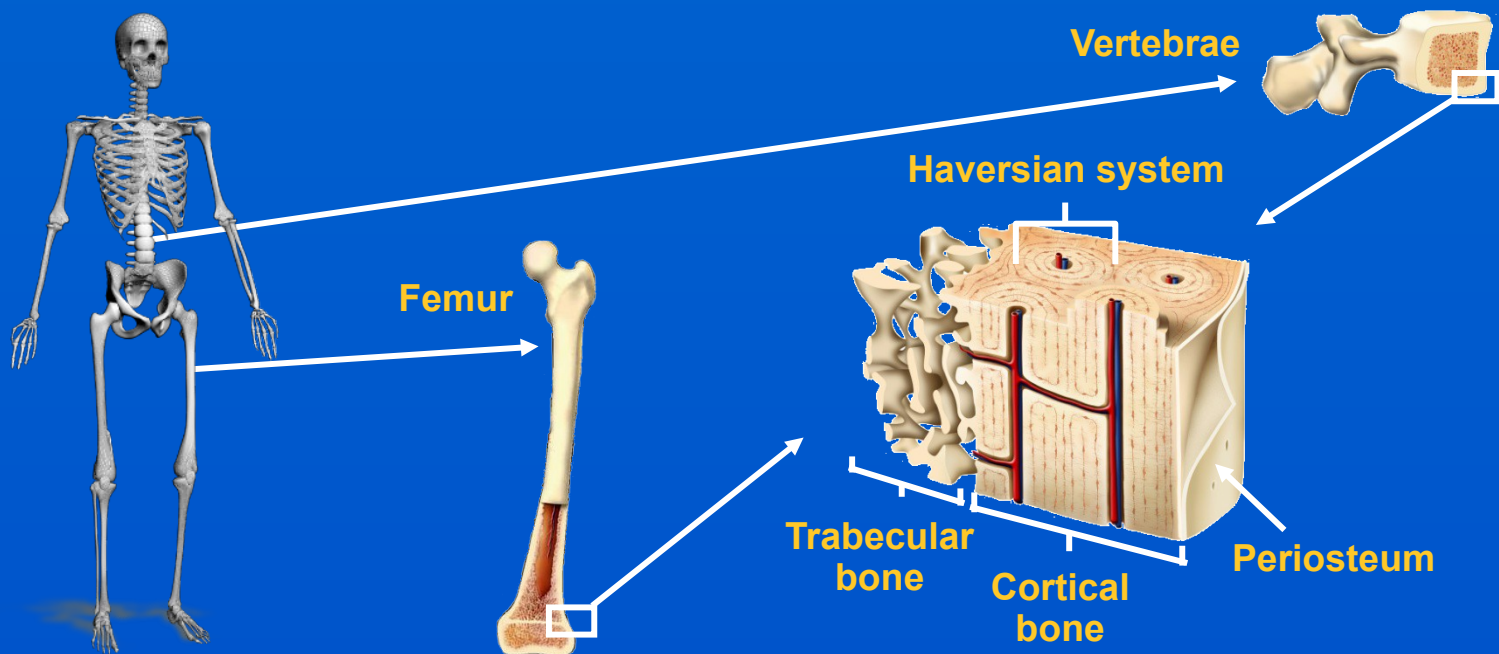
- **Dottor Federico BALDI**
 - **348 2656857 al mattino**
-

- **NOVARA – Via Andrea Costa n° 27**
 - **VERCELLI – Via Vallotti n° 32**

- **MALATTIE DELLA TIROIDE**
- **OSTEOPOROSI**
- **DIABETE MELLITO**
- **IRREGOLARITA' MESTRUALI**
- **DISTURBI DELLA SESSUALITA' MASCHILE**
- **ECCESSI PONDERALI ED OBESITA'**
- **DISLIPIDEMIE**

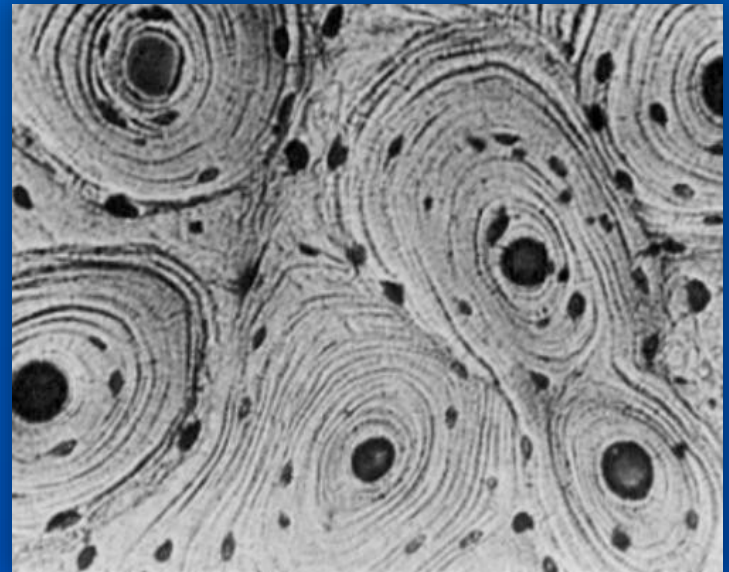
Lo scheletro è composto di Osso Corticale ed Osso Trabecolare

- Lo scheletro è un organo dinamico che è costituito da più di 200 ossa e che ha funzioni meccaniche, protettive e metaboliche
- E' composto da due differenti tipi di tessuto :
 - **Osso Corticale** : rivestimento esterno denso (~ 80% della massa scheletrica)
 - **Osso Trabecolare** : sistema di lamine interconnesse sito all'interno del rivestimento di osso corticale (~ 20% della massa scheletrica totale)



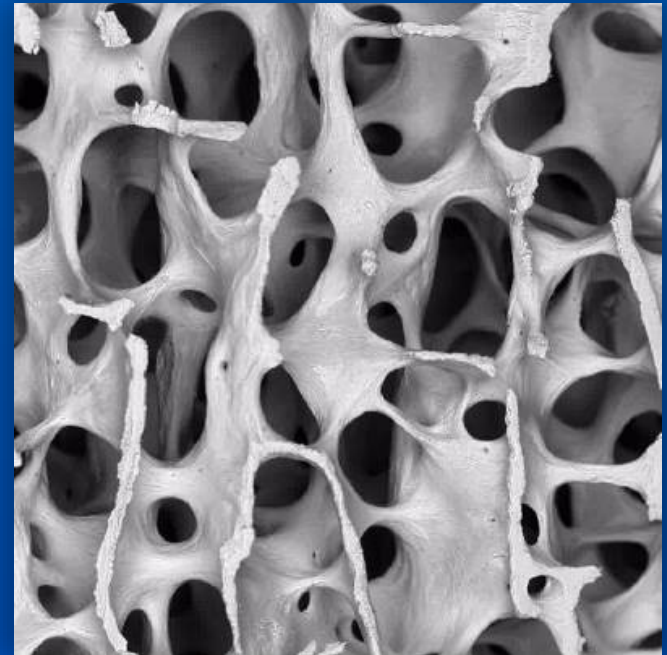
OSSO CORTICALE

- E' un guscio esterno di osso compatto e definisce la forma dell'osso
- 80% della massa scheletrica
- Funzioni essenziali
 - Garantisce la robustezza meccanica
 - Fornisce i siti per l'inserzione dei tendini
 - Dà protezione contro i traumi
- Ha un turnover del 2-3% per anno



Osso Trabecolare

- E' un sistema spongiforme di delicate lamelle di tessuto osseo dette "trabecole"
- 20% della massa scheletrica
- Funzioni essenziali
 - Metabolismo minerale osseo
 - Leggerezza / Elasticità / robustezza
- Il turnover è più elevato che a livello dell'osso compatto corticale



Uno scheletro sano richiede un equilibrio tra riassorbimento osseo e formazione ossea



Definizione e Diagnosi della Osteoporosi

L'Osteoporosi è una patologia comune con aumentato rischio di frattura a livello di tutto lo scheletro

Definizione di OSTEOPOROSI:

- Compromissione della robustezza ossea che predispone ad un aumentato rischio di fratture
- La robustezza dell'osso dipende sia dalla densità che dalla qualità dell'osso

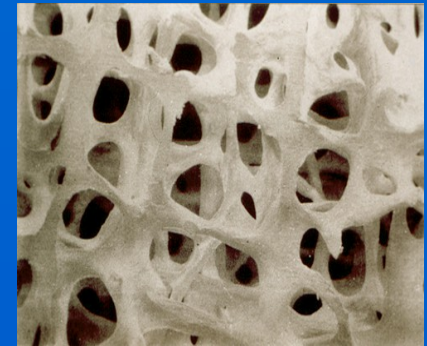
“L'osteoporosi è una delle patologie croniche più comuni e maggiormente invalidanti ed un problema sanitario globale.”

International Osteoporosis Foundation

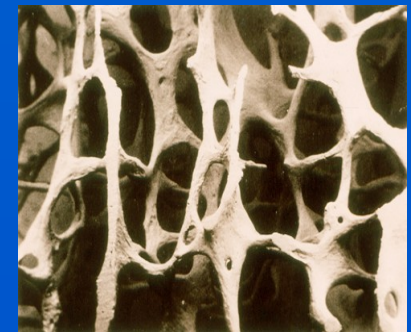
“L'osteoporosi ha conseguenze finanziarie, fisiche e psicosociali con elevato impatto sul Paziente, sulla sua famiglia e sulla società tutta.”

NIH Consensus Statement

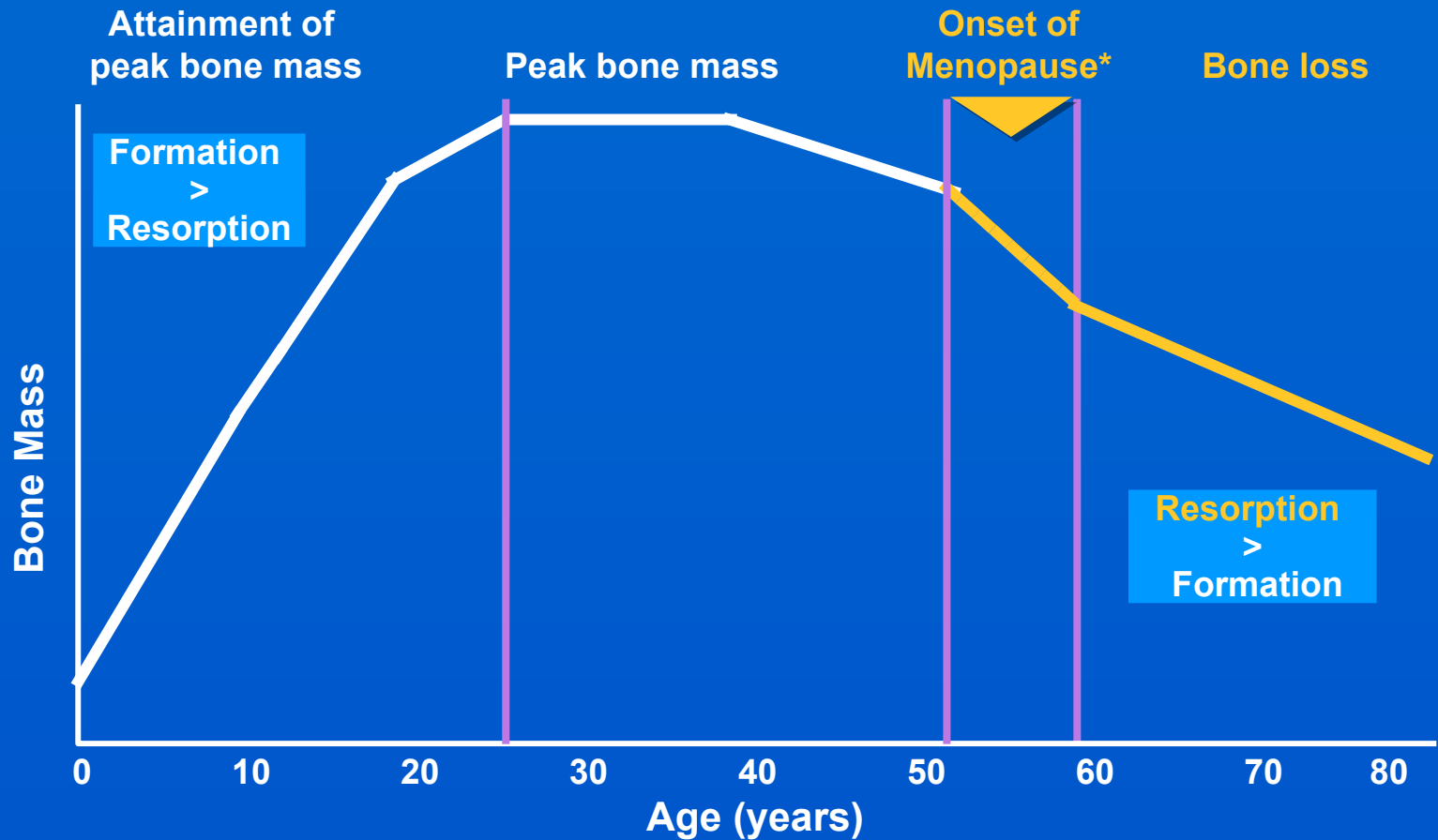
Normal



Osteoporosis



La Massa Ossea si riduce rapidamente sin dall'inizio della Menopausa



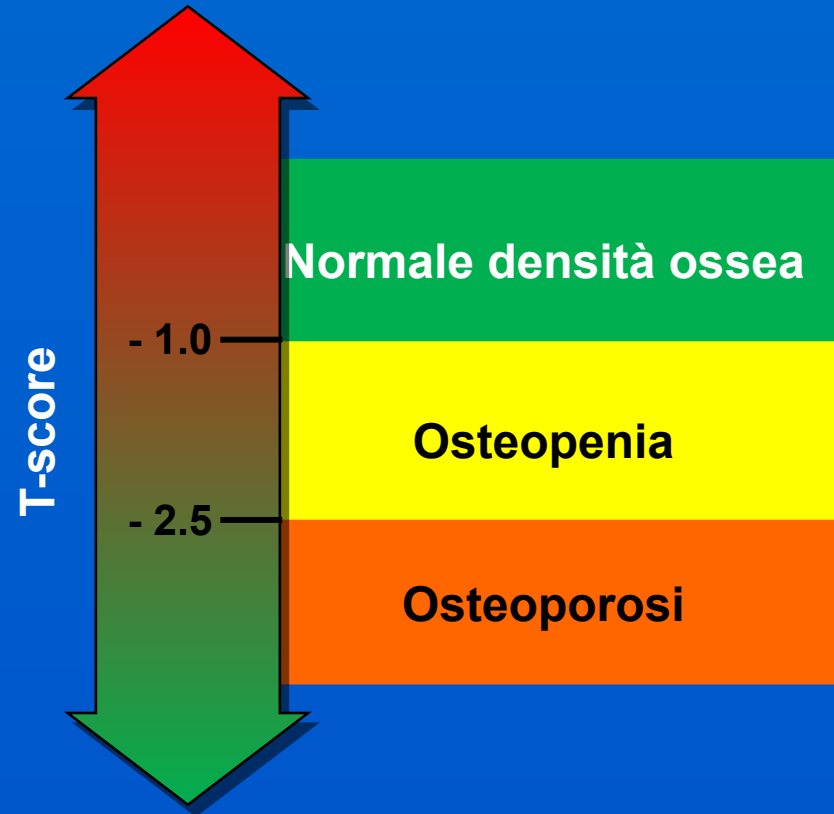
* Menopause occurs for approximately one year period during this timeframe

Lanham-New SA. *Proc Nutr Soc.* 2008;67: 163-176; Burger H, et al. *Am J Epidemiol* 1998;147: 871-879; Recker R, et al. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-1973; Sambrook P, et al. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993;7: 445-457; Weaver CM, et al. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 7th ed. 2008:206-208.

-
- **L'OSTEOPOROSI E' UNA MALATTIA DEGENERATIVA CRONICA DELL'OSSO CHE SE LA CERCHI MAGARI NON LA TROVI MA SE NON LA CERCHI E' POSSIBILE CHE LEI TROVI TE**

La diagnosi di Osteoporosi con la MINERALOMETRIA DEXA

- DEXA = **D**ual **E**nergy **X**-ray **A**bsorptiometry
- E' lo standard aureo per la diagnosi clinica di osteoporosi
- Misura il contenuto minerale osseo (BMD) prevalentemente al rachide ed al femore
- T-score confronta il BMD del Paziente con il valore di riferimento di una popolazione giovane in buona salute



World Health Organization. Technical Report Series 921. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. 2003.

National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008



DBM Sonic BP
Bone Profiler

IGEA
Ver 3.2c

01/03/2013 8.04

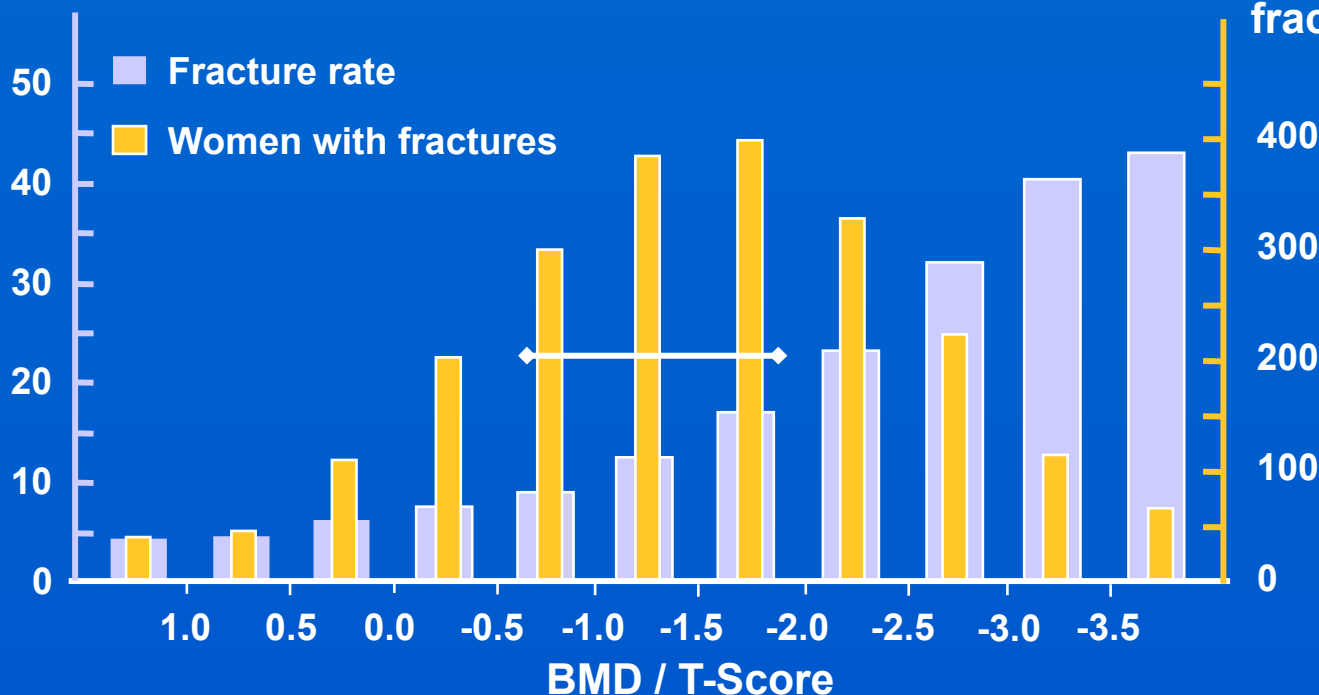
Bone Profiler

Microsoft
MAXDATA

La più elevata prevalenza di fratture si riscontra nelle donne con T-score corrispondente ad Osteopenia

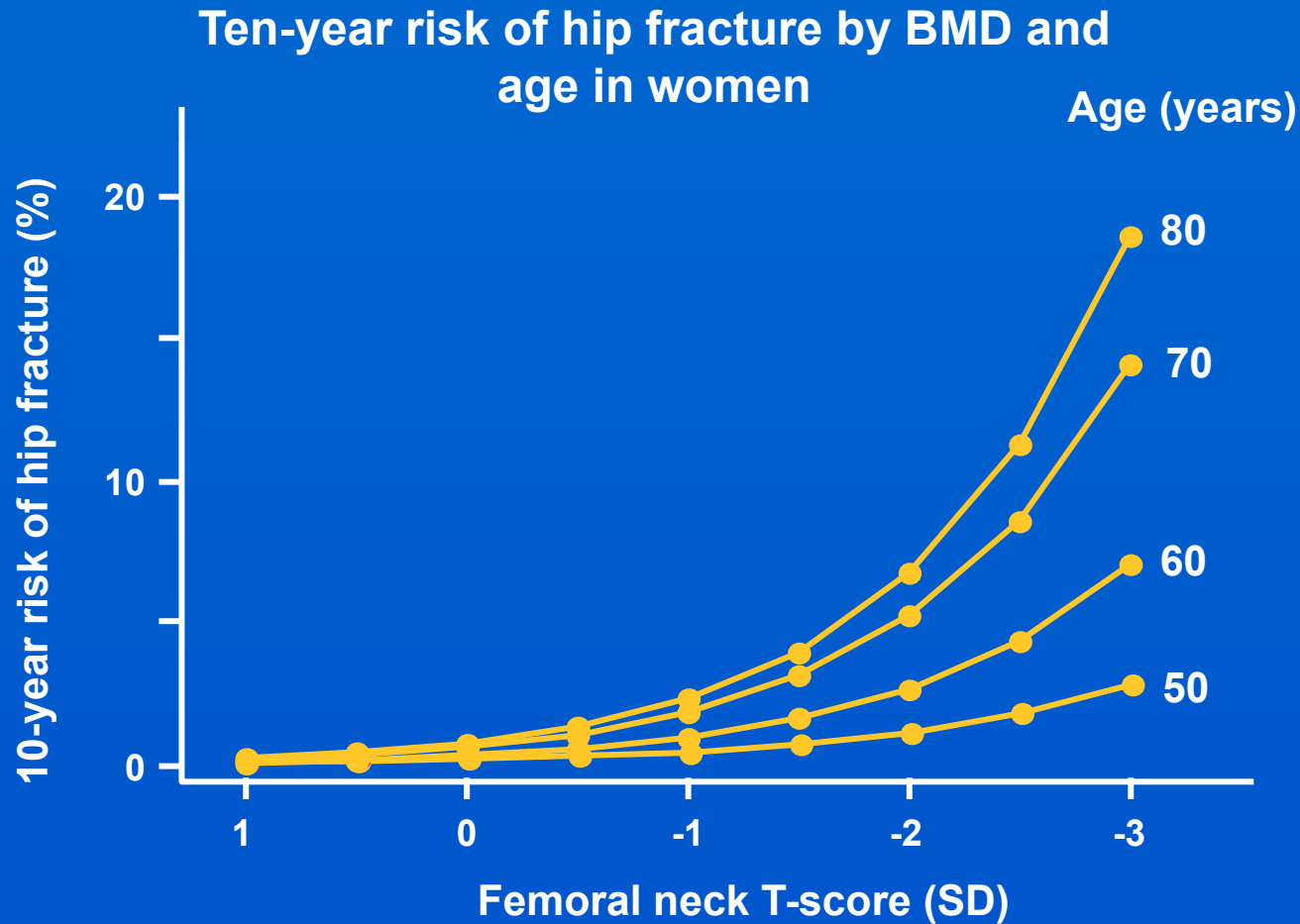
Fractures/1,000 person-years

Number of women with fractures



- Fracture rates increase with decreasing BMD
- However, the absolute number of women with fractures is highest for women with mid-range T-scores

BMD ed Età sono fattori di rischio indipendenti per le fratture



Kanis JA, et al. *Osteoporos Int* 2001;12:989-995. Kanis JA, et al. *Osteoporos Int* 2001;12:417-427.
Kanis JA, et al. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.

Ulteriori fattori di rischio per le fratture osteoporotiche

Fattori di Rischio:

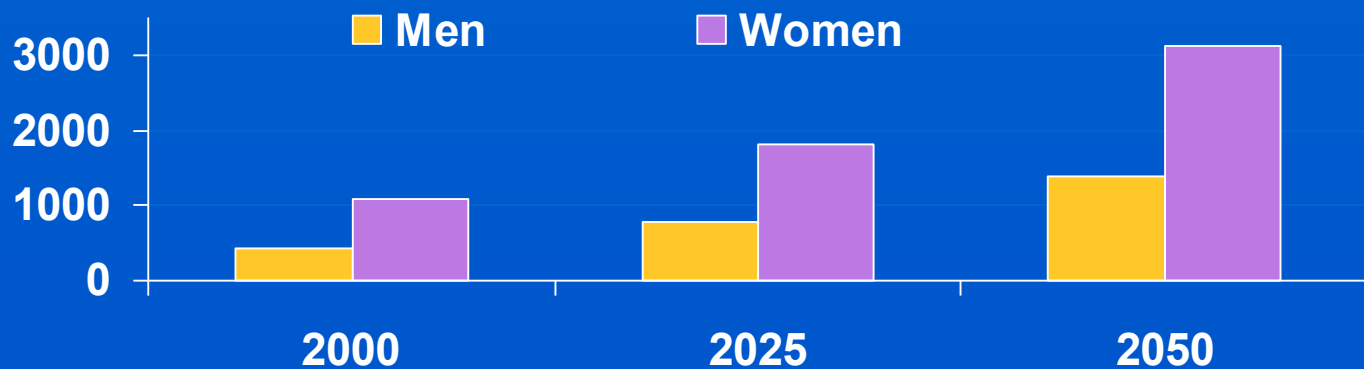
- **Età**
- **Ridotto BMD**
- **Fratture pregresse**
- **Basso BMI (Body Mass Index)**
- **Storia familiare di frattura femorale**
- **Fumo**
- **Alto apporto di alcool**
- **Artrite Reumatoide**
- **Terapia con Glucocorticoidi / Ipercortisolismo sub-clinico**
- **Celiachia / Anoressia Nervosa**
- **Iperteroidismo**

La dimensione della Sindrome Osteoporotica

La Osteoporosi colpisce più di 200 milioni di persone nel mondo

- 30% di tutte le donne in post-menopausa sono affette da osteoporosi¹
- La principale complicanza della osteoporosi è la frattura femorale¹

Increasing worldwide prevalence of hip fracture³

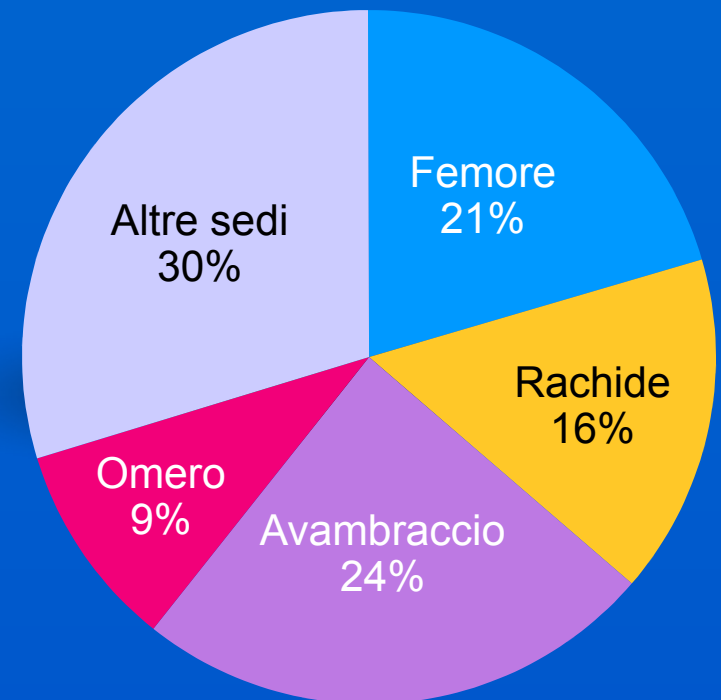


1. Reginster J-Y and Burlet N. *Bone*. 2006;38:S4-S9; 2. WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series: 921. 2003:1; National Osteoporosis Foundation. Available at: www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics; 3. Goldberg B, et al. *Osteoporos Int* 1997;7:407-413.

Incidenza delle Fratture Osteoporotiche in Europa

- Nell'anno 2000 vi sono state 3.1 milioni di nuove fratture osteoporotiche Europa¹
- Nel 2050 il rischio di frattura femorale nella UE è stimato in crescita di circa il 135%²

Fratture per sito nelle donne (UE 2000)¹



Nei Pazienti affetti da osteoporosi le fratture si possono manifestare a livello di tutto lo scheletro

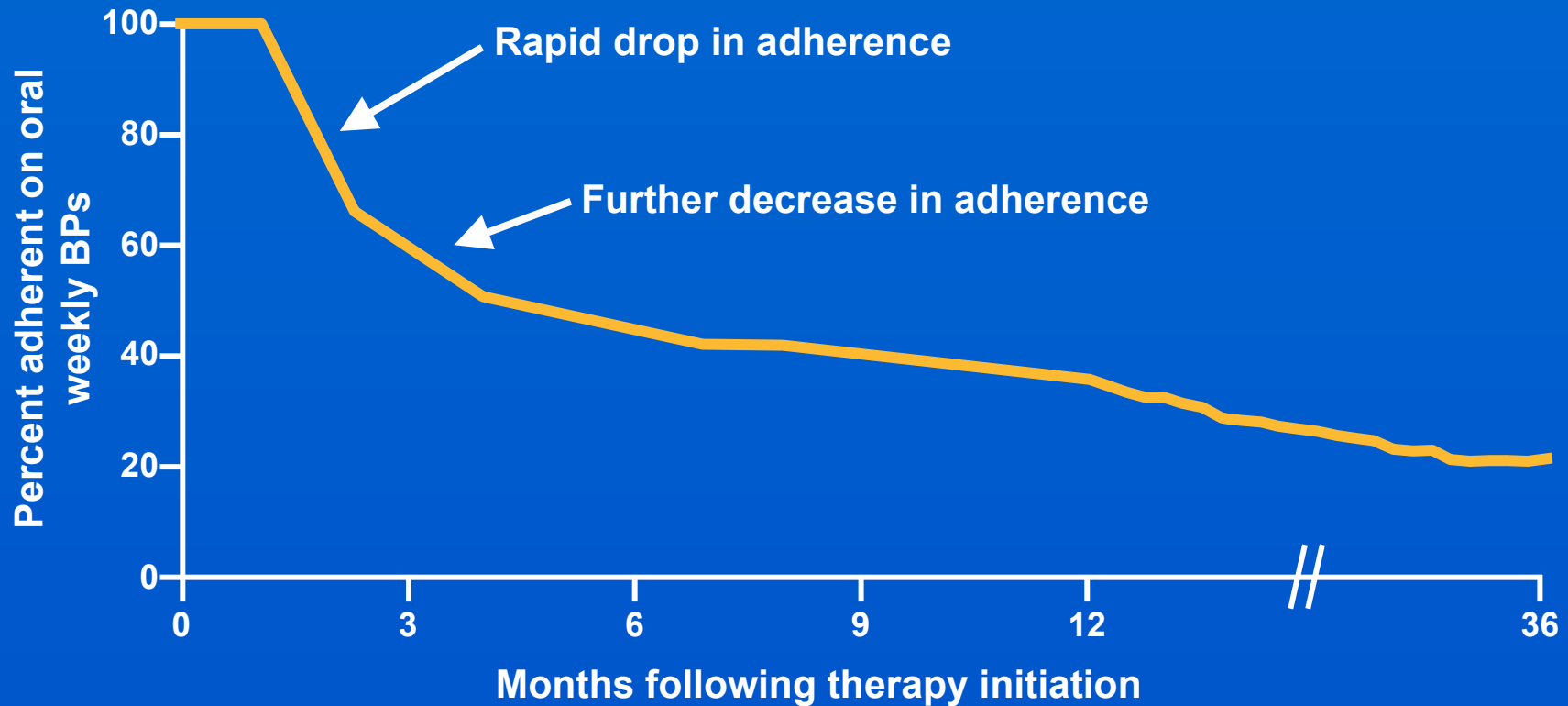
1. Johnell O and Kanis JA. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-1733.

2. European Commission. Report on osteoporosis in the European Community-action for prevention, 1998.

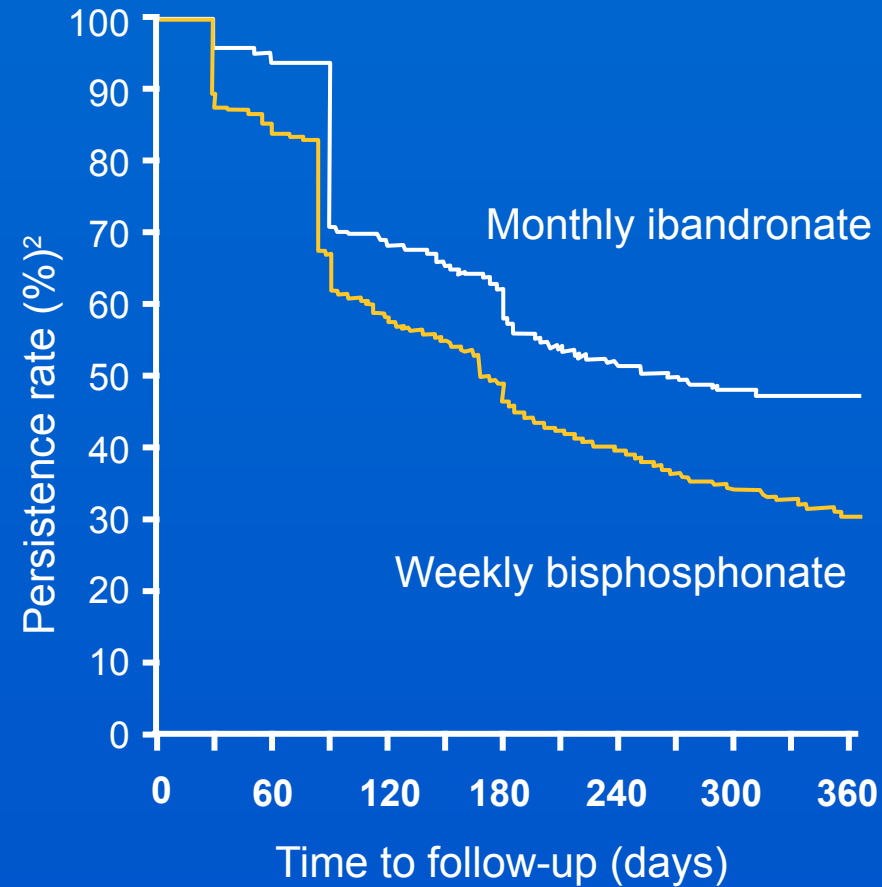
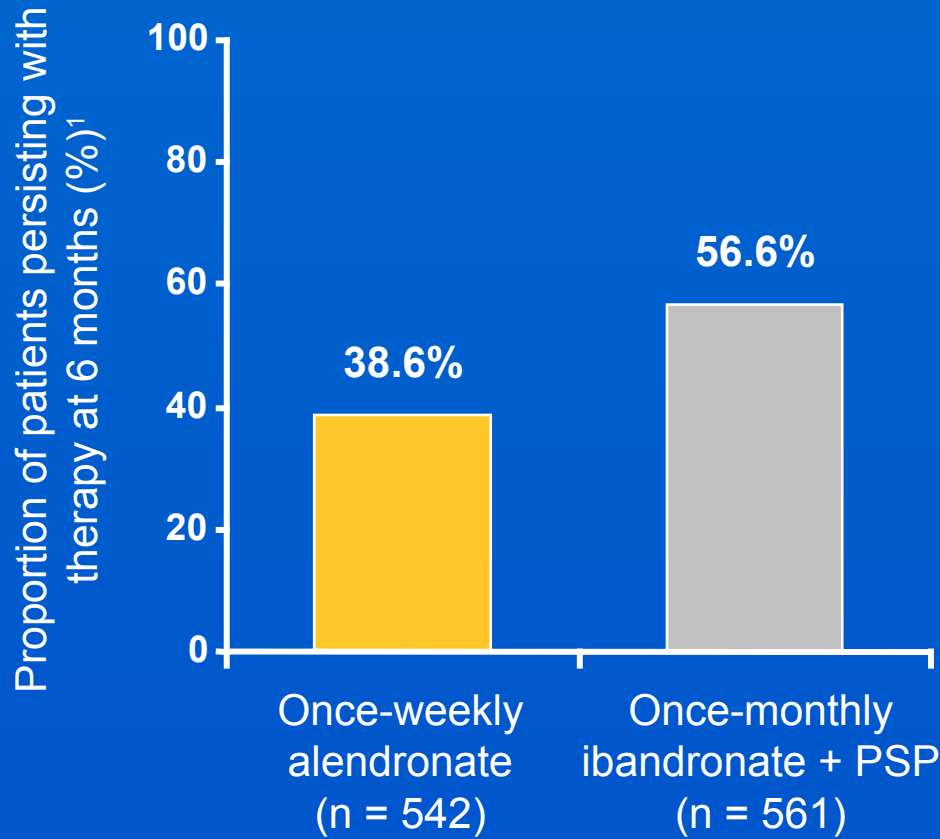
Le fratture Femorali portano a rilevanti costi Clinici, Sociali ed Economici

- Le fratture femorali sono associate ad un significativo incremento della **mortalità**, anche nei Pazienti di età < 65 anni¹
- Il 40% delle donne con frattura femorale non sarà più in grado di camminare senza assistenza e meno del 20% **ritornerà ai livelli di attività fisica pre-frattura**²
- Le fratture femorali sono il più importante fattore che contribuisce al costo socio-economico della osteoporosi, includendovi anche la ospedalizzazione
 - Negli Stati Uniti esse rappresentano il 14% delle fratture osteoporotiche ma corrispondono al 72% dei costi³

Molti Pazienti interrompono la terapia con bifosfonati per os poco dopo il suo inizio



La aderenza dei Pazienti alla terapia con Bifosfonati per os è bassa sia con la somministrazione settimanale che mensile

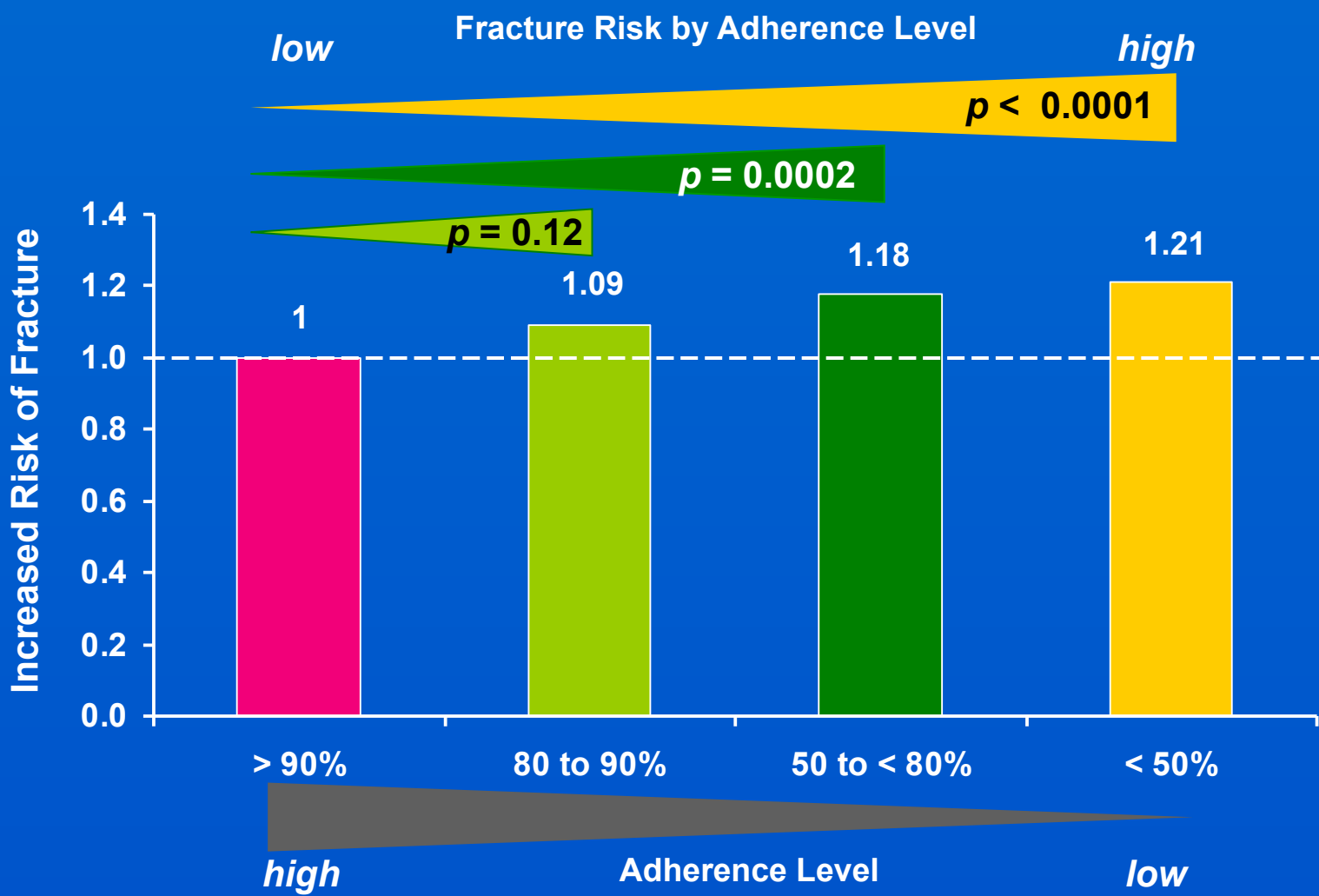


PSP: patient support programme

1.Cooper A, et al. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905;

2.Cotte FE et al. *Osteoporos Int* 2008 DOI 10.1007/S00198-009-0930-1

Una scarsa aderenza al trattamento si accompagna ad un aumentato rischio di fratture

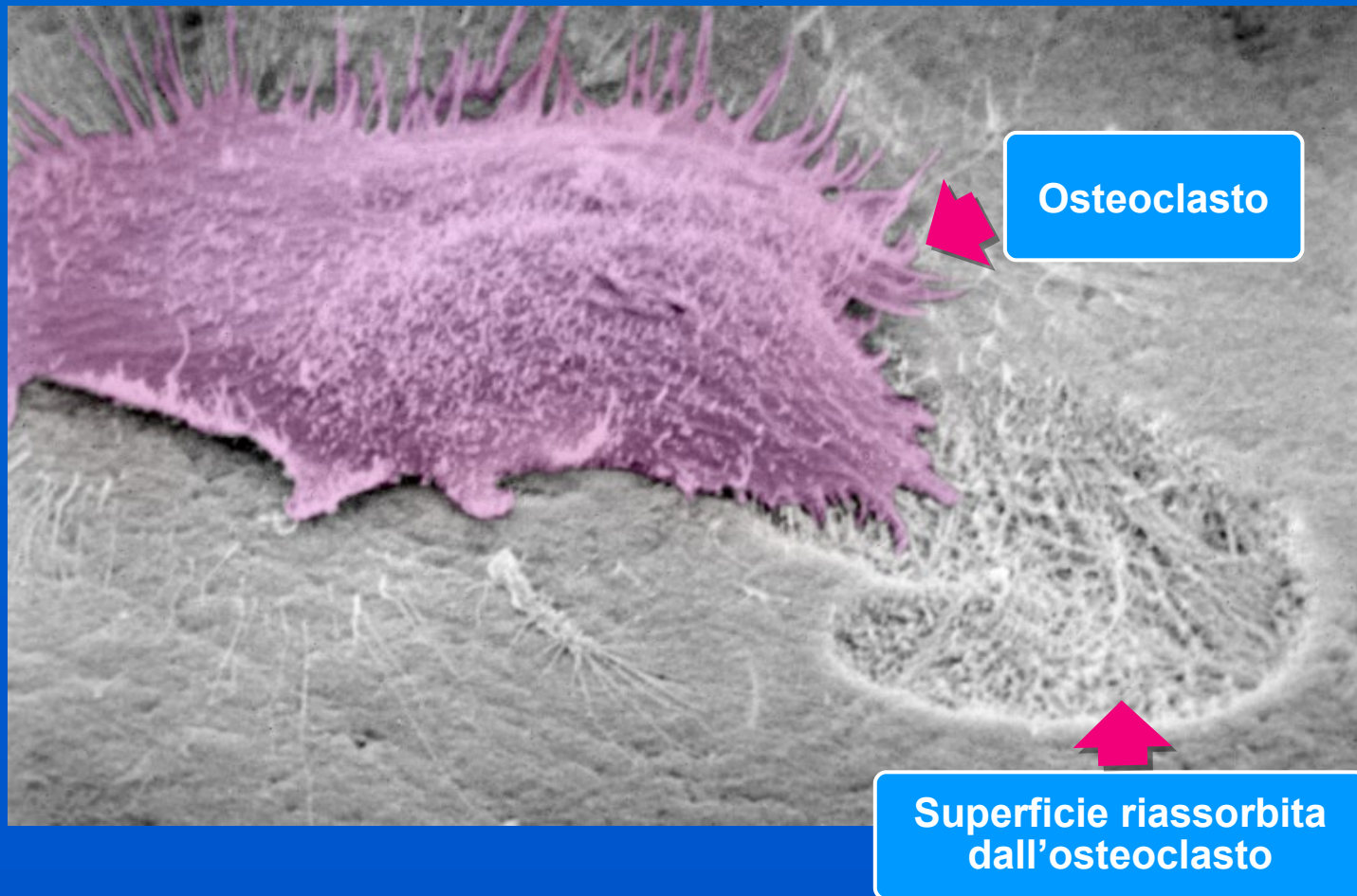


Huybrechts KF, et al. *Bone*. 2006;38:922-928.

Data from 38,000 women in a managed care database

Biologia dell'Osso

Gli Osteoclasti sono le cellule che riassorbono l'osso



Adapted from: http://www.brsoc.org.uk/gallery/arnett_osteoclast.jpg.
Electron micrograph photo reproduced with permission.© Tim Arnett, The Bone Research Society.

Il sistema RANK Ligando è un mediatore essenziale della formazione, funzione e sopravvivenza degli Osteoclasti



RANK Ligando (RANKL)

- Proteina di segnale espressa dagli osteoblasti e dalle cellule di rivestimento dell'osso
- Si lega al RANK e stimola la formazione, la attività e la sopravvivenza degli osteoclasti



RANK

- Viene espresso dagli osteoclasti e dai loro precursori
- Viene attivato dal legame con il RANK Ligando



Osteoprotegerina (OPG)

- Proteina secreta dagli osteoblasti e dalle cellule di rivestimento dell'osso
- E' il naturale inibitore del RANK Ligando
- Blocca il segnale del RANK Ligando per bilanciare il rimodellamento osseo

Il Sistema RANKL/RANK/OPG è implicato nella regolazione del rimodellamento osseo



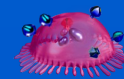
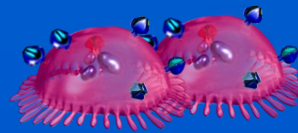
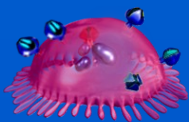
La OPG è il naturale endogeno inibitore del RANK Ligando



OPG: osteoprotegerin

Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342. Kostenuik PJ, et al. *Curr Pharm Des* 2001;7:613-635.

Il Ruolo della OPG nella regolazione della Densità Minerale Ossea



BMD stabile

BMD ridotto



BMD aumentato



Un aumento del rapporto RANK Ligando/OPG promuove la perdita ossea

Le alterazioni del rapporto RANK Ligando/OPG sono critiche nella patogenesi della patologia ossea che deriva da un aumentato riassorbimento osseo



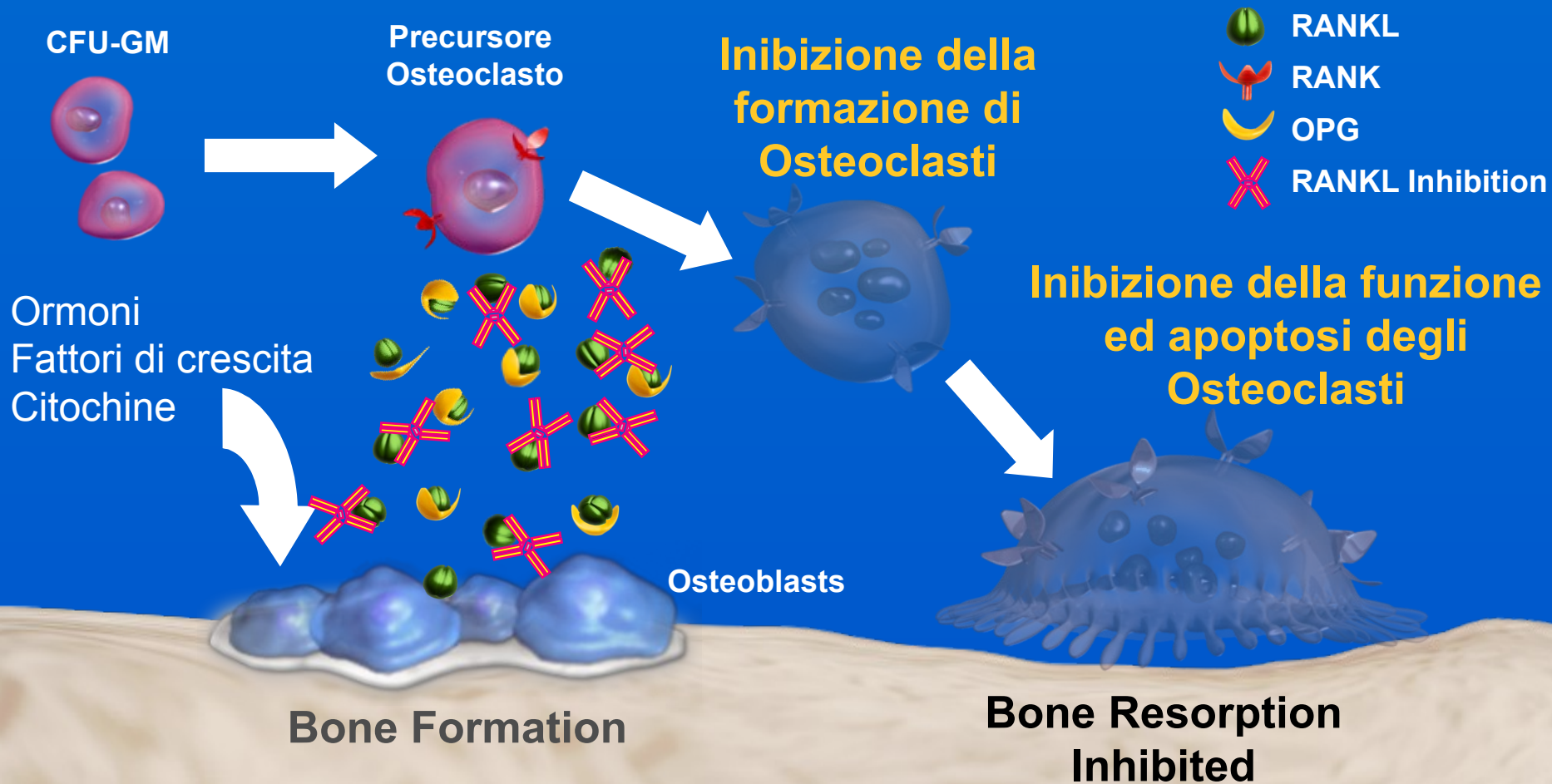
La riduzione degli Estrogeni aumenta la espressione del RANK Ligando con incremento del riassorbimento osseo



OPG: osteoprotegerin

Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342. Eghbali-Fatourechi G, et al. *J Clin Invest* 2003;111:1221-1230.

La inibizione del RANK Ligando come opzione terapeutica



CFU-GM = colony forming unit granulocyte-macrophage; M-CSF = macrophage colony stimulating factor.
Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342.

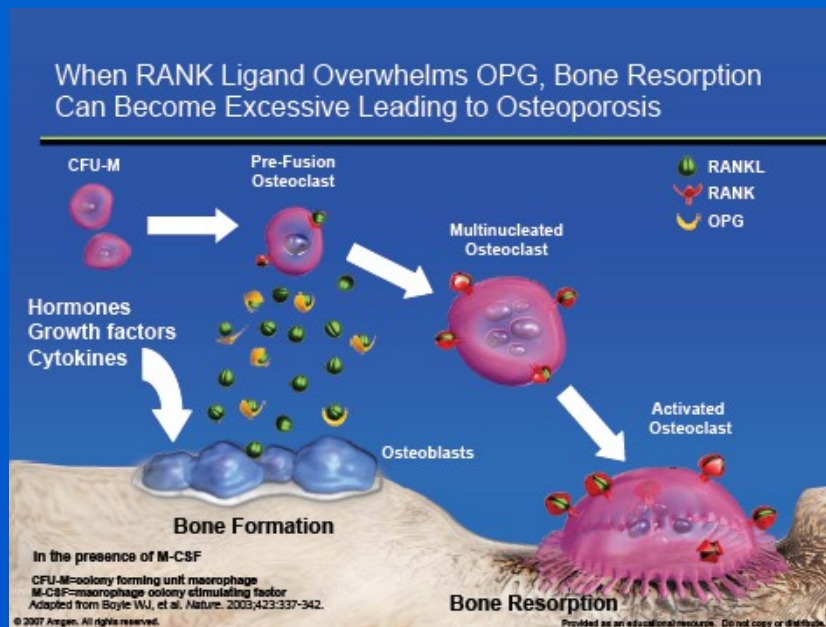
***Il sistema
RANK/RANKL/OPG e
il meccanismo
d'azione di
DENOSUMAB***

Approccio biotecnologico allo sviluppo dei nuovi farmaci

Definire le vie fisiopatologiche implicate nella malattia

Identificare le proteine bersaglio

Progettare una terapia basata su proteine



Targeted mode of action

Lead agent

Il ruolo dell'OPG nella regolazione della densità minerale ossea

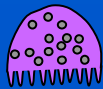
 Osteoprotegerina

 RANK Ligando

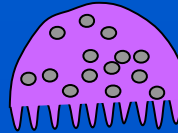
 RANK



Normale



Assenza di OPG



BMD ridotta ↓

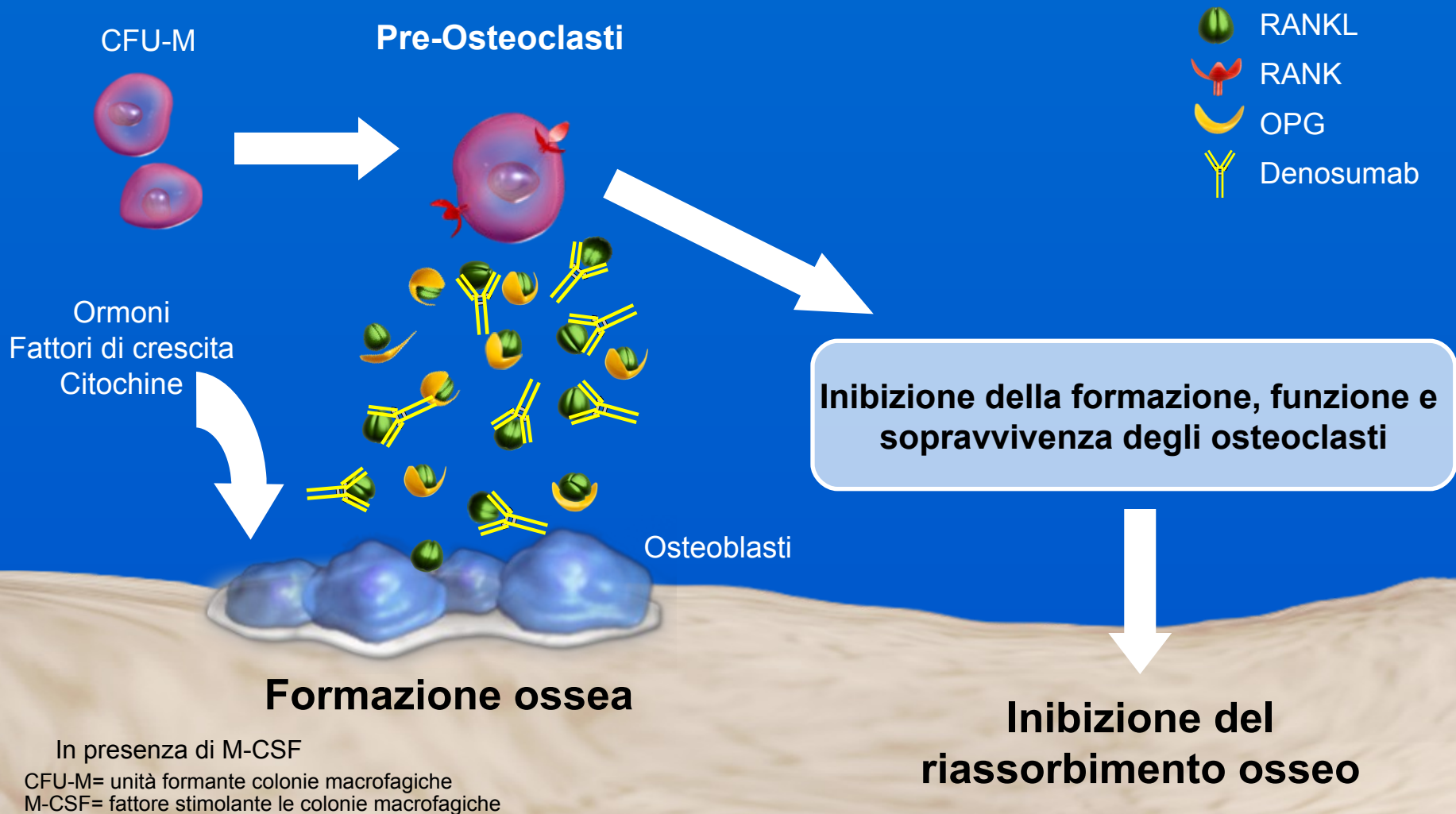


Eccesso di OPG



BMD aumentata ↑

Denosumab lega il RANK Ligando inibendo la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti



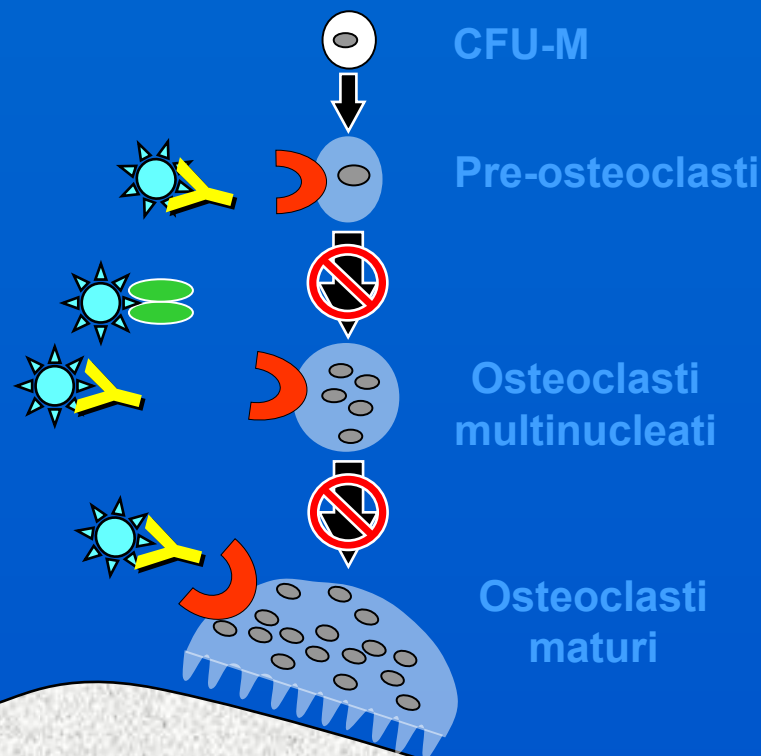
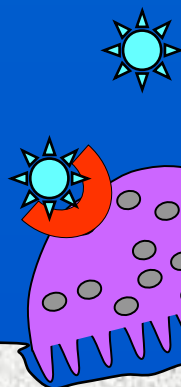
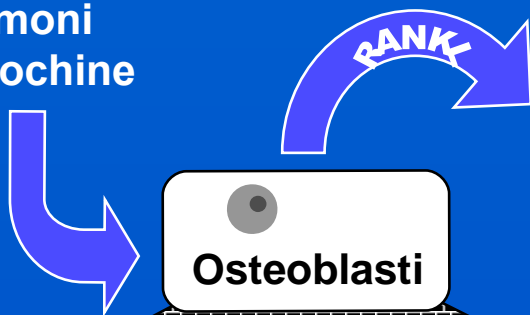
Meccanismo d'azione di Denosumab

Attivazione degli osteoclasti

Inibizione della formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti

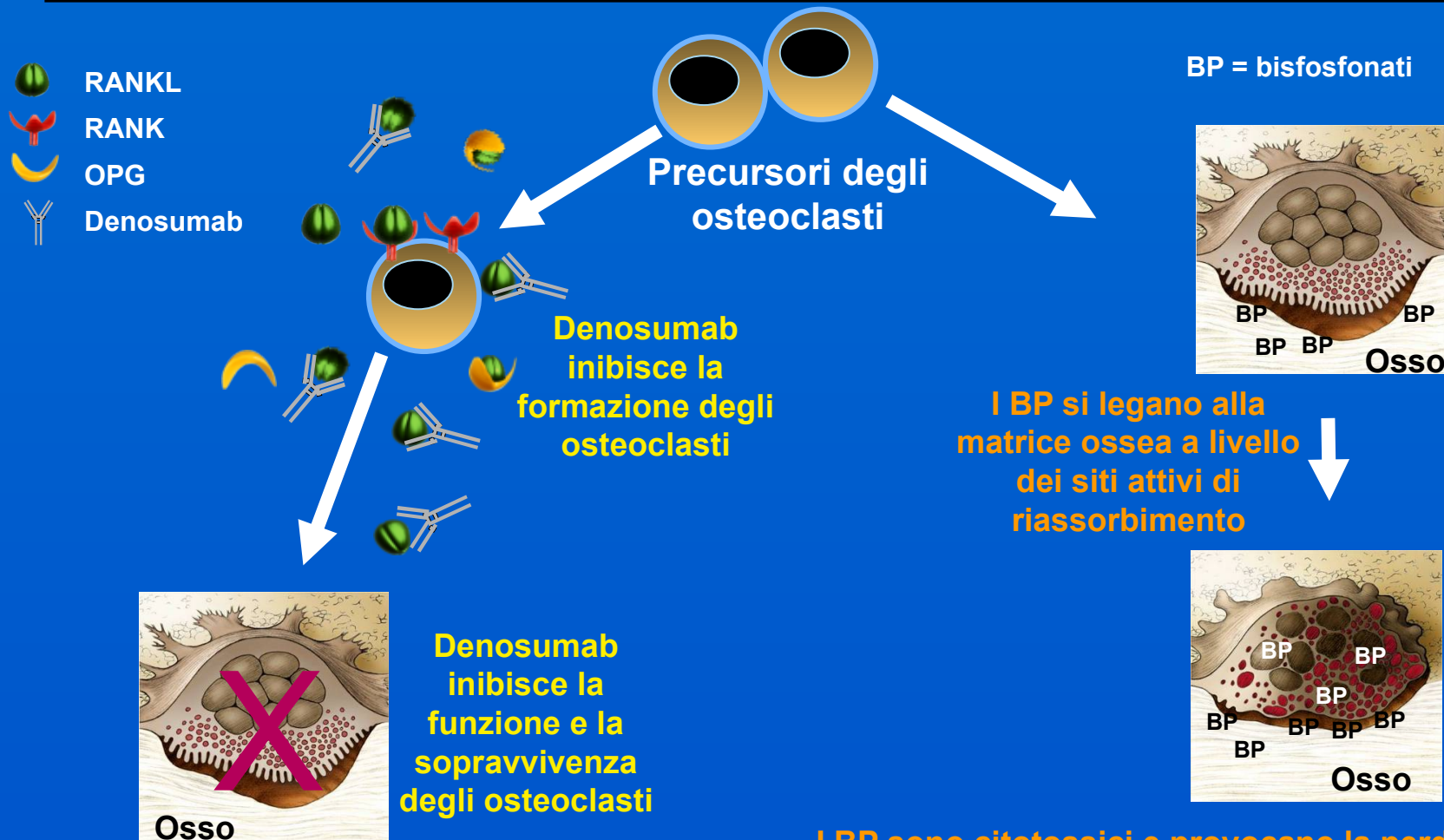


Fattori di crescita
Ormoni
Citochine

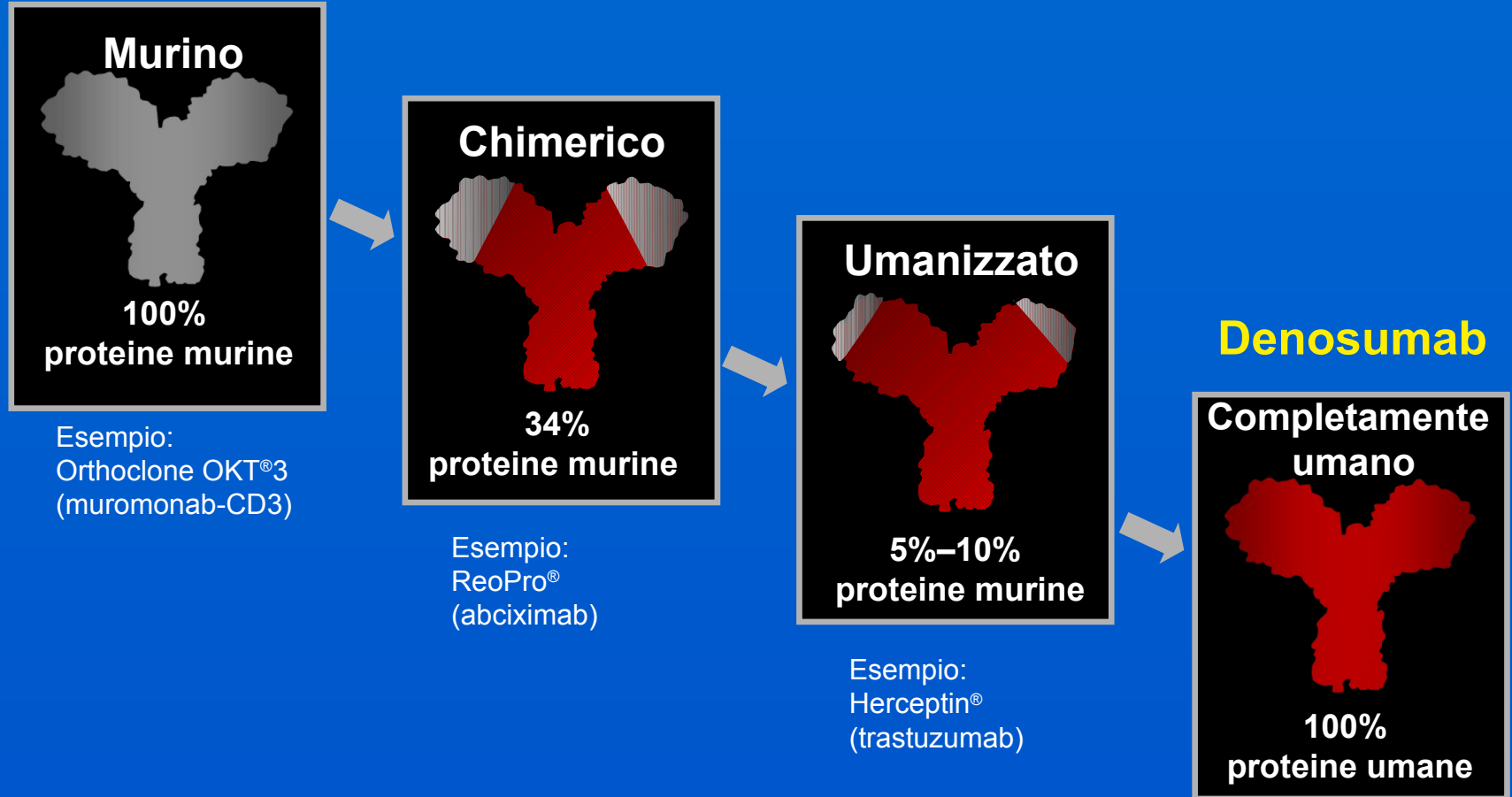


Osso

Denosumab e bisfosfonati: diverso meccanismo d'azione



Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano



Orthoclone OKT[®]3 is a registered trademark of Johnson & Johnson; ReoPro[®] is a registered trademark of Eli Lilly and Company; Herceptin[®] is a registered trademark of Genentech, Inc.

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066; Lonberg N. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1117-1125;

Ternant D, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(suppl 1):S37-S47; Weiner LM. *J Immunother (1997).* 2006;29:1-9;

Yang XD, et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;38:17-23.

Proprietà farmacologiche di denosumab

- Anticorpo monoclonale completamente umano – isotipo IgG₂
- Elevata affinità per il RANK Ligando umano
- Elevata specificità per il RANK Ligando
 - Legame con TNF- α , TNF- β , TRAIL, o CD40L non rilevabile
- Ad oggi non è stata osservata la formazione di anticorpi neutralizzanti nel corso degli studi clinici

Struttura di denosumab



Ig = immunoglobuline; TNF = tumor necrosis factor;
TRAIL = TNF- α -related apoptosis-inducing ligand.

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.

Elliott R, et al. *Osteoporos Int.* 2007;18:S54. Abstract P149.

McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.

Data on file, Amgen.

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DI DENOSUMAB

- Somministrato per iniezione sottocutanea
- Significativa riduzione dei marcatori biochimici del turnover osseo entro 12-72 ore con effetto prolungato fino a 6 mesi
- Emivita media di circa 30 giorni al dosaggio di 1 mg/kg o 60 mg per via sottocutanea
- Lo sviluppo clinico di denosumab è stato eseguito con un dosaggio da 60 mg in regime di somministrazione semestrale

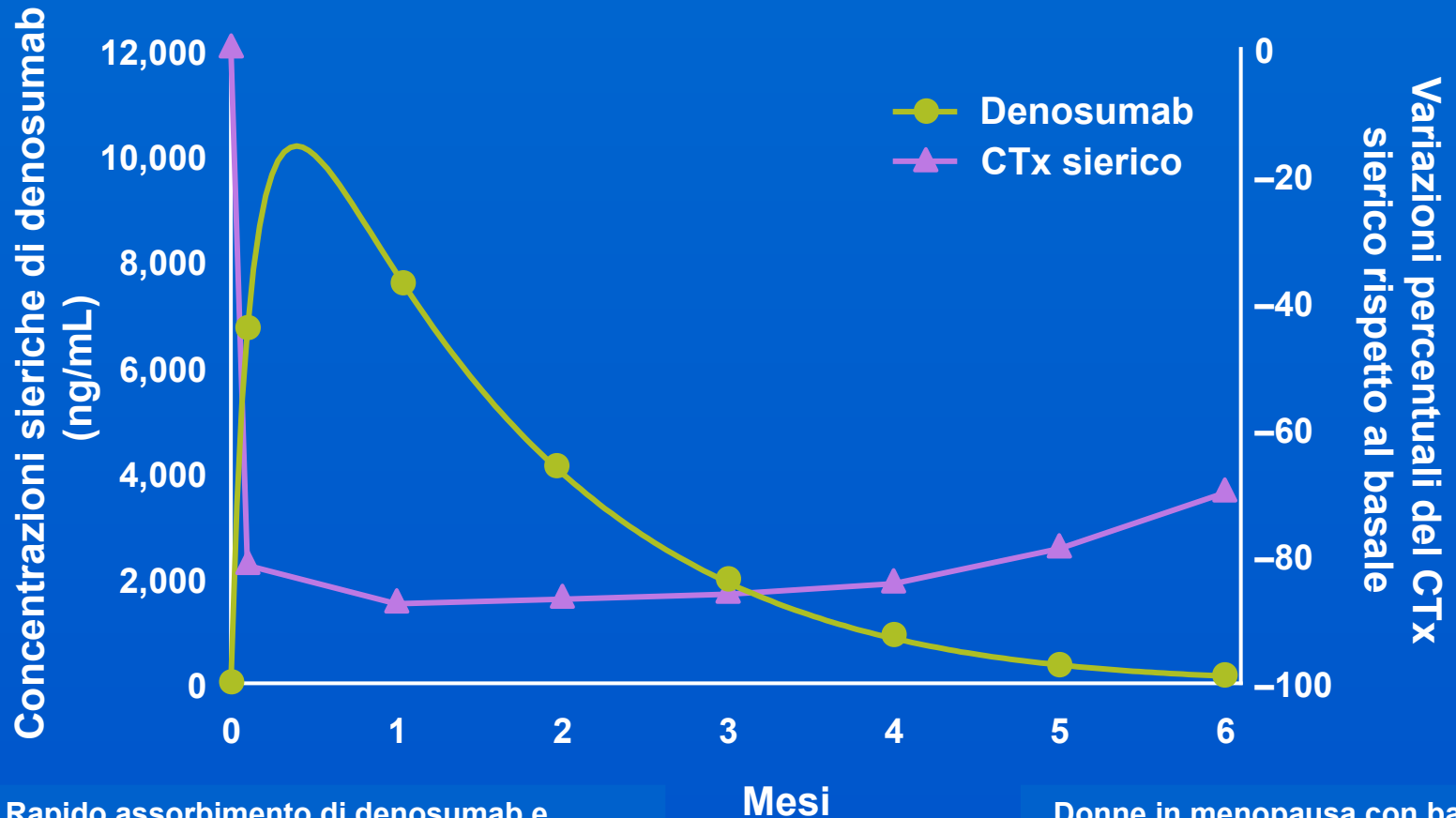
Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059.

Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.

McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831.

Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.

Concentrazioni sieriche di denosumab e variazioni percentuali rispetto al basale del CTx sierico

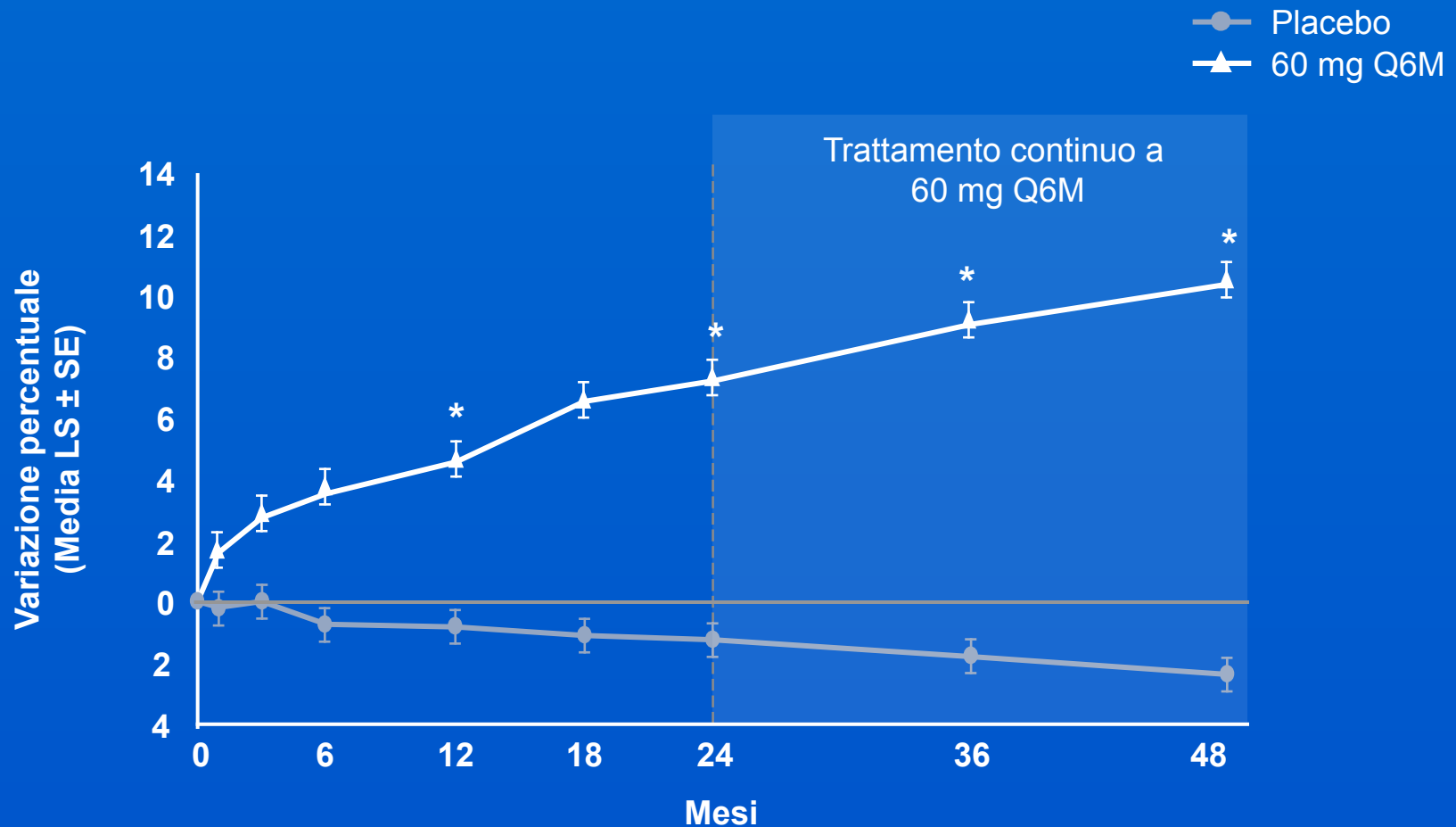


Rapido assorbimento di denosumab e rapida soppressione del CTx sierico (entro 3 giorni)

Mesi

Donne in menopausa con bassa BMD (N = 41-47; studio di Fase 2)

Efficacia del trattamento con denosumab sulla BMD della colonna lombare a 4 anni



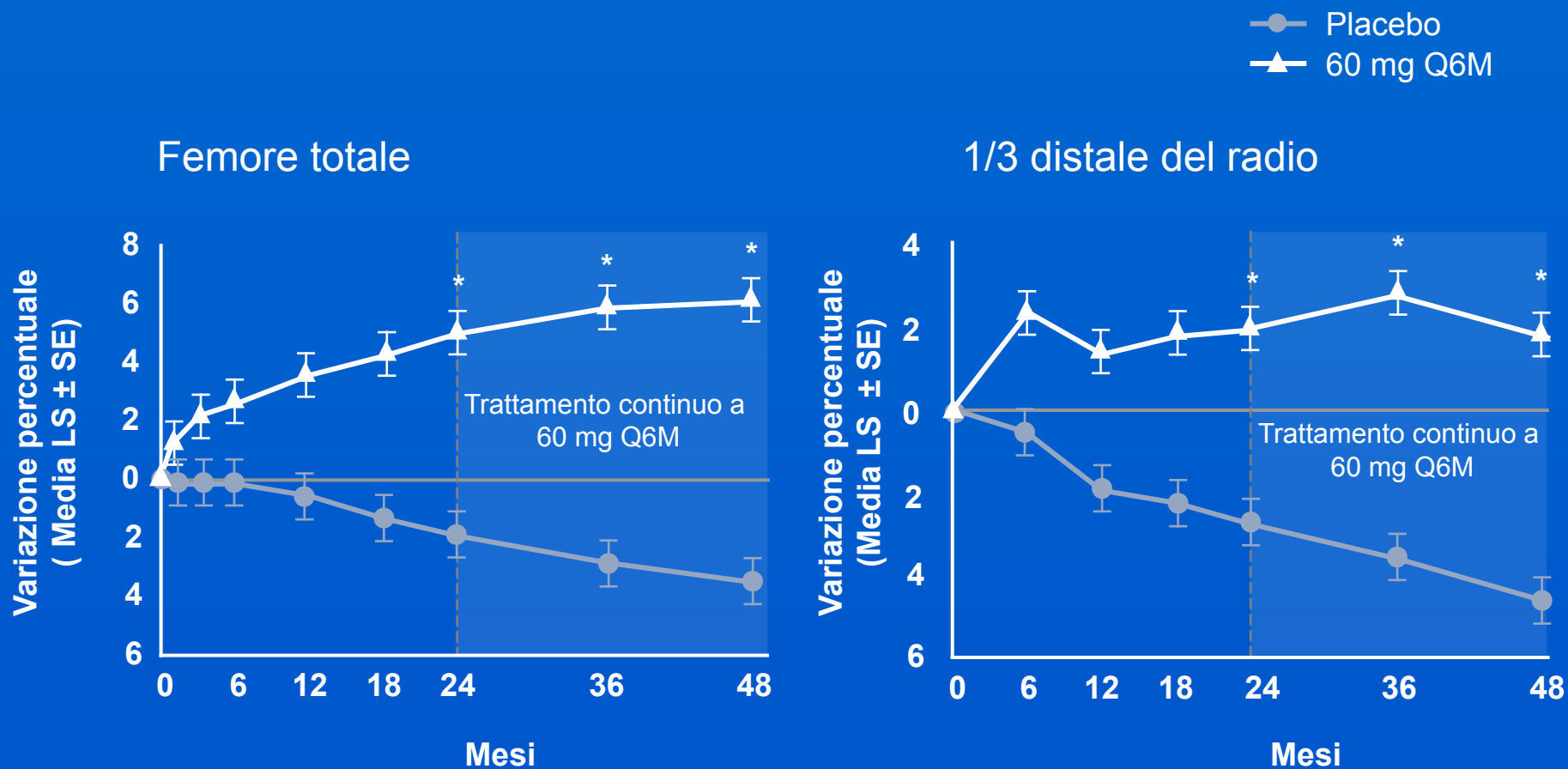
* $P < 0.001$ vs placebo.

Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone.* 2008;43:222-229.

Efficacia del trattamento con denosumab sulla BMD di femore totale e 1/3 distale del radio a 4 anni

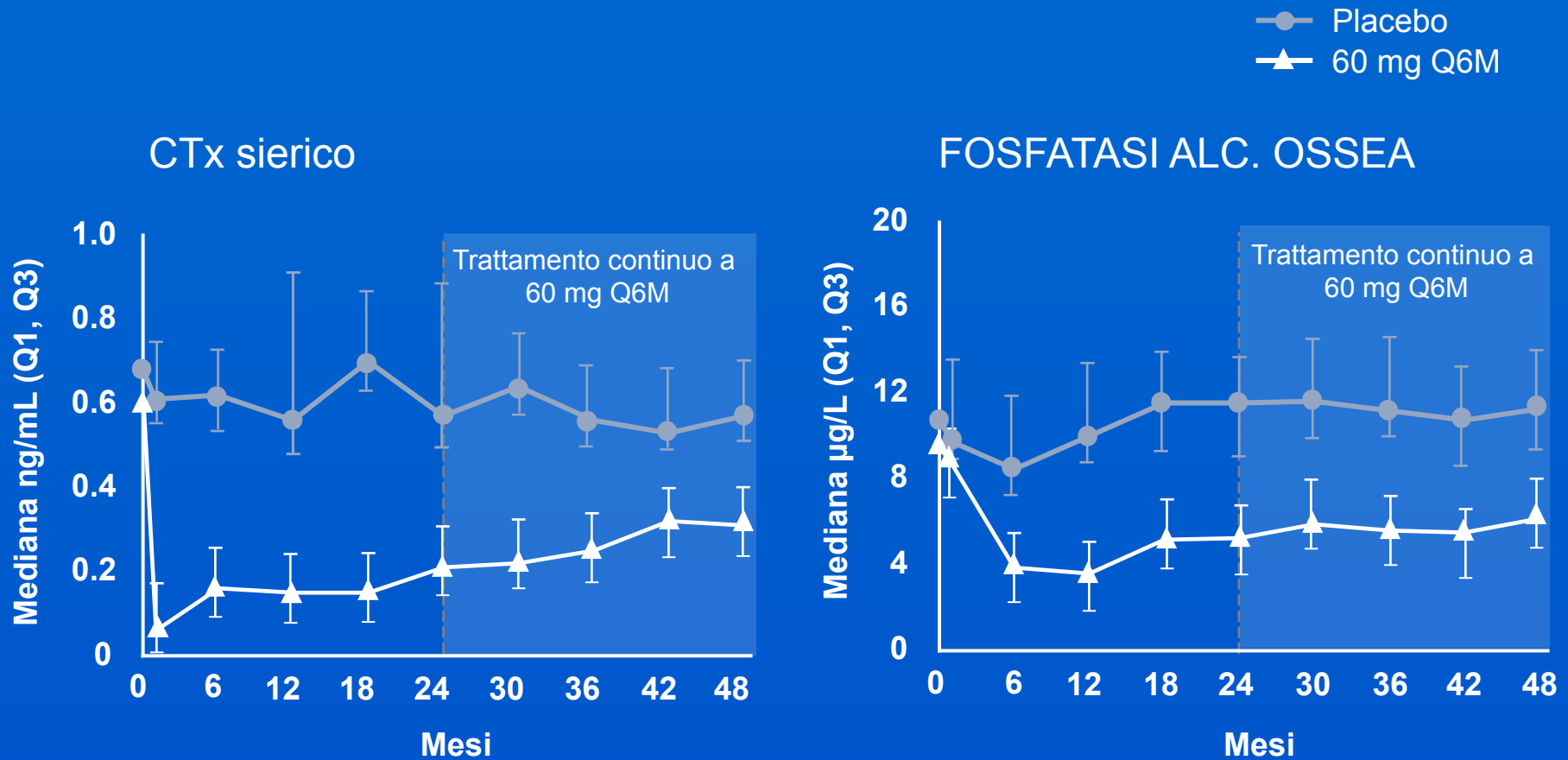


* $P < 0.001$ vs placebo.

Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Efficacia del trattamento con denosumab sui livelli sierici di CTx e di BSAP a 4 anni

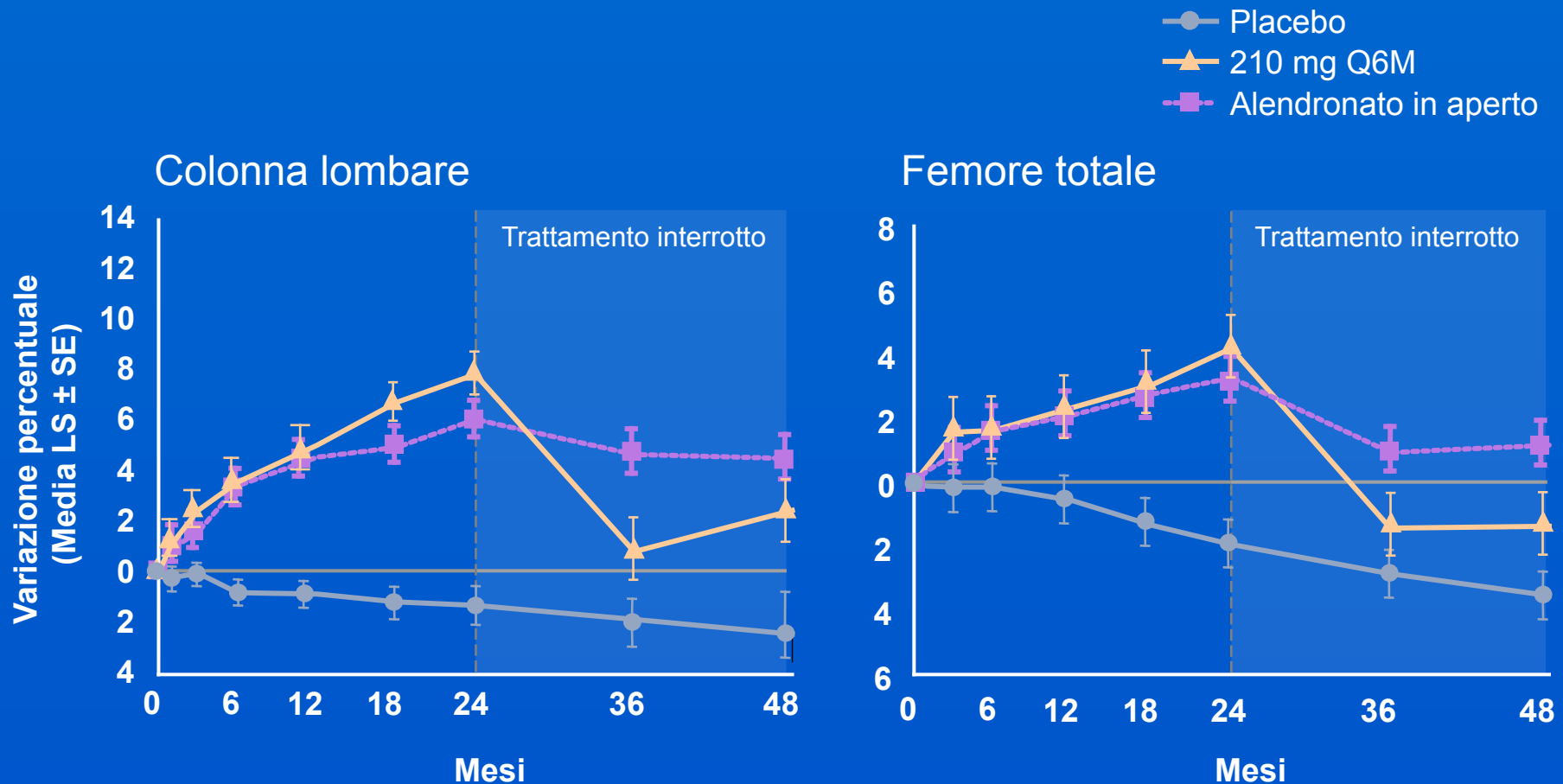


Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

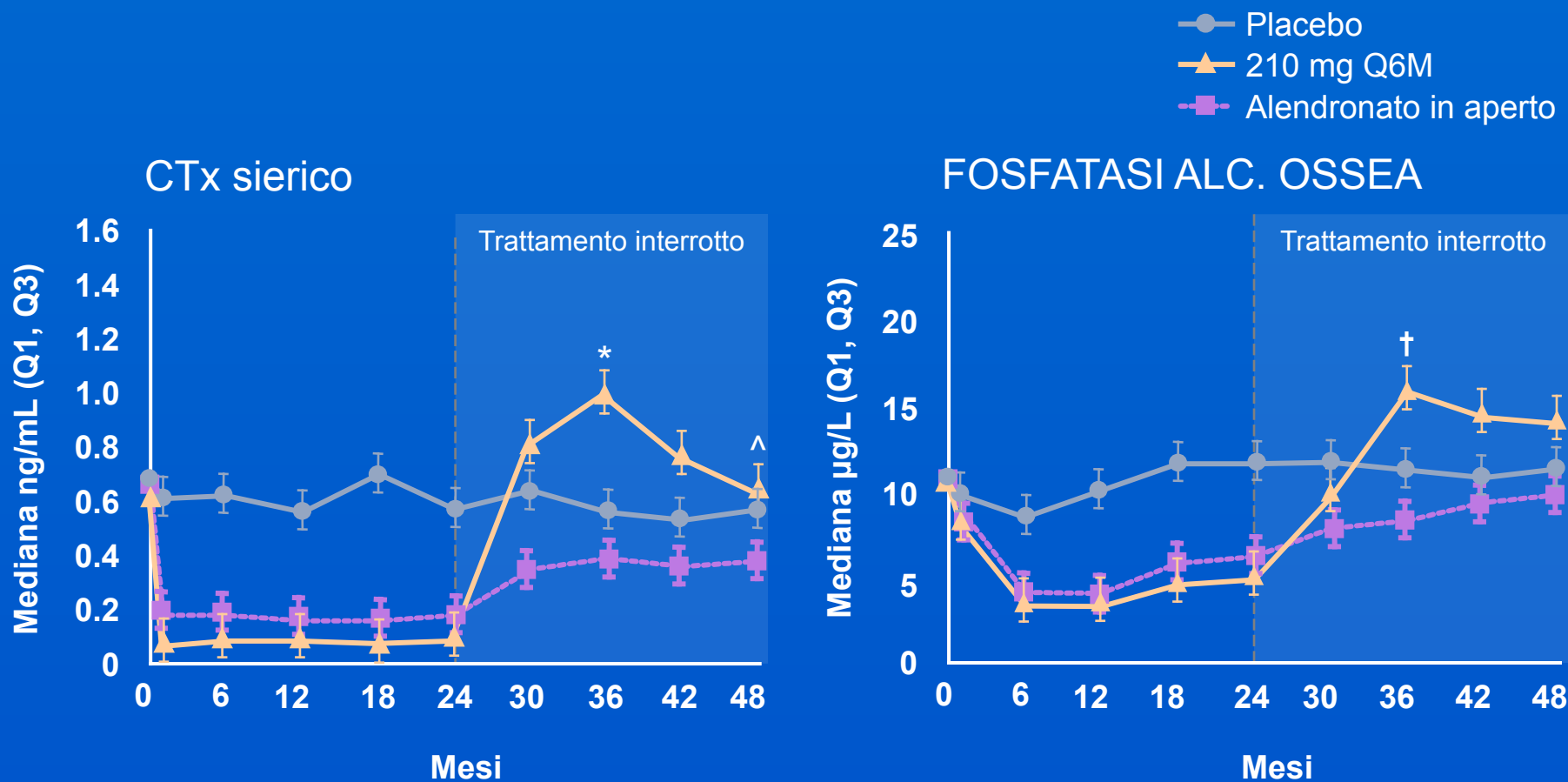
CTx = C-telopeptide.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Interruzione del trattamento con denosumab: variazioni della BMD della colonna lombare e del femore totale



Interruzione del trattamento con denosumab: variazioni dei livelli sierici di CTx e di BSAP



* $P < 0.001$ a 36 mesi vs placebo

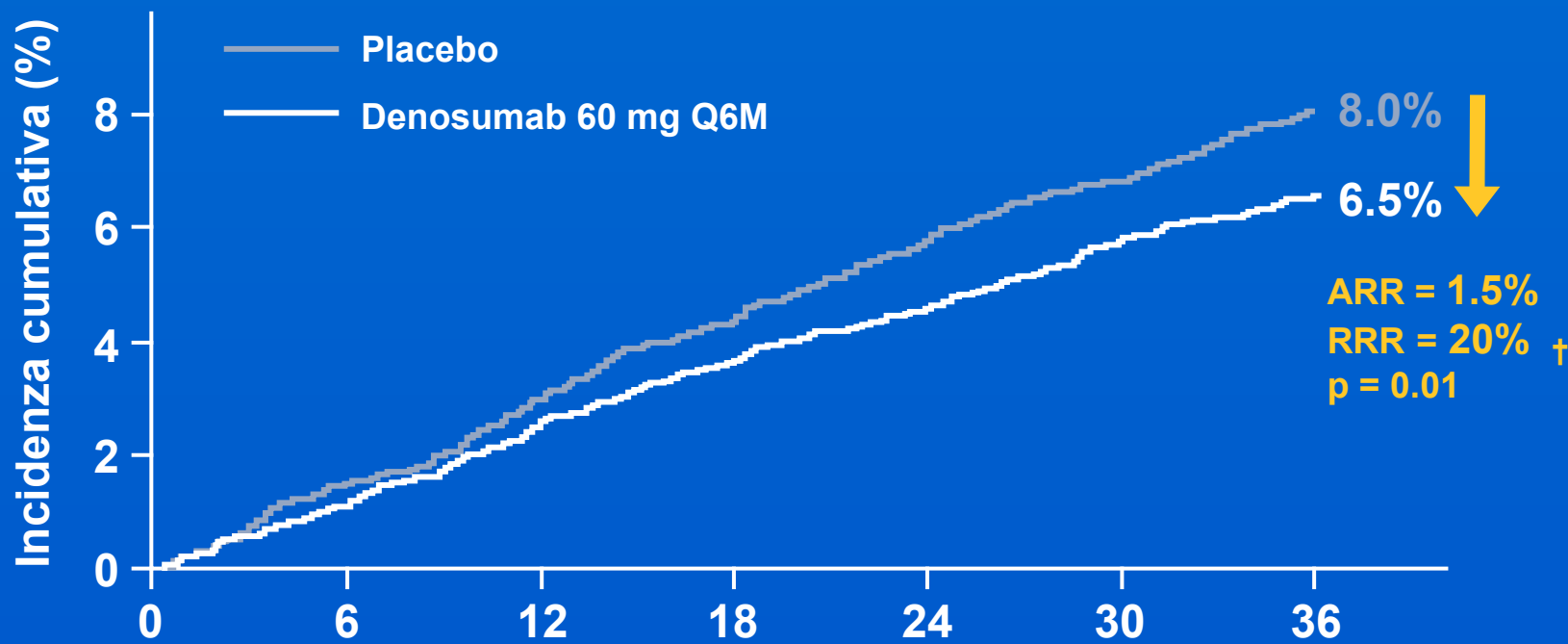
^ $P = 0.05$ a 48 mesi vs placebo.

† $P = 0.008$ a 36 mesi vs placebo.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Studio *FREEDOM*

Efficacia antifratturativa di denosumab: fratture non vertebrali



Numero pazienti a rischio

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo, n	3,906	3,750	3,578	3,410	3,264	3,121	3,009
Denosumab, n	3,902	3,759	3,594	3,453	3,337	3,228	3,130

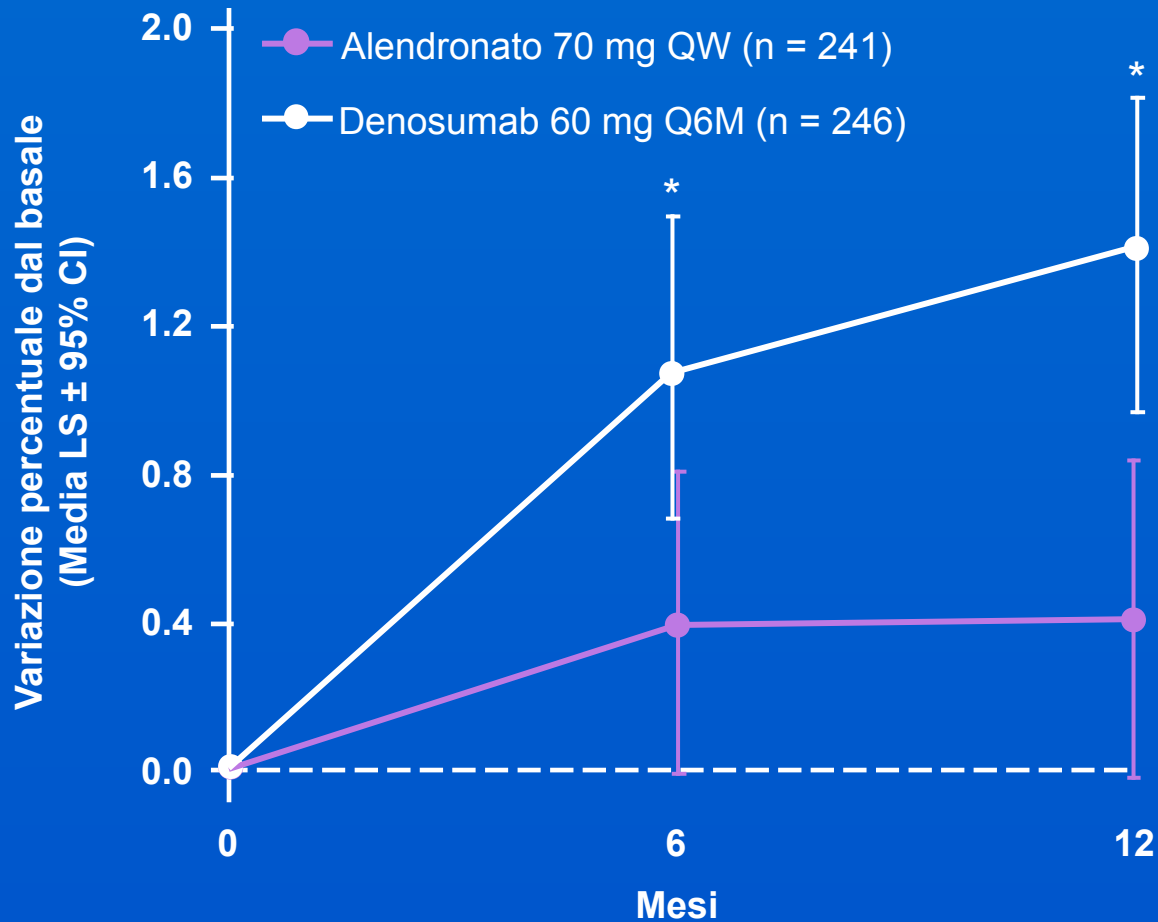
† Riduzione delle fratture non vertebrali del 20% (95% CI: 0.67, 0.95)

ARR = riduzione rischio assoluto; RRR = riduzione rischio relativo

Adattato da: Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Studio *STAND*

Variazioni della BMD del collo femorale a 12 mesi



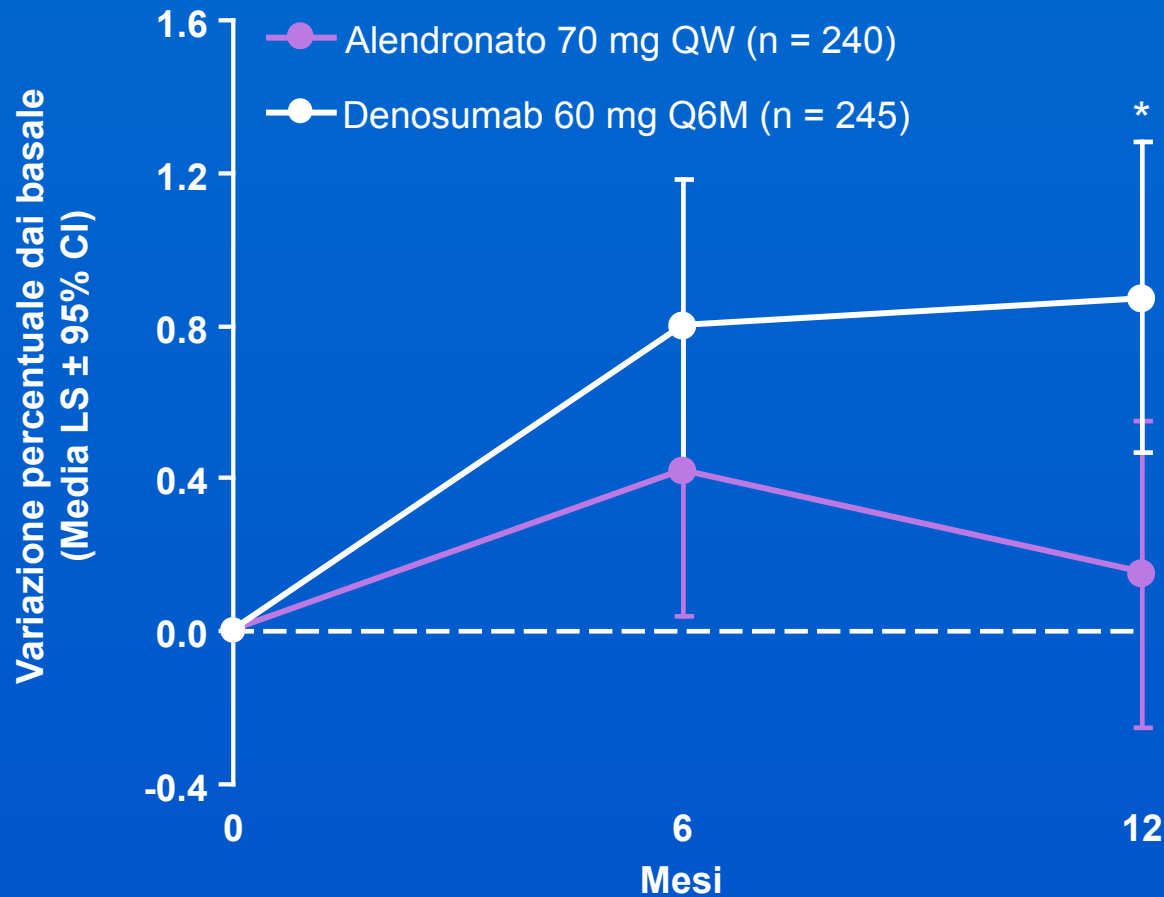
n = numero di pazienti con una valutazione basale e ≥ 1 valutazione post basale.

* $P < 0.01$

Adattato da Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.

Studio *STAND*

Variazioni della BMD del 1/3 distale del radio a 12 mesi



n = numero di pazienti con una valutazione basale e ≥ 1 valutazione post basale.

* $P < 0.025$.

Adattato da Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.

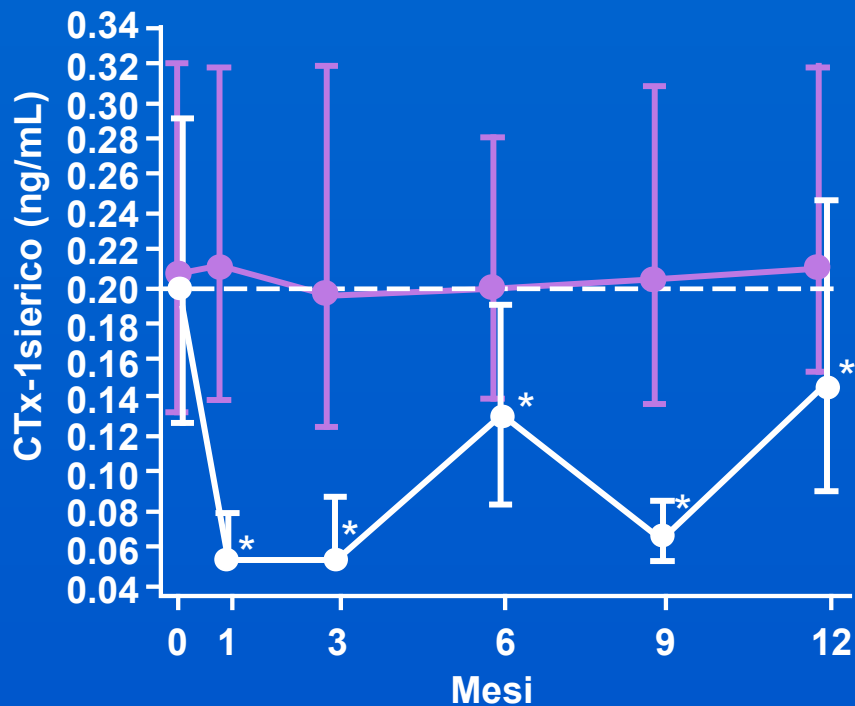
Studio *STAND*

Variazioni dei marker del turnover osseo

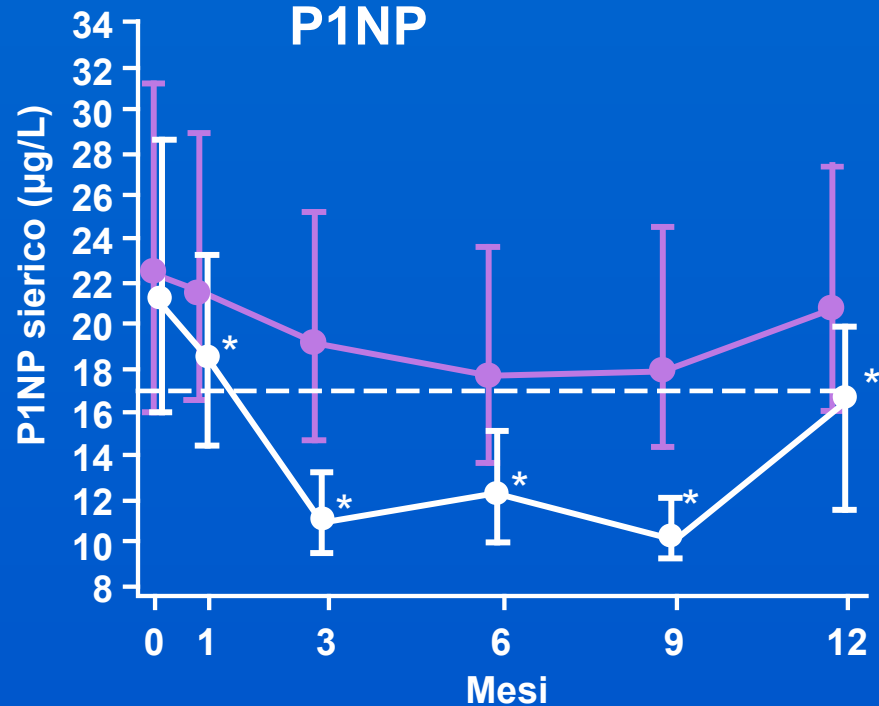
● Alendronato 70 mg QW

● Denosumab 60 mg Q6M

CTx-1



Procollagene Tipo 1 P1NP



La linea tratteggiata rappresenta il limite inferiore del range di riferimento premenopausale
I valori sono espressi come mediana; la barra degli errori rappresenta il range interquartile
* $P < 0.0001$.

Adattato da Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.

Sommario

- **Nella Osteoporosi le fratture si realizzano in tutto lo scheletro**
- **Le fratture femorali portano a significativi costi clinici, sociali ed economici (invalidità / rischio morte)**
- **Spesso l'Osteoporosi non viene attivamente ricercata e per conseguenza molte Pazienti non sono adeguatamente trattate**

Sommario

- **La scoperta del Sistema RANKL/RANK/OPG è un passo fondamentale nella comprensione della biologia dell'osso**
- **La inibizione del RANK Ligando con DENOSUMAB è una opzione terapeutica efficace per inibire la differenziazione, l'attività e la sopravvivenza degli Osteoclasti e migliorare la qualità dell'osso nelle Pazienti affette da Osteoporosi**



DBM Sonic BP
Bone Profiler

IGEA
Ver 3.2c

01/03/2013 8.04

Bone Profiler

Microsoft
MAXDATA



