

XXX CONGRESSO NAZIONALE

SIAAIC

Società Italiana di Allergologia,
Asma ed Immunologia Clinica



Scienze e Lettere - Accademia Nazionale dei Lincei



FIRENZE 6/9 APRILE 2017 | WWW.SIAAIC2017.ORG

XXX CONGRESSO NAZIONALE SIAAIC

Firenze, 6-9 Aprile 2017

BIOLOGICI NELLE MALATTIE METABOLICHE: L'OSTEOPOROSI

Dott.ssa Maria Maddalena Sirufo
Prof.ssa Lia Ginaldi



DIPARTIMENTO MESVA
UNIVERSITA' L'AQUILA

DIPARTIMENTO MEDICINA
ASL TERAMO



FARMACI BIOLOGICI

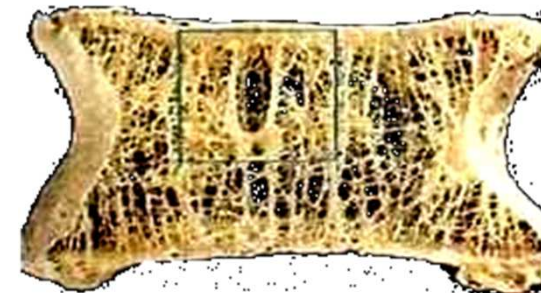
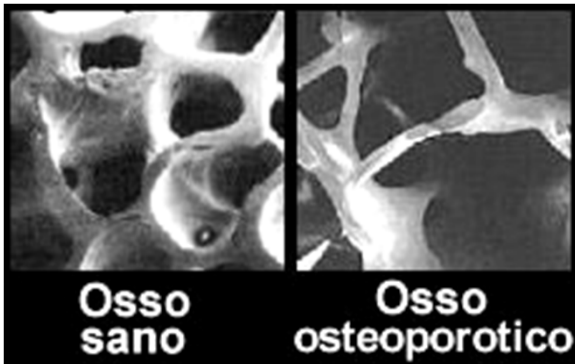
- Sostanze terapeutiche biotecnologie, ottenute con procedure di DNA ricombinante, ad attività selettiva su una singola struttura (proteina, recettore, etc) con conseguente aumento dell'efficacia terapeutica e riduzione degli effetti indesiderati
- Anticorpi biotecnologicamente “riprogrammati” attivi soltanto su un determinato bersaglio
- Anticorpi monoclonali ricombinanti rivolti verso citokine infiammatorie e recettori immunologici:
Malattie autoimmuni, Allergie, MICI, Tumori,

OSTEOPOROSI

OSTEOPOROSI (OMS 1993)

malattia scheletrica sistemica

- Diminuita massa ossea
- Diminuita densità minerale ossea (BMD)
- Perdita di integrità microarchitetturale
- Aumentata fragilità
- Rischio elevato di fratture



Nel mondo circa 200 milioni di
persone sono affette da OP

A world map showing the continents in a light blue color, set against a dark blue background with a grid of latitude and longitude lines. The map is centered on the Atlantic Ocean.

200 milioni

La prevalenza di osteoporosi aumenta drasticamente con l'età ed è in crescita per il costante invecchiamento della

popolazione
50 ANNI 5%  **85 ANNI 50%**

Prevalenza >75% in donne ultra60enni

In Italia 4 milioni F e 1 milione M con osteoporosi

**1 frattura
vertebrale
o femorale
ogni 200''**

**Mortalità
15-25%**

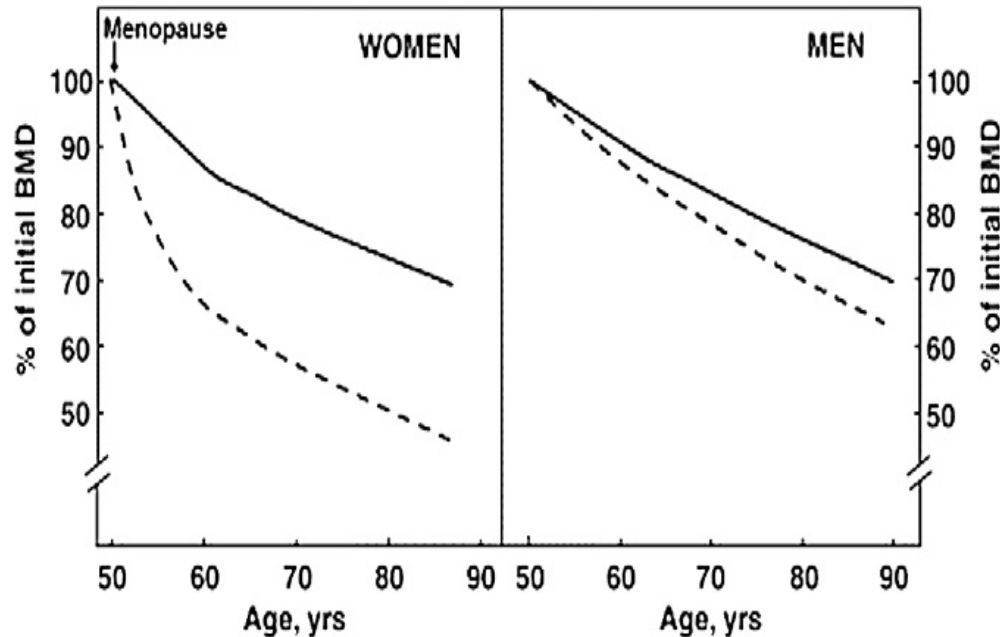
**Patologia
di grande
rilevanza
sociale**

**Costi economici
enormi (cure
ospedaliere,
farmaci,
riabilitazione,
giornate
lavorative perse)**



L'osteoporosi predilige il sesso femminile!

Khosla et al 2005 Endocrinol Metab Clin N Am



Ministry
of Health

Woman health
project



emergent sanitary problem in
gender medicine

Tessuto Osseo

Forma specializzata di connettivo caratterizzato dalla mineralizzazione della matrice extracellulare che conferisce al tessuto una notevole resistenza e durezza

20%

Spugnoso
(trabecolare)

Osso

Compatto
(corticale)

80%

Presente soprattutto a livello della colonna vertebrale

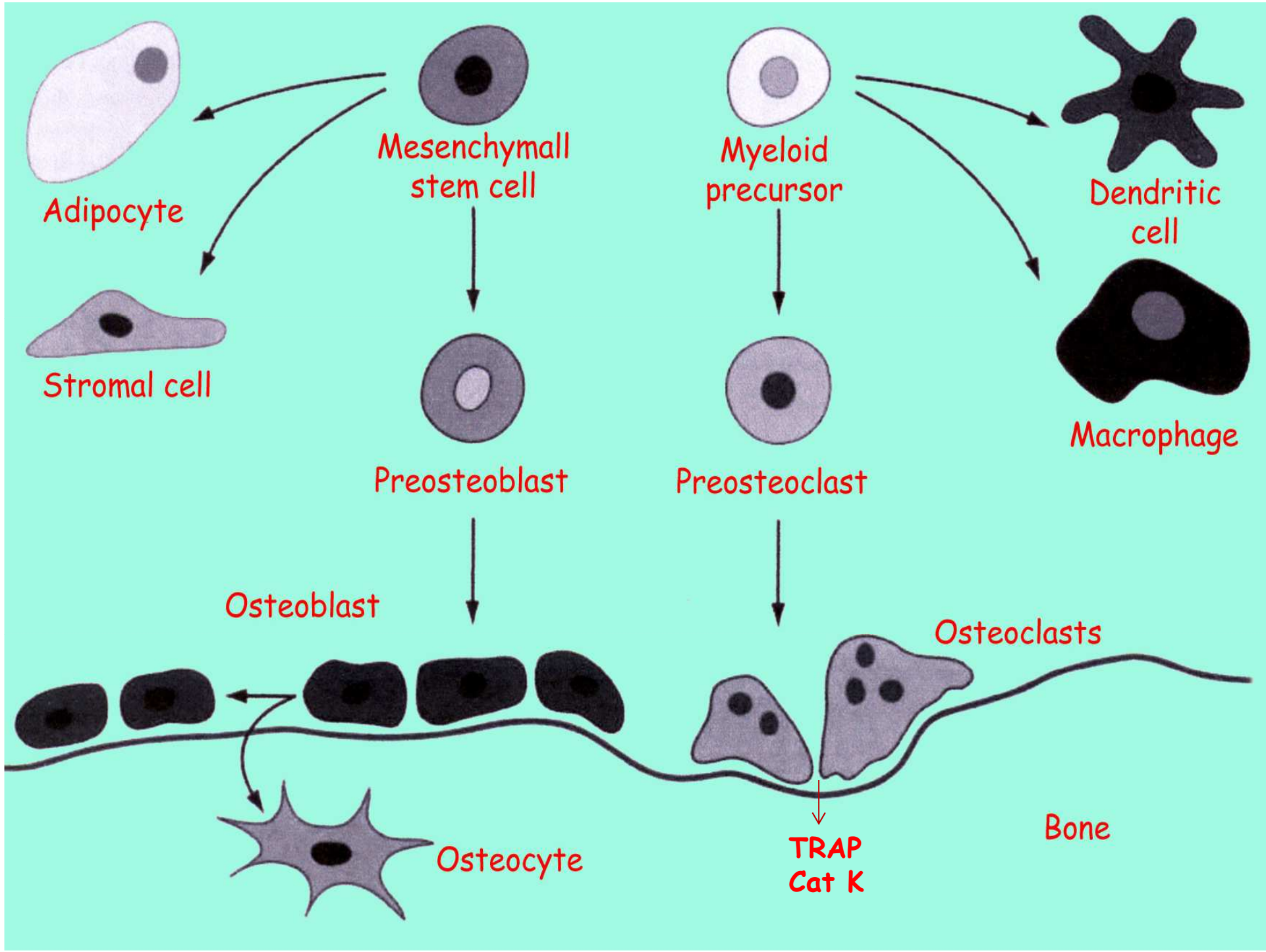
Componente principale delle ossa lunghe e piatte

Il tessuto osseo è soggetto a rimodellamento e rinnovamento per l'intera durata della vita

Rimodellamento

Processo continuo di riassorbimento e ricostruzione dell'osso, al fine di mantenerne la resistenza nel tempo

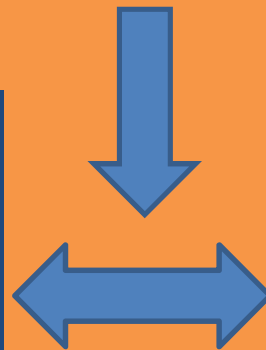
E' il risultato dell'attivazione di migliaia di unità multicellulari di base (Base Multicellular Unit: BMU) composte da tre tipi di cellule ossee specializzate (OB, OC, OCy)



Un alterato rimodellamento può manifestarsi come risultato di uno squilibrio, in varia combinazione e determinato da vari fattori, tra attività riassorbitiva e osteoformativa

accoppiamento incompleto

**Aumentato
riassorbimento
osseo**



**Diminuita
formazione di
osso**

oltre che fra loro le cellule ossee comunicano anche con le cellule di altri tessuti, condividendo con alcune di esse stessi precursori

Funzioni dell' Osso

Impalcatura interna del corpo

Protezione di strutture organiche

Inserzione di muscoli e tendini

Attività immunologiche

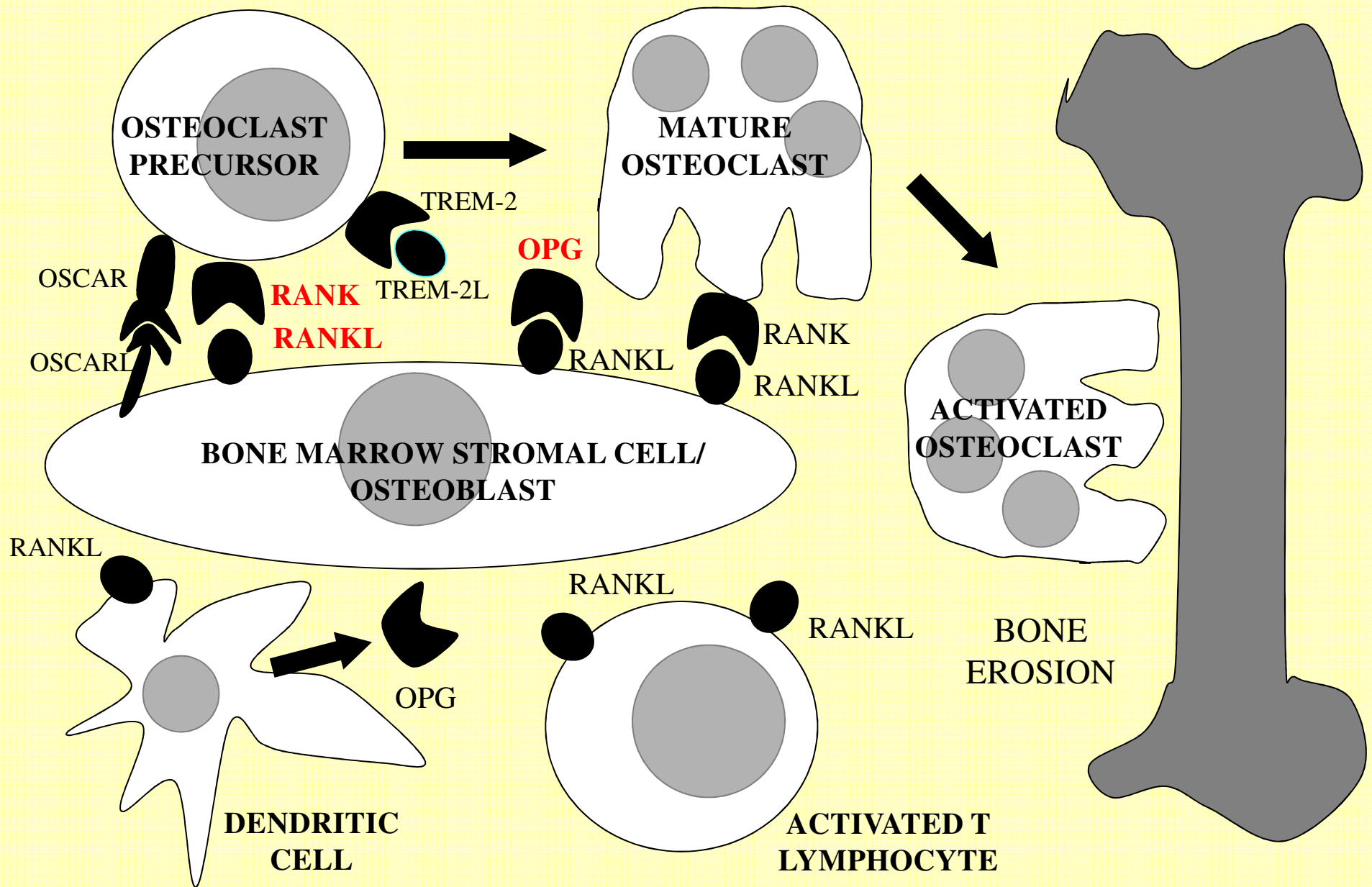
Funzione emopoietica midollare

Funzioni endocrine e Attività metaboliche (deposito di Ca, metabolismo energetico)

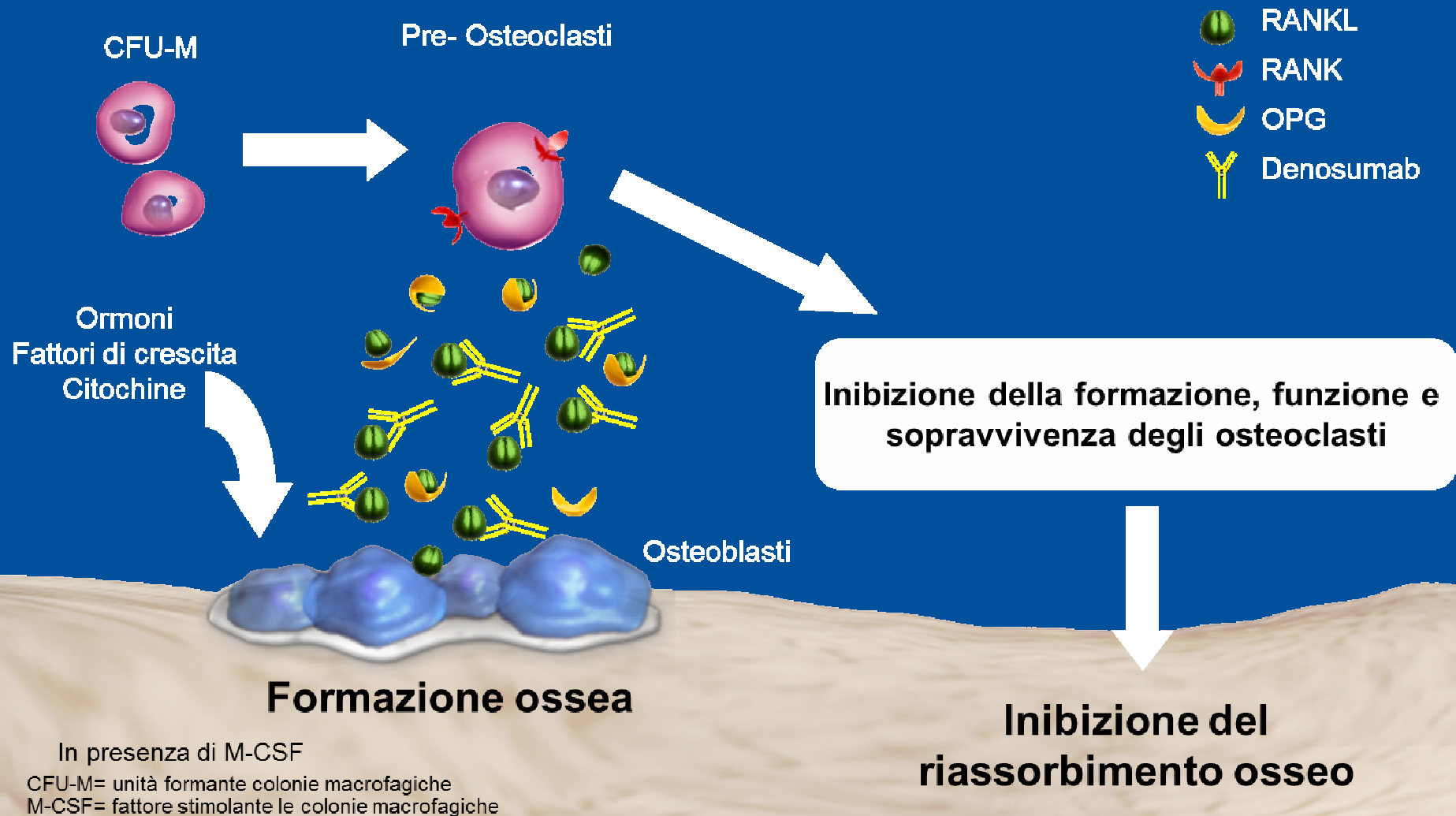
BIOLOGICI E OSTEOPOROSI

- DENOSUMAB: AbMo anti-RANKL, citokina essenziale per lo sviluppo e la funzione degli osteoclasti
- ROMOSUZUMAB: AbMo anti-sclerostina, inibitore nel pathway di segnale Wnt, essenziale per la funzione degli osteoblasti

RANK/RANKL Signaling Pathways in Bone Resorption

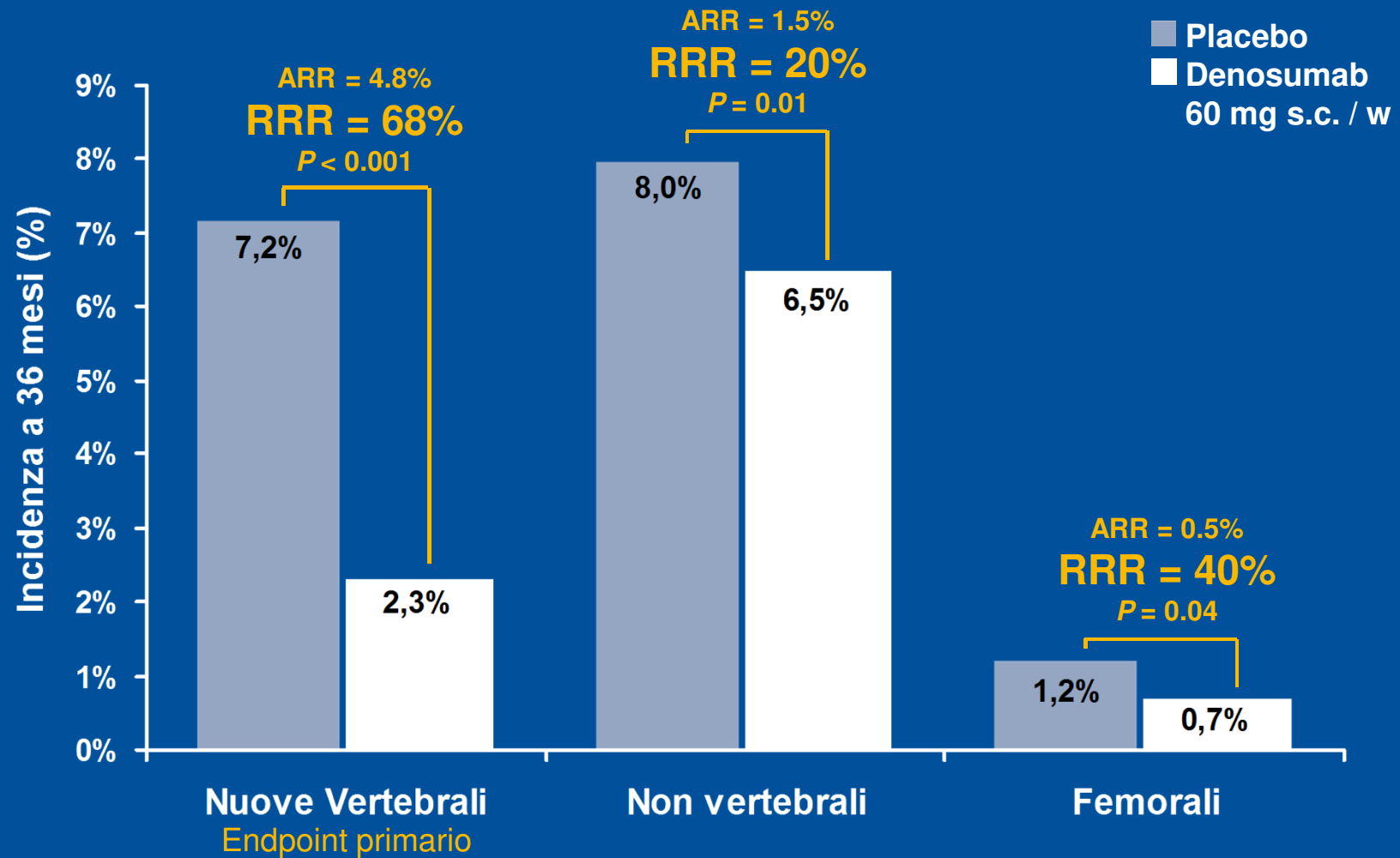


Denosumab lega il RANK Ligando inibendo la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti



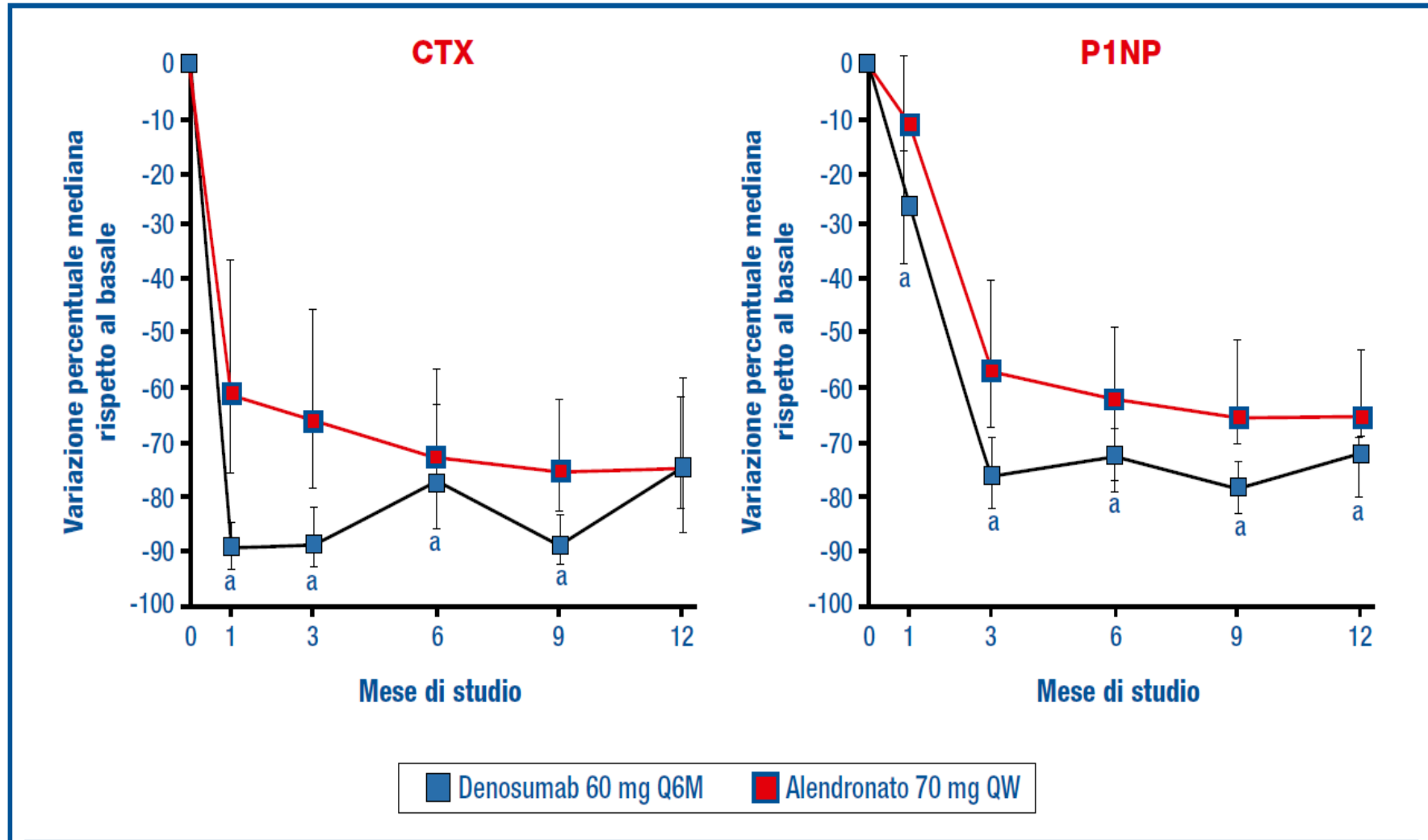
Studio *FREEDOM*

Efficacia antifratturativa di denosumab (hAbMo) a 36 mesi

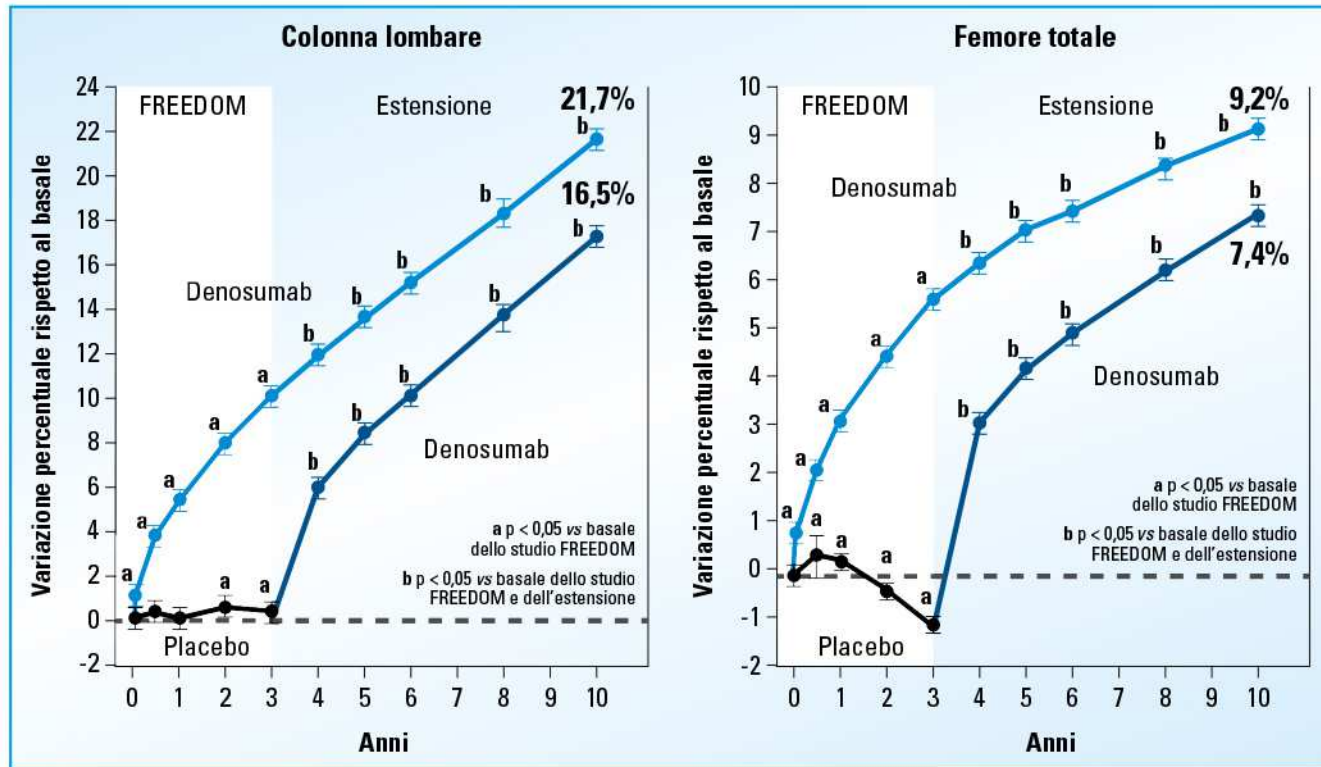


ARR = riduzione rischio assoluto; RRR = riduzione rischio relativo
Adattato da: Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.

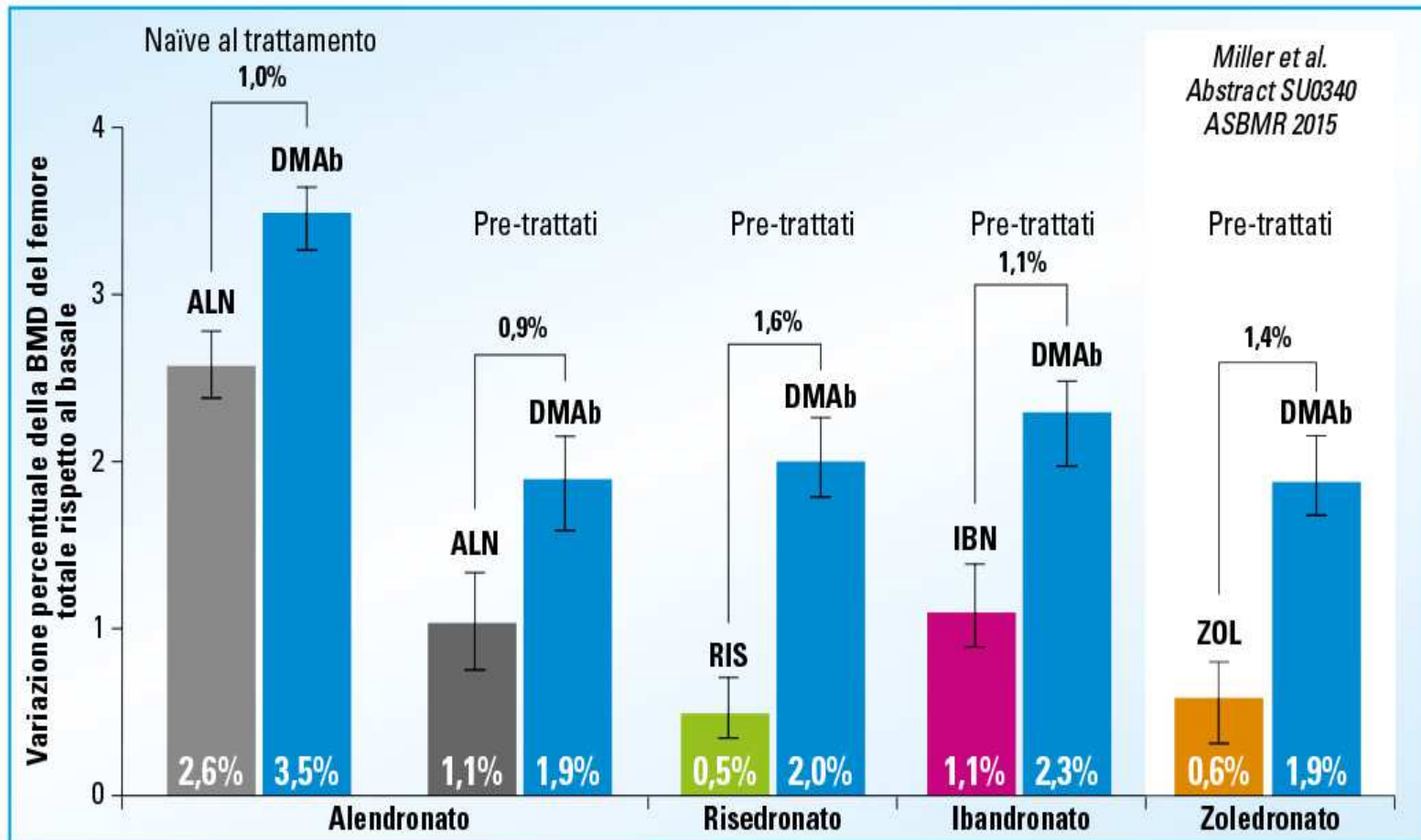
Effetto della somministrazione di denosumab o alendronato sui markers di rimodellamento osseo



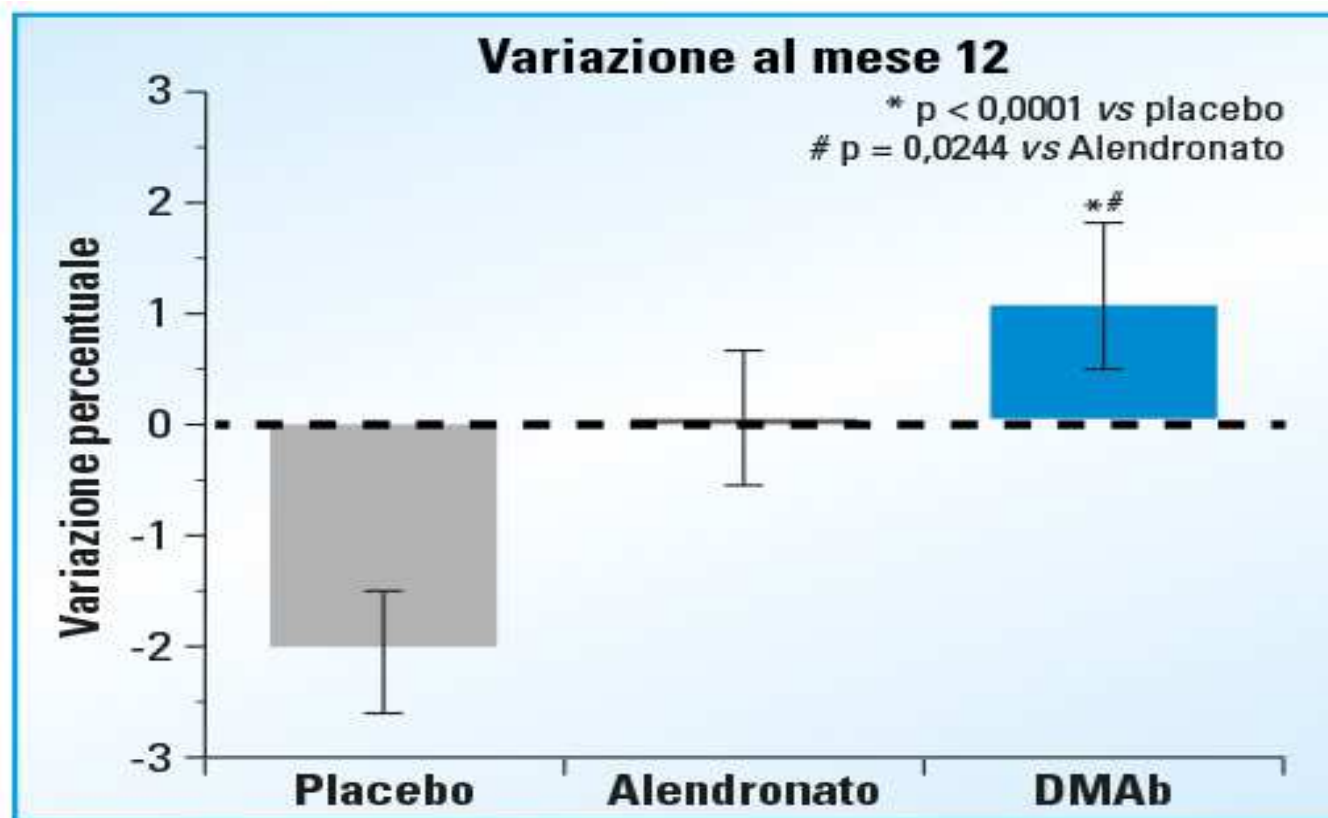
Incremento della BMD lombare e femorale



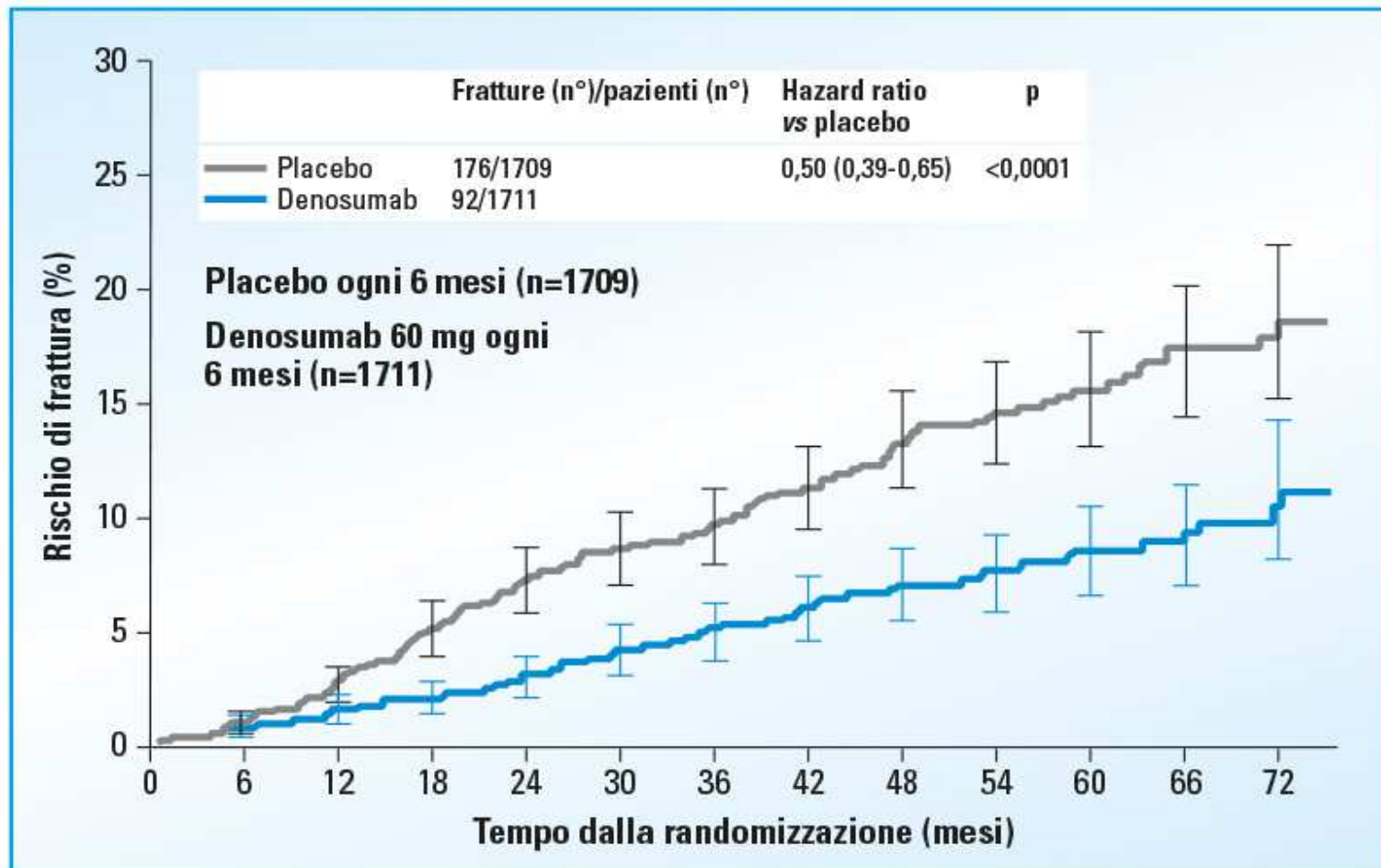
Variazione percentuale della BMD femorale rispetto al basale



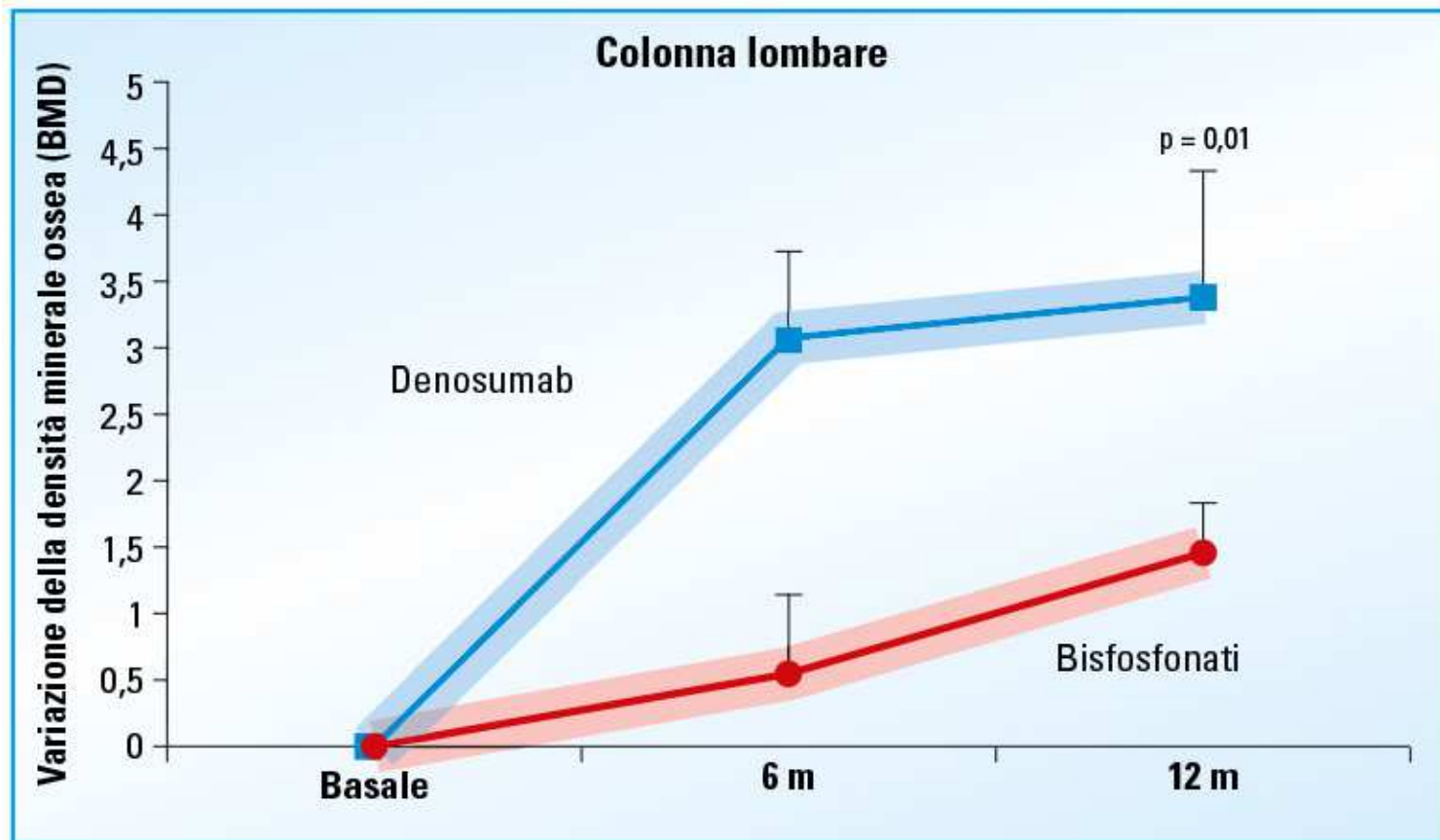
Variazione percentuale della densità volumetrica totale a livello del terzo distale del radio



Rischio fratturativo nel tempo



Variazione della BMD a livello della colonna lombare



DENOSUMAB

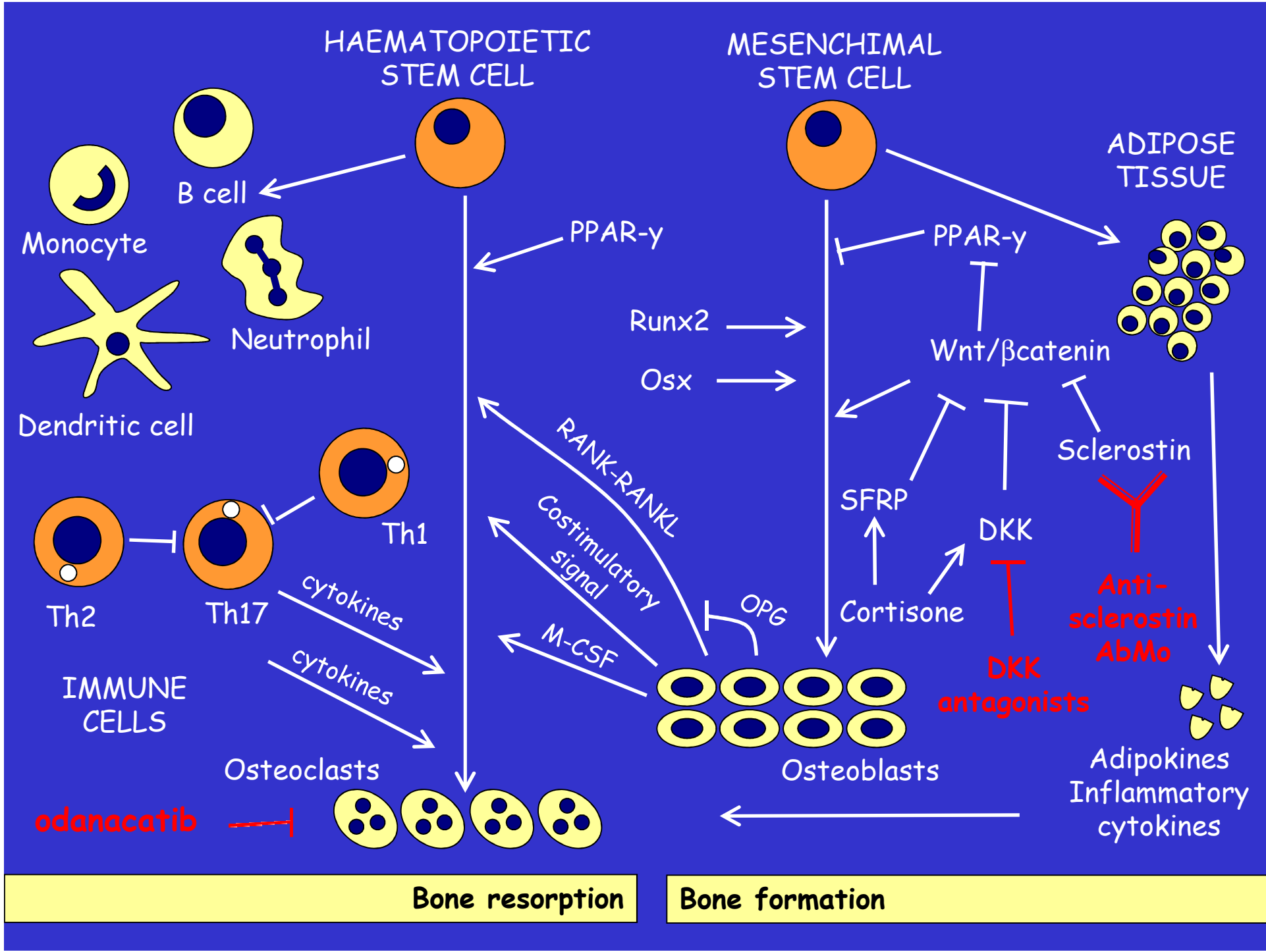
60 mg sc ogni 6 mesi



- Alla scomparsa dal circolo del farmaco → l'effetto cessa
- Ha un effetto molto più selettivo
- Ha un'azione uniforme su tutte le strutture scheletriche.
- Efficacia anti-fratturativa: vertebre (-67%) - femore (-40%) - siti non-vertebrali (-20%)
- Non ci sono effetti collaterali rilevanti. Nel corso degli studi: maggior incidenza di infezioni specie a carico della cute (eczema e cellulite) → (l'AIFA prevede scheda di farmacovigilanza)
- E' registrato per la terapia dell'osteoporosi da deprivazione androgenica e per il trattamento del carcinoma prostatico
- Non ha controindicazioni nell'insufficienza renale
- Se il trattamento viene temporaneamente interrotto, alla ripresa il paziente resta sensibile.

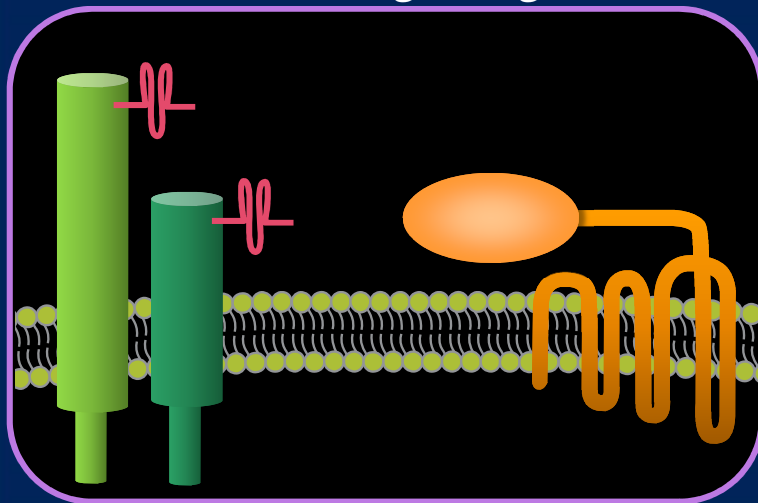
Limiti alla rimborsabilità (Per O. postmenopausale):

pregresse fratture vertebrali e/o femorali + età > 70 anni + BMD femorale
T score < -3.0 con fattori di rischio.



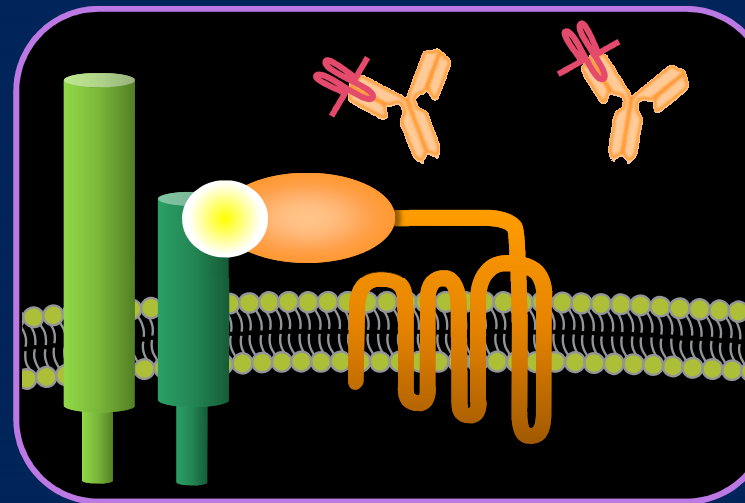
Involvement of Wnt- β -catenin Signaling Pathway in Regulating Bone Mass

Endogenous Osteocyte Sclerostin Inhibits Wnt Signaling

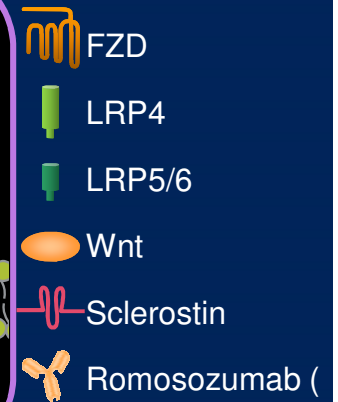


Inhibition of Osteoblast Function

Romsozumab inhibits sclerostin allowing for increased Wnt signaling



Stimulation of Osteoblast Function



Sclerostin receptors on osteoblasts: proteins related to low density lipoprotein receptors

FZD = frizzled receptor; LRP = low-density lipoprotein receptor-related protein

Adapted from: Nusse R. *Nature*. 2001;411:255-256.
Paszty C, et al. *J Bone Miner Res*. 2010;25:1897-1904.

Humans With Genetic Sclerostin Deficiency Have High Bone Mass

Normal



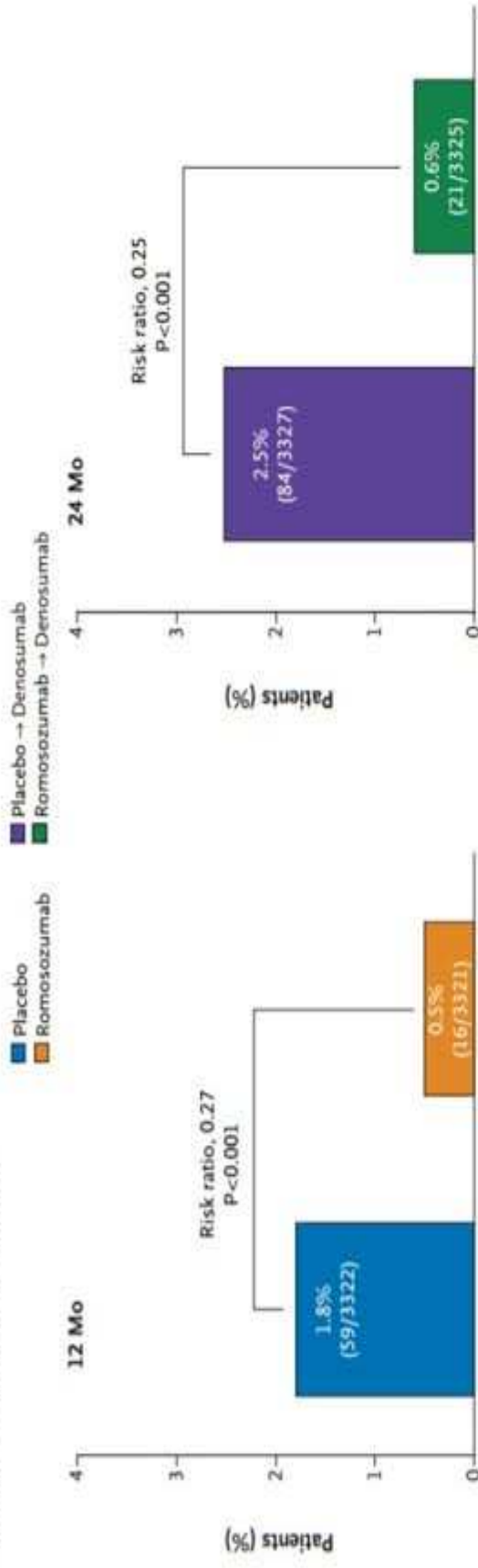
Sclerosteosis

Van Buchem disease

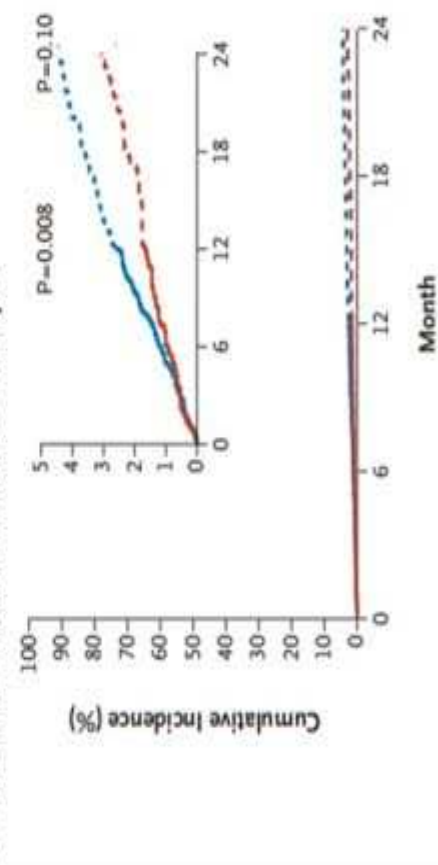
- **Rare autosomal recessive disease, < 100 cases**
- **Robust bone growth evident by mid childhood**
- **Normal, but dense bone architecture**
- **Bones are fracture resistant**
- **Clinical symptoms due to bone overgrowth (deaf, neurologic)**
- **Heterozygous gene carriers are clinically asymptomatic except for higher BMD suggesting that the effects of sclerostin may be modulated**

ROMOSUZUMAB IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

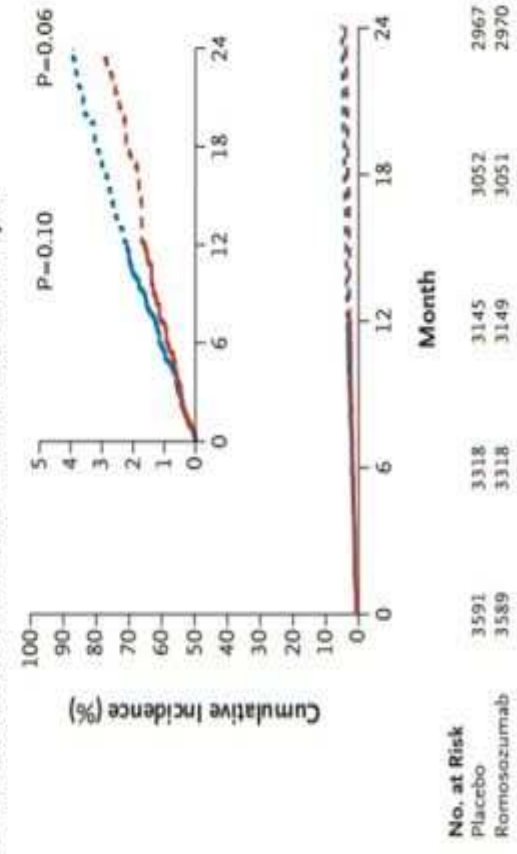
A Incidence of New Vertebral Fracture



B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk	Month
Placebo	3591
Romosuzumab	3589

No. at Risk	Month
Placebo	3591
Romosuzumab	3589

Activators of the Wnt/beta-catenin signaling pathway

Anti-sclerostin
antibody (AMG 785)

Dose dependent BMD increase appears one month after single administration

Largest BMD increases 5.3% at the lumbar spine, 2.8% at the total hip on day 85 after the single 10 mg/kg subcutaneous dose

Well tolerated at all doses. Mild adverse events except for one subject who received the 10 mg/kg dose and developed severe non-specific hepatitis. Liver enzymes increased the first day after dosing, but normalized by day 26

Romosozumab may hold the potential to be a drug to cure even advanced stages of osteoporosis with short term treatment

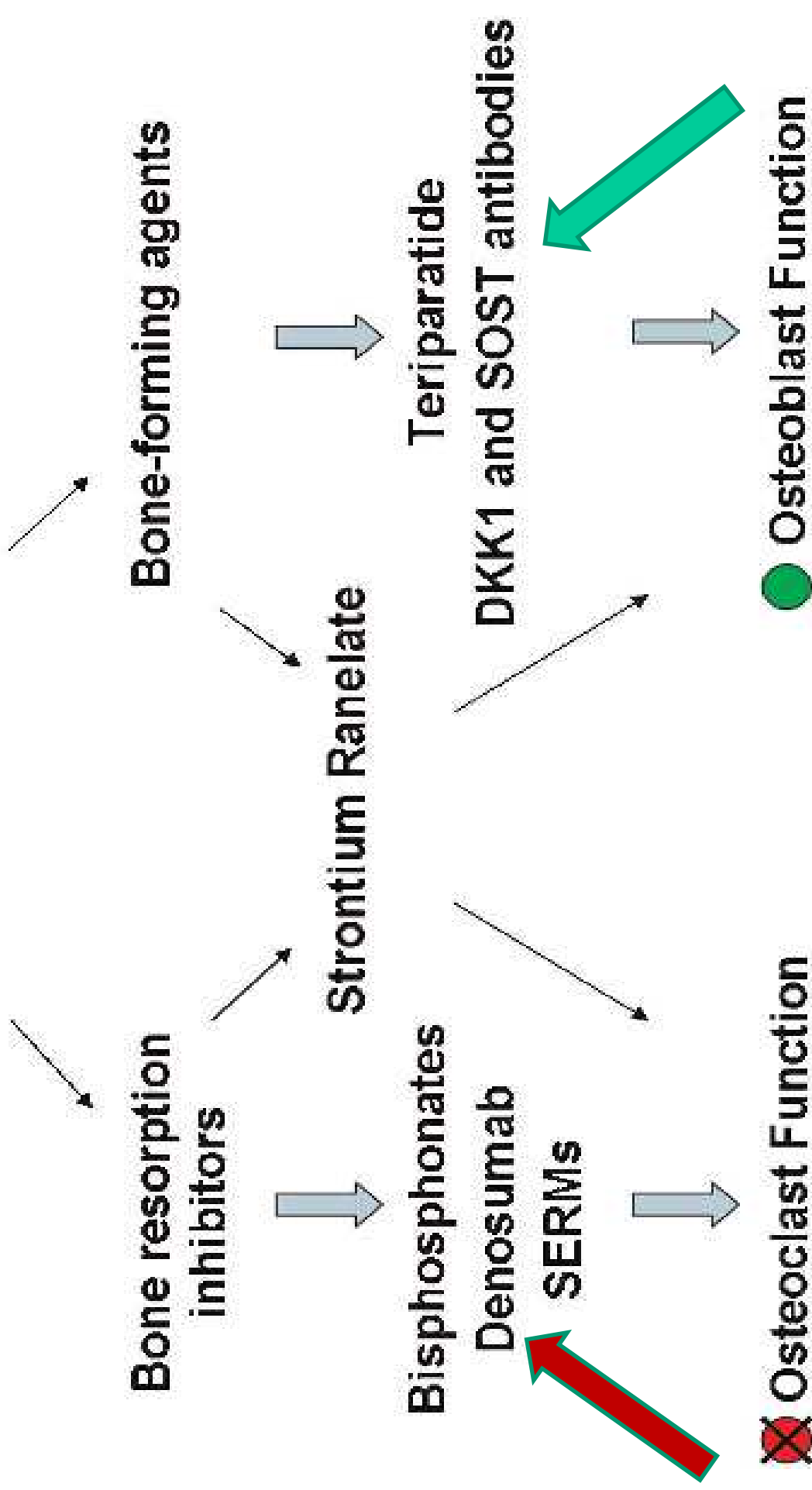
ROMOSUZUMAB IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Table 2. Adverse Events.*

Event	12 Months		24 Months	
	Placebo (N = 3576)	Romozosumab (N = 3581)	Placebo to Denosumab (N = 3576)	Romozosumab to Denosumab (N = 3581)
Adverse event during treatment†	2850 (79.7)	2806 (78.4)	3069 (85.8)	3053 (85.3)
Arthralgia	429 (12.0)	467 (13.0)	565 (15.8)	585 (16.3)
Nasopharyngitis	438 (12.2)	459 (12.8)	546 (15.3)	557 (15.6)
Back pain	378 (10.6)	375 (10.5)	516 (14.4)	463 (12.9)
Serious adverse event	312 (8.7)	344 (9.6)	540 (15.1)	565 (15.8)
Adjudicated serious cardiovascular event‡	41 (1.1)	44 (1.2)	79 (2.2)	82 (2.3)
Death	23 (0.6)	29 (0.8)	47 (1.3)	52 (1.5)
Adjudicated cardiovascular death‡	15 (0.4)	17 (0.5)	29 (0.8)	31 (0.9)
Event leading to discontinuation of trial regimen	94 (2.6)	103 (2.9)	110 (3.1)	122 (3.4)
Event leading to discontinuation of trial participation	50 (1.4)	44 (1.2)	56 (1.6)	52 (1.5)
Event of interest§				
Hypocalcemia	0	1 (<0.1)	3 (0.1)	6 (0.2)
Hypersensitivity¶	245 (6.9)	242 (6.8)	331 (9.3)	314 (8.8)
Injection-site reaction	104 (2.9)	187 (5.2)	106 (3.0)	188 (5.2)
Hyperostosis	27 (0.8)	19 (0.5)	40 (1.1)	35 (1.0)
Cancer	69 (1.9)	59 (1.6)	100 (2.8)	105 (2.9)
Osteoarthritis	315 (8.8)	281 (7.8)	431 (12.1)	396 (11.1)
Osteonecrosis of the jaw‡	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
Atypical femoral fracture‡	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

number of patients (percent)

Pharmacological Control of Osteogenesis



Conclusions (1)

- Optimal treatments for osteoporosis enhance bone quality by improving trabecular architecture, increasing cortical thickness and overall bone size, and reducing cortical porosity
- This may require a combination of anabolic and anti-resorptive actions, which may or may not be possible using a single agent alone
- Anabolic agents may have improved skeletal safety compared to anti-resorptive drugs, given atypical femoral fractures and other complications arise from over-suppression of bone resorption

CONCLUSIONI

L'osteoporosi non è solo una malattia dell'osso,
ma una patologia sistemica con connessioni
funzionali con diversi organi ed apparati

Patologia complessa che si sviluppa in modo
diverso da paziente a paziente

Esistono diverse forme di osteoporosi (primitive e
secondarie)

Approccio clinico integrato, multidisciplinare,
personalizzato

Grazie per l'attenzione

