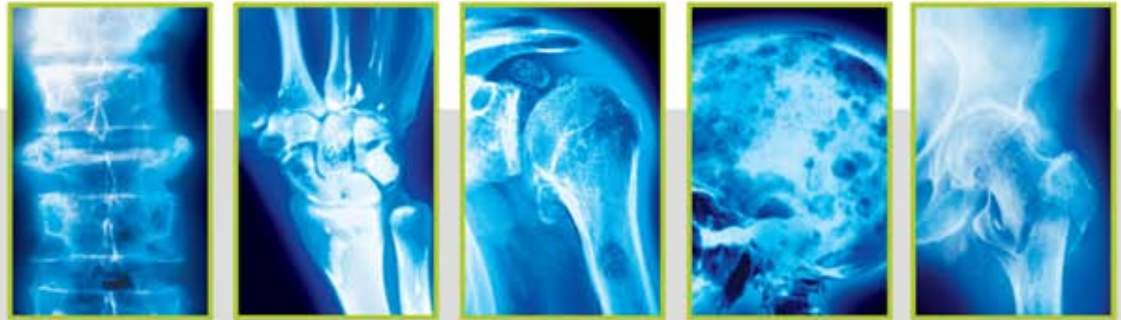


# **ACTUALITES SUR LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE EN 2010 TERIPARATIDE ET RANELATE DE STRONTIUM**

Florence Lévy-Weil CH Argenteuil  
Vendredi 8 octobre 2010,  
Congrès Synoviale Cap15 Paris



# L'OSTEOFORMATEUR : LE TERIPARATIDE DANS L'OSTEOPOROSE ACTUALITES EN 2010

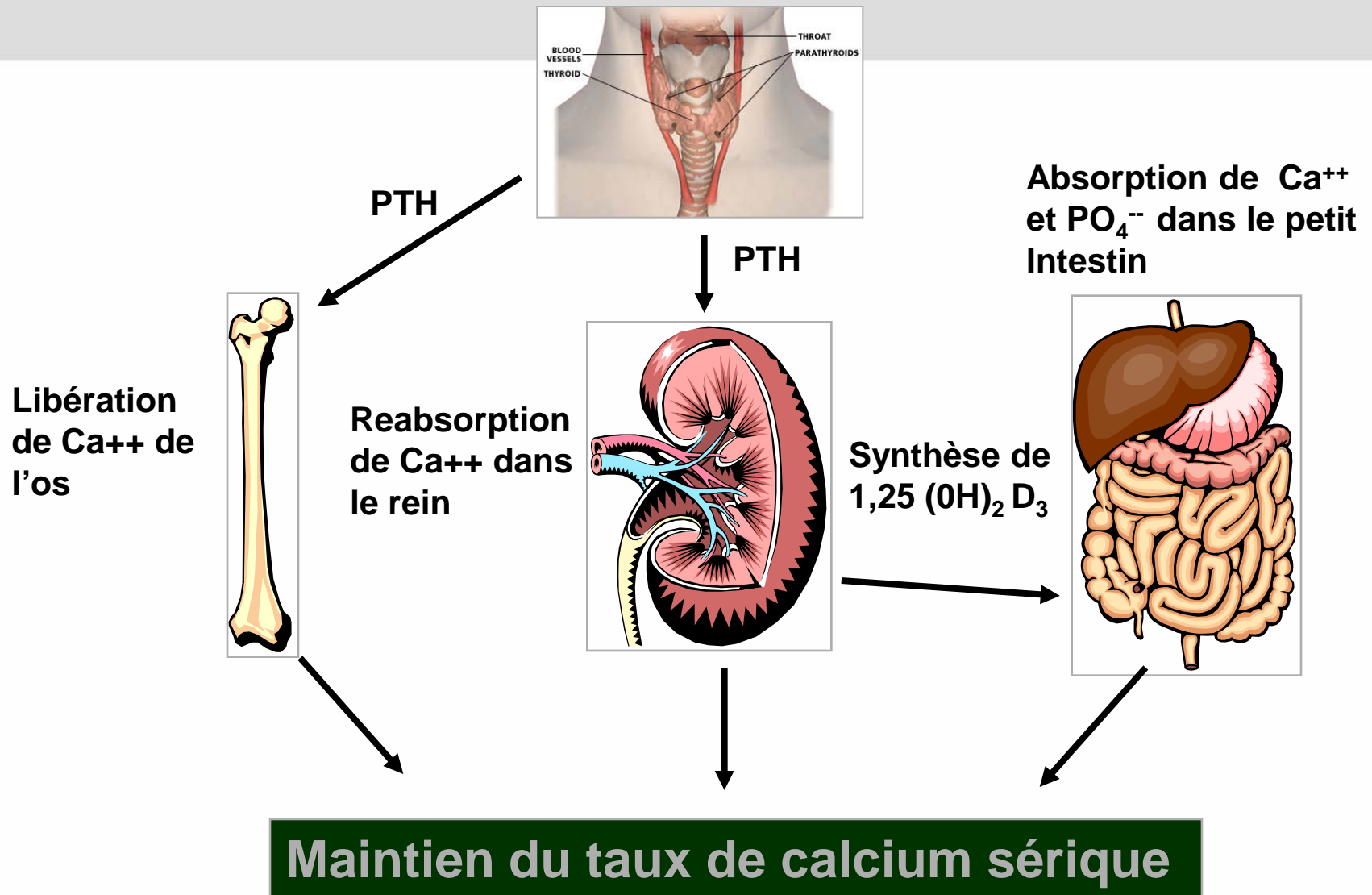
Avant traitement



Après traitement



# ACTIVITE PHYSIOLOGIQUE DE LA PTH



# LE MODE D'ADMINISTRATION DÉTERMINE LES EFFETS OSSEUX

PTH

**Intermittente**

**Continue**

Pas de variation  
initiale RANKL et  
OPG

↑ Recrutement  
préostéoblastes

↑ Maturation  
ostéoblastes  
bordants

↓ Apoptose  
ostéoblastes

↑ RANKL  
↓ OPG

↑ Nombre / fonction  
ostéoblastes

↑ Ostéoclastes

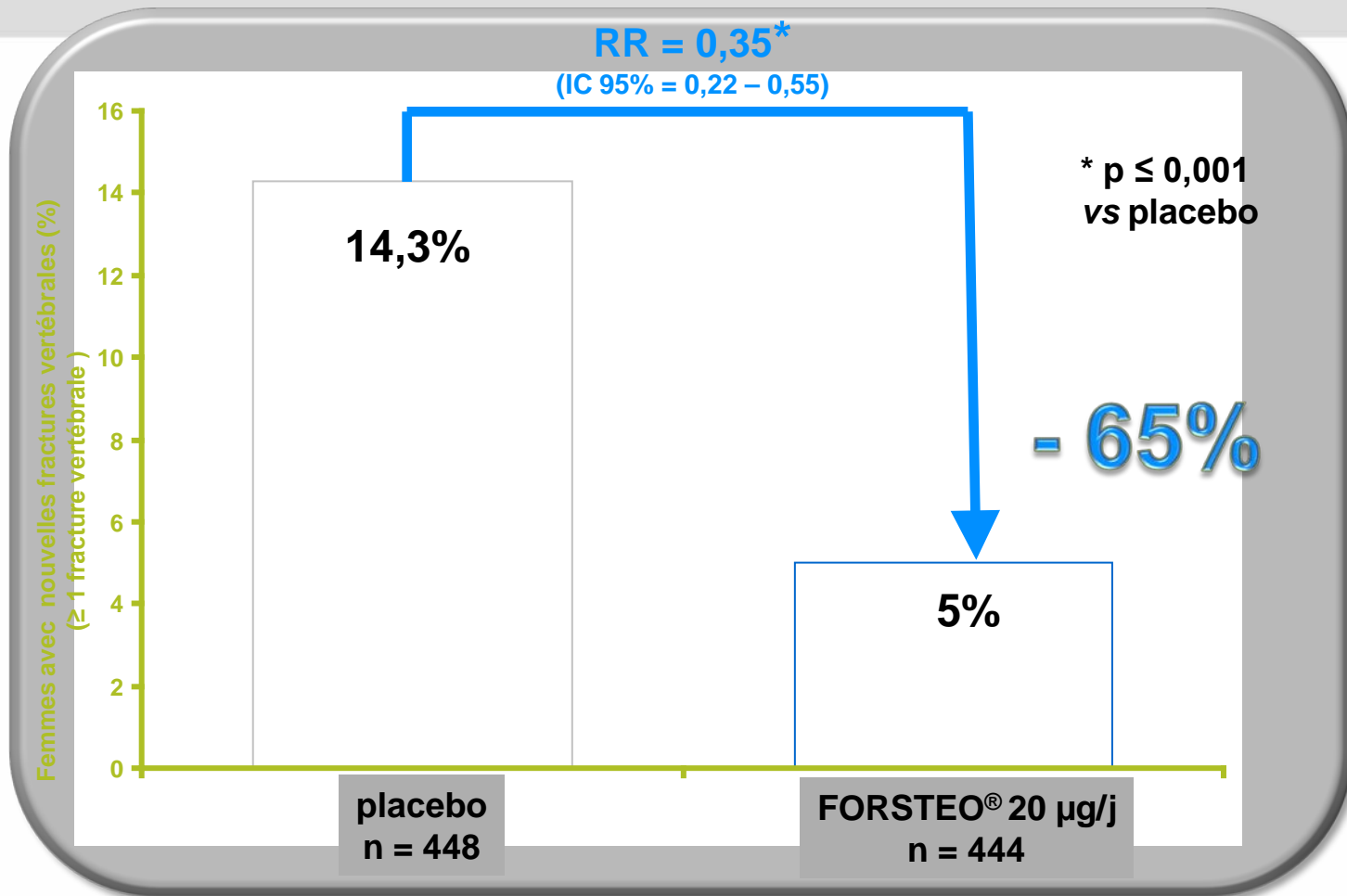
↑ Formation osseuse

↑ Résorption osseuse

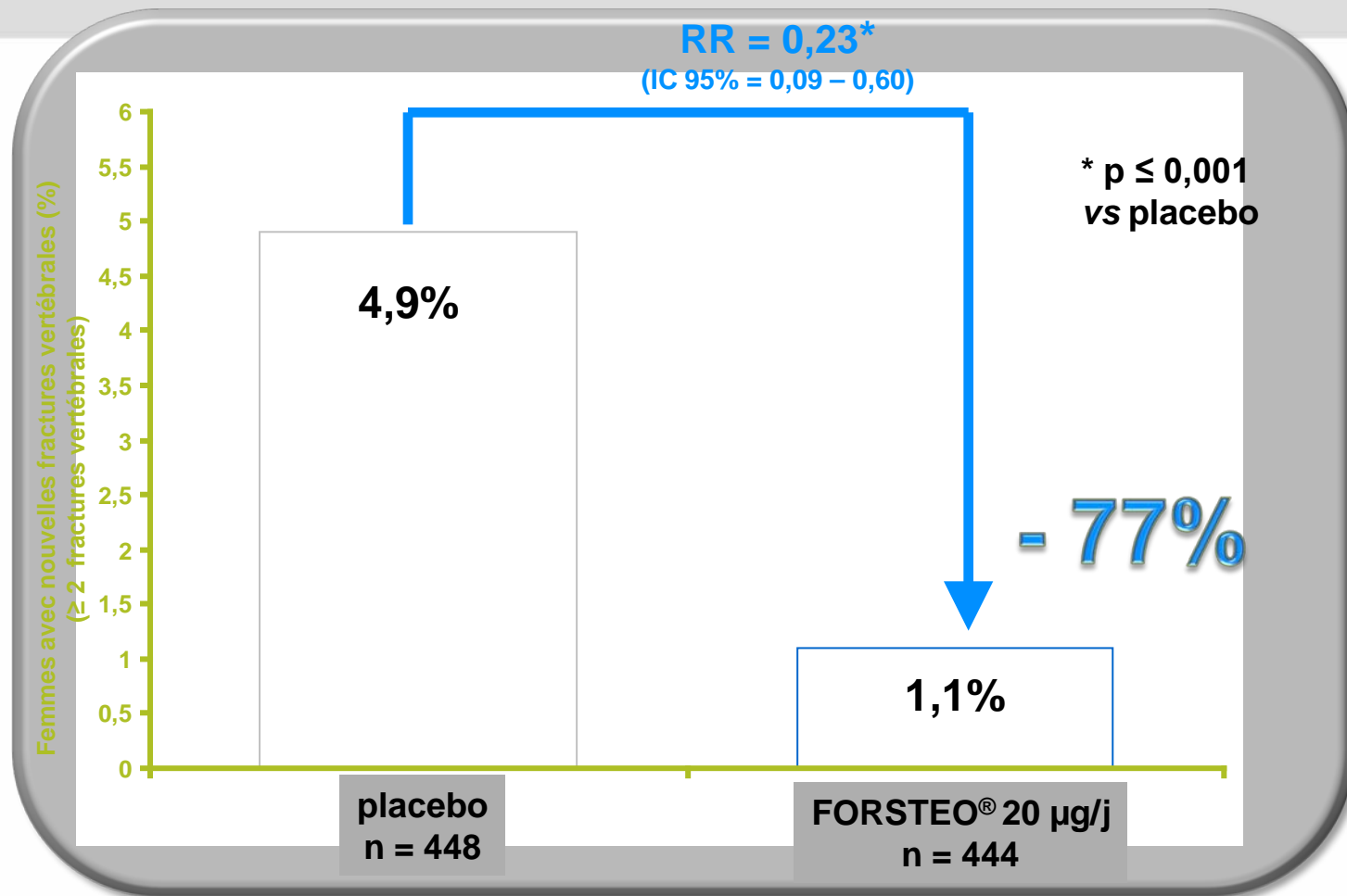
↑ Masse osseuse / résistance

↑ Calcémie

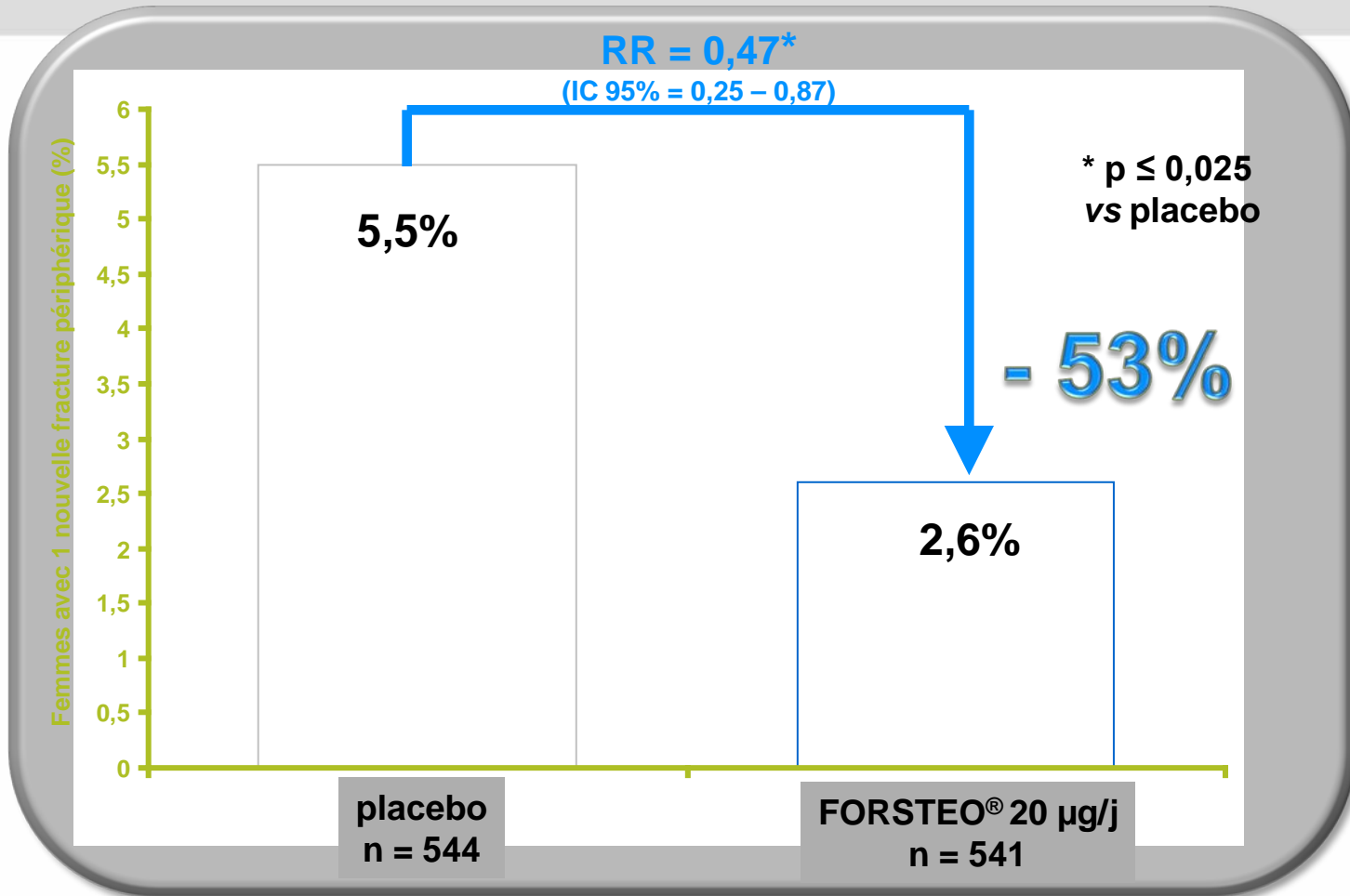
# Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales ( $\geq 1$ fracture vertébrale)



# Réduction du risque relatif de fractures vertébrales multiples ( $\geq 2$ fractures vertébrales)

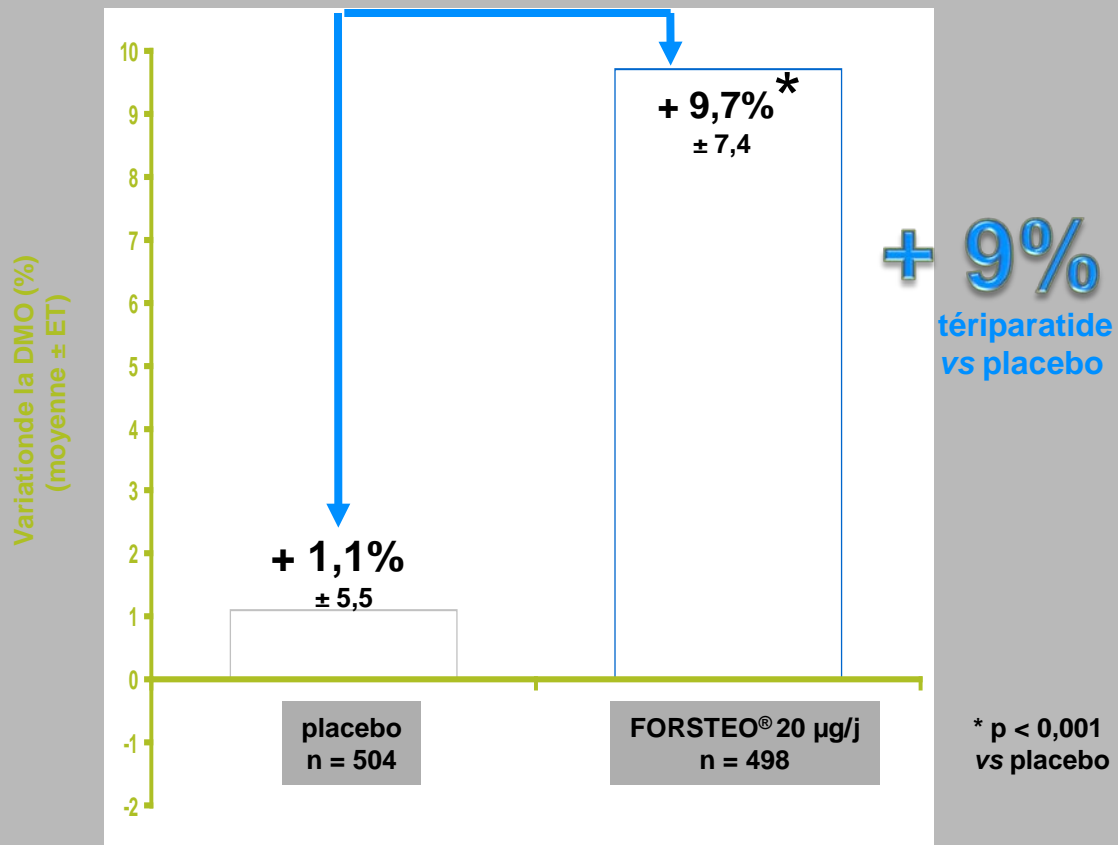


# Réduction du risque relatif de nouvelles fractures périphériques par fragilité osseuse $\alpha$



$\alpha$  L'efficacité sur les fractures de la hanche seule n'a pas été démontrée.

# Augmentation de la DMO au rachis lombaire

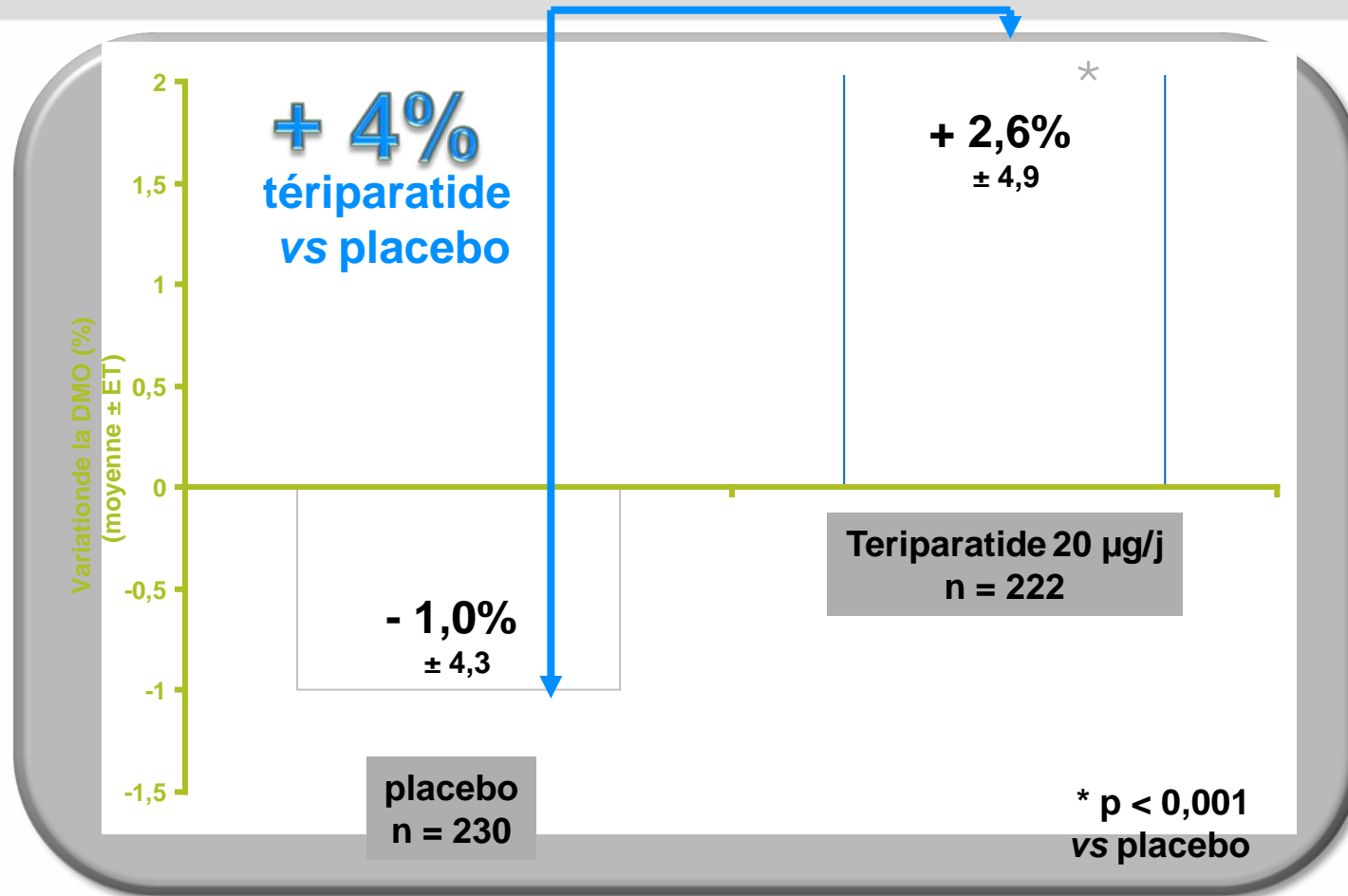


A 18 mois

Critère secondaire

NEER R.M. et al.. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001 ; 344 (19) : 1434 - 41.

# Variation de la DMO à la hanche totale



# Résultats dans l'ostéoporose masculine

## Étude Pivot

### Fracture Prevention Trial

### Effet du tériparatide sur la densité minérale osseuse chez des Hommes ostéoporotiques

Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture.

**L'efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée chez l'homme**

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO® ne doit pas dépasser 24 mois.  
La durée de remboursement de FORSTEO® est de 18 mois.

# Méthodologie de l'étude

- Etude multicentrique prospective randomisée en double aveugle, contrôlée  
Teriparatide vs placebo.
- **Critère d'inclusion**
  - Age de 30 à 85 ans.
  - Ostéoporose primitive idiopathique (n = 223) ou d'origine hypogonadique (n = 214) définie par un T-score < -2 DS et un taux de testostérone normal ou abaissé.
- **Objectif principal**
  - Démontrer la supériorité de FORSTEO® 20 µg/j par rapport au placebo pour l'augmentation de la densité minérale osseuse (**DMO**) **au rachis lombaire à 12 mois**.
- **Critère de jugement principal**
  - Variation de la DMO lombaire
- **Critères de jugement secondaires, ont notamment été étudiés**
  - Variation de la DMO à la hanche totale et au col fémoral

# Méthodologie de l'étude

## Traitement

437 hommes ostéoporotiques ont été inclus et ont reçu

- Bras placebo : n = 147
- Bras Téréparatide 20 µg/j : n = 151
- Bras Téréparatide 40 µg/j : n = 139.

Les résultats du bras FORSTEO® 40 µg/j ne seront pas présentés car la posologie n'a pas été retenue par l'AMM.

## Durée médiane de traitement

- 10,3 mois dans le groupe Téréparatide
- 10,8 mois dans le groupe placebo.

## Supplément quotidien

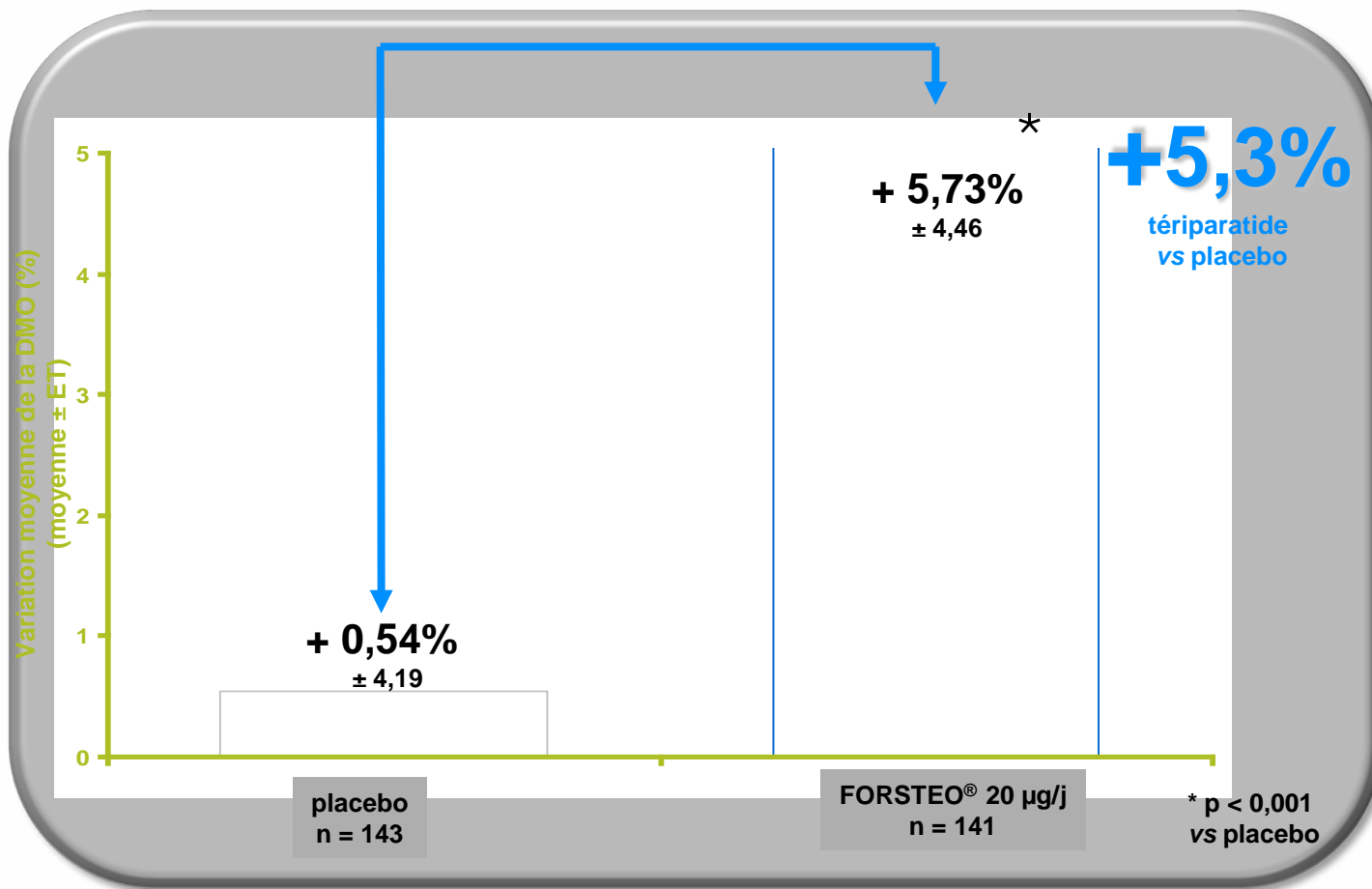
- Vitamine D : 400 à 1 200 UI/j
- Calcium : 1 000 mg/j.

# Méthodologie de l'étude

## Caractéristiques des patients à l'inclusion (population en ITT)

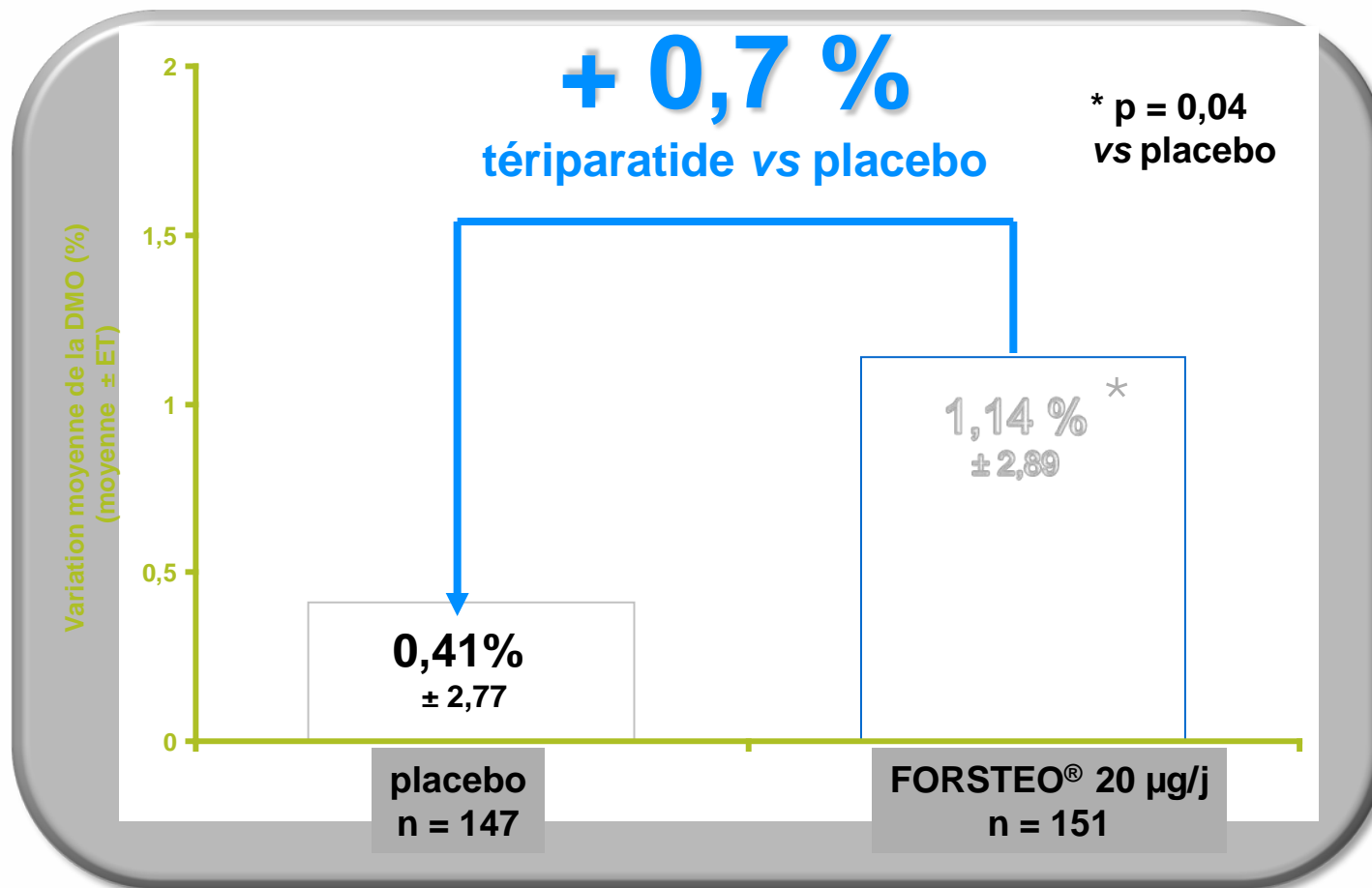
	placebo n = 147	Teriparatide 20 µg/j n = 151
Age (ans) (moyenne ± ET)	59 ± 13	59 ± 13
Faible taux de testostérone libre	50 %	48 %
T-score lombaire (moyenne ± ET)	-2,4 ± 1,2	-2,0 ± 1,3
T-score fémoral (moyenne ± ET)	-2,7 ± 0,8	- 2,6 ± 0,8
T-score hanche totale (moyenne ± ET)	-1,9 ± 0,8	-1,8 ± 0,8
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique	12%	15%
Antécédent de fractures vertébrales (%)	57 (38,8%)	50 (33,1%)
Antécédent de fractures périphériques (%)	79 (53,7%)	100 (66,2%)

# Variation de la DMO au rachis lombaire



A 12 mois

# Variation de la DMO à la hanche totale



A 12 mois

# Résultats dans l'ostéoporose cortisonique

## Étude Pivot

### tériparatide ou alendronate dans l'ostéoporose cortico-induite

Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO® ne doit pas dépasser 24 mois.  
La durée de remboursement de FORSTEO® est de 18 mois.

# Méthodologie de l'étude

- Etude multicentrique prospective randomisée en double aveugle, contrôlée  
**FORSTEO® 20 µg/j vs alendronate 10 mg/j pendant 36 mois**
- **Critères d'inclusion**
  - Patients (homme ou femme) de plus de 21 ans
  - Traités par des corticoïdes à 1 dose moyenne  $\geq 5$  mg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 3 mois

Patients ayant un T-score lombaire / fémoral / hanche totale  $\leq -2$  ou  $\leq -1$  en cas d'antécédent de fracture liée à l'utilisation des corticoïdes.
- **Objectif principal**
  - Evaluer si l'augmentation de la DMO lombaire observée après un traitement de **18 mois** par FORSTEO® est supérieure à celle observée avec l'alendronate 10 mg.
- **Critère de jugement principal**
  - Variation de la DMO lombaire
- **Critères de jugement secondaires, ont notamment été étudiés**
  - Variation de la DMO à la hanche totale et au col fémoral
  - Fractures vertébrales et non vertébrales

# Méthodologie de l'étude

## Traitement

- **428** patients ayant une ostéoporose cortisonique (83 hommes, 277 femmes ménopausées, 67 femmes non ménopausées) ont été inclus
- Ont reçu après stratification sur le sexe et sur les antécédents de traitement par biphosphonates
  - **Bras alendronate 10 mg** + placebo injecté par voie sous-cutanée : n = 214
  - **Bras FORSTEO® 20 µg/j** + placebo oral : n = 214.

## Durée de traitement

- L'analyse principale a été réalisée après 18 mois de traitement  
Seuls ces résultats seront présentés.

## Supplément quotidien

- Vitamine D : 400 à 1 200 UI/j.
- Calcium : 1 000 mg/j.

**L'alendronate 10 mg n'a pas l'AMM dans cette indication. Cependant selon les recommandations GREES (Groupe pour le Respect de l'Ethique et de l'Excellence Scientifique), il semble être un comparateur acceptable.**

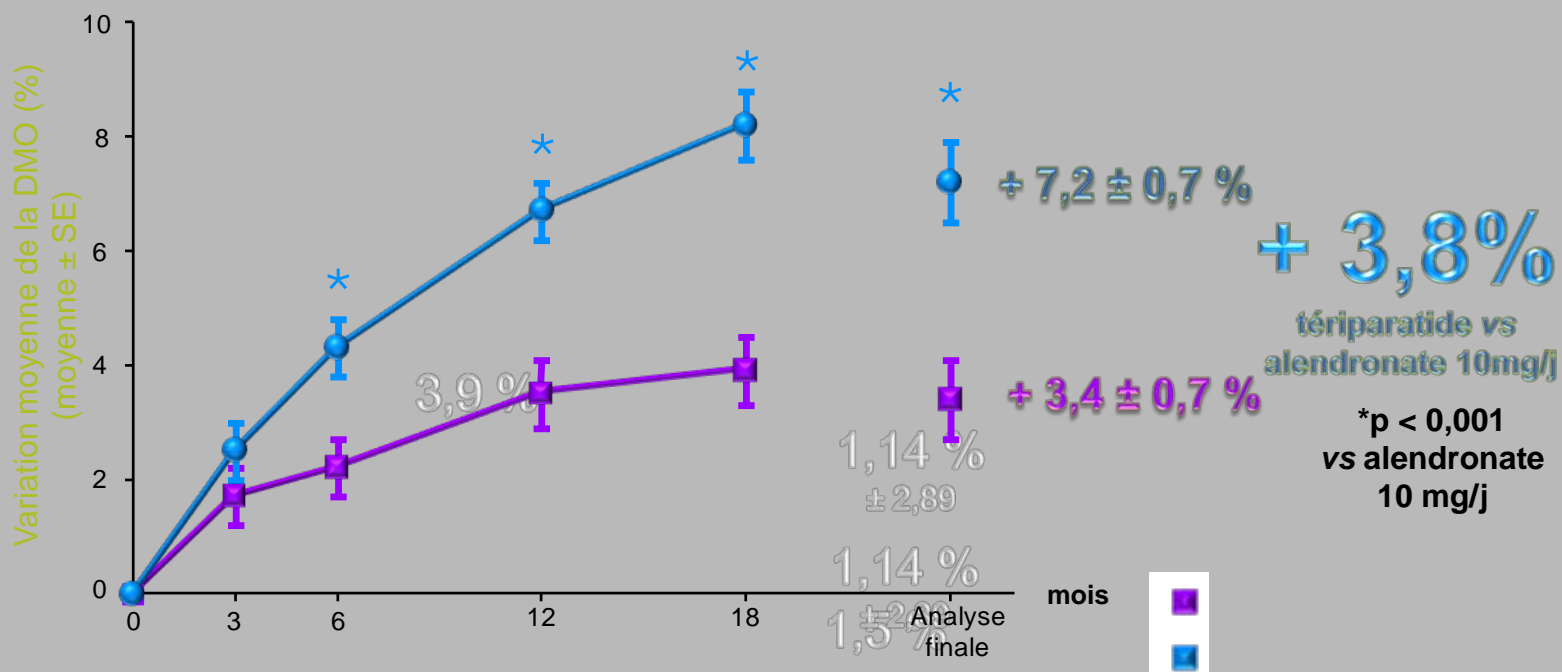
# Méthodologie de l'étude

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population en ITT)

	alendronate 10 mg n = 214	FORSTEO 20 µg/j n = 214
Hommes (%)	41 (19,2%)	42 (19,6%)
Femmes (%)	173 (80,8%)	172 (80,4%)
ménopausées (%)	143 (82,7%)	134 (78,4%)
non ménopausées (%)	30 (17,3%)	38 (22,1%)
Age (ans) (moyenne ± ET)	59,1 ± 1,53	57,9 ± 1,52
Dose médiane d'équivalent prednisone (mg/j)	7,8	7,5
Durée médiane du traitement par corticoïde (années)	1,2 (0,25 – 5,7)	1,5 (0,25 – 5,2)
T-score lombaire (moyenne ± ET)	-2,5 ± 0,1	-2,4 ± 0,1
T-score hanche totale (moyenne ± ET)	-2,0 ± 0,1	-2,0 ± 0,1
T-score col fémoral (moyenne ± ET)	-2,0 ± 0,1	-2,2 ± 0,1
Traitement anti-ostéoporotique préalable (biphosphonate) (%)	20 (9,3%)	20 (9,3%)
Antécédent de fractures vertébrales (%)	53 (25,4%)	62 (30,0%)
Antécédent de fractures périphériques par fragilité (%)	43 (20,1%)	42 (19,6%)

# Variation de la DMO au rachis lombaire

## Critère principal



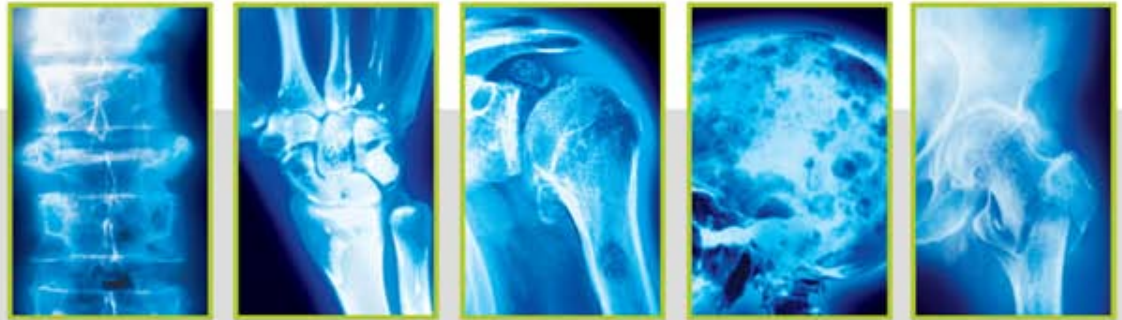
alendronate n=195	184	173	159	148	195
Teriparatide n=198	183	178	170	156	198



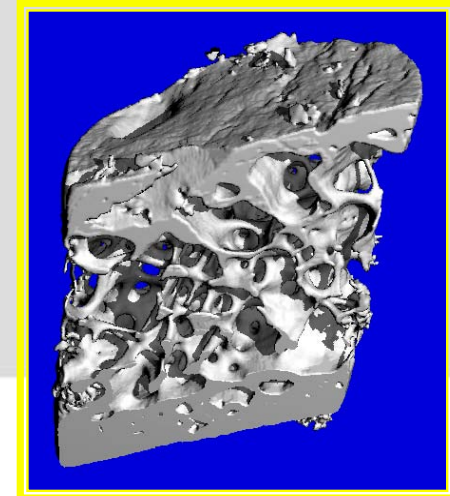
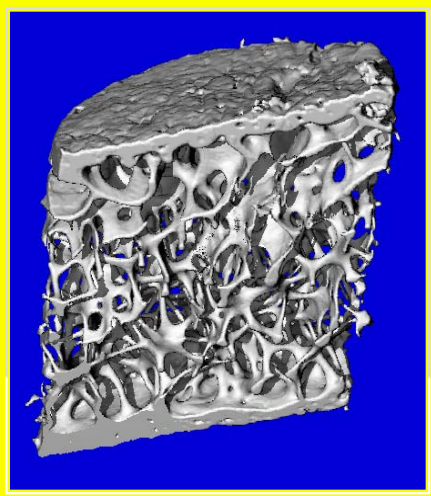
## Résultats sur l'incidence des fractures radiographiques

Catégorie Patients (%)	Fracture	alendronate n (%)	Tériparatide n (%)	p
Tous	Vertébrale radiographique	10/165 (6,1%)	1/171 (0,6%)	0,004
Femme ménopausée		6/111 (3,6%)	1/106 (0,6%)	0,038
Femme non ménopausée		0 (0%)	0 (0%)	-
Homme		4/31 (2,4%)	0/31 (0%)	0,048
Tous	Non vertébrale par fragilité osseuse	3/214 (1,4%)	5/214 (2,3%)	NS

- **Les résultats doivent être interprétés avec la plus grande prudence compte tenu du nombre de patients pour lesquels la donnée n'est pas disponible (22%)**
- **Aucune conclusion sur une réduction de l'incidence des fractures (vertébrales ou non vertébrales) n'est donc possible.**



# L'OSTEOFORMATEUR ET ANTIRESORBEUR: LE RANELATE DE STRONTIUM DANS L'OSTEOPOROSE ACTUALITES EN 2010



# Mécanisme d'action double du Ranélate de Strontium

↑ Formation

↓ Résorption

↑ Réplication

CaSR  
+ autres?

↑ OPG

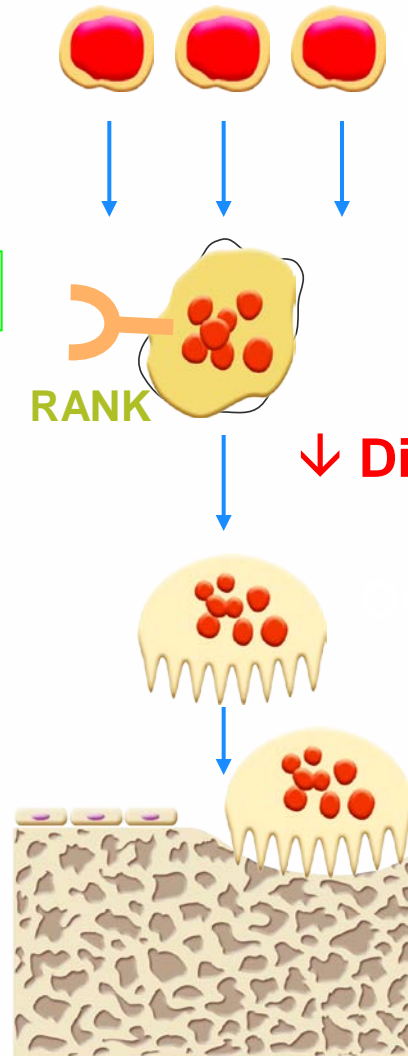
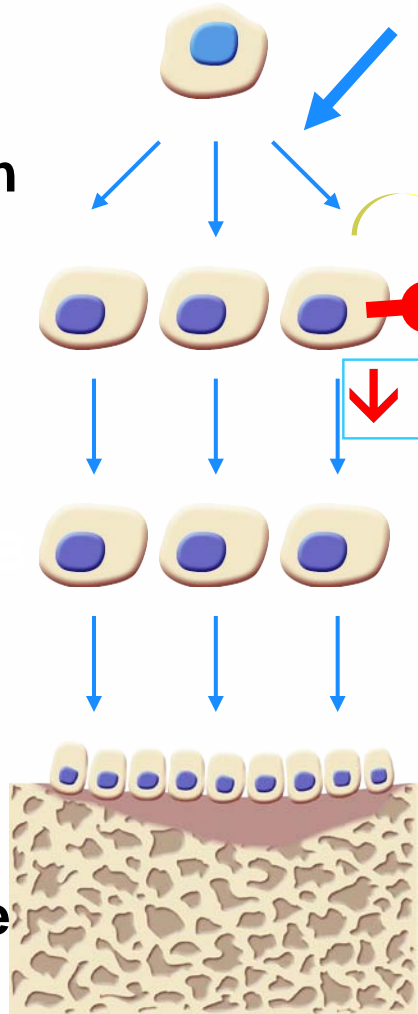
↓ RANKL

RANK

↓ Différenciation

↓ Activité

↑ Synthèse de  
matrice osseuse



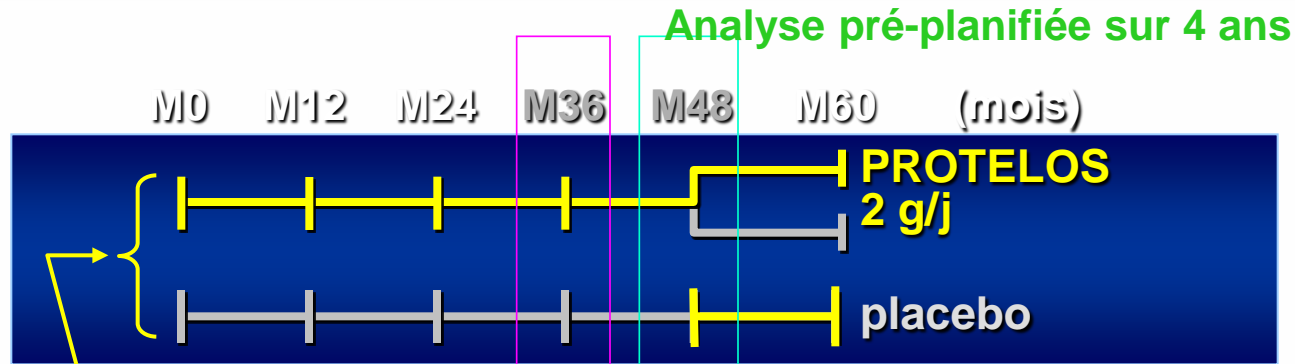
# Programme d'évaluation de l'efficacité antifracturaire de PROTELOS

Analyse principale sur 3 ans

## SOTI

(fractures vertébrales)

n = 1 649

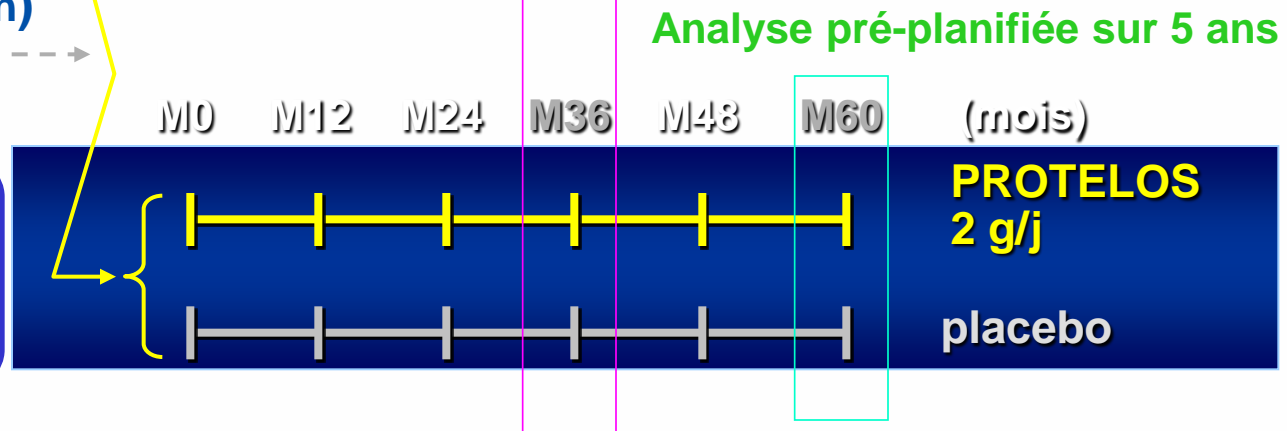


FIRST (phase d'inclusion)

## TROPOS

(fractures périphériques)

n = 5 091

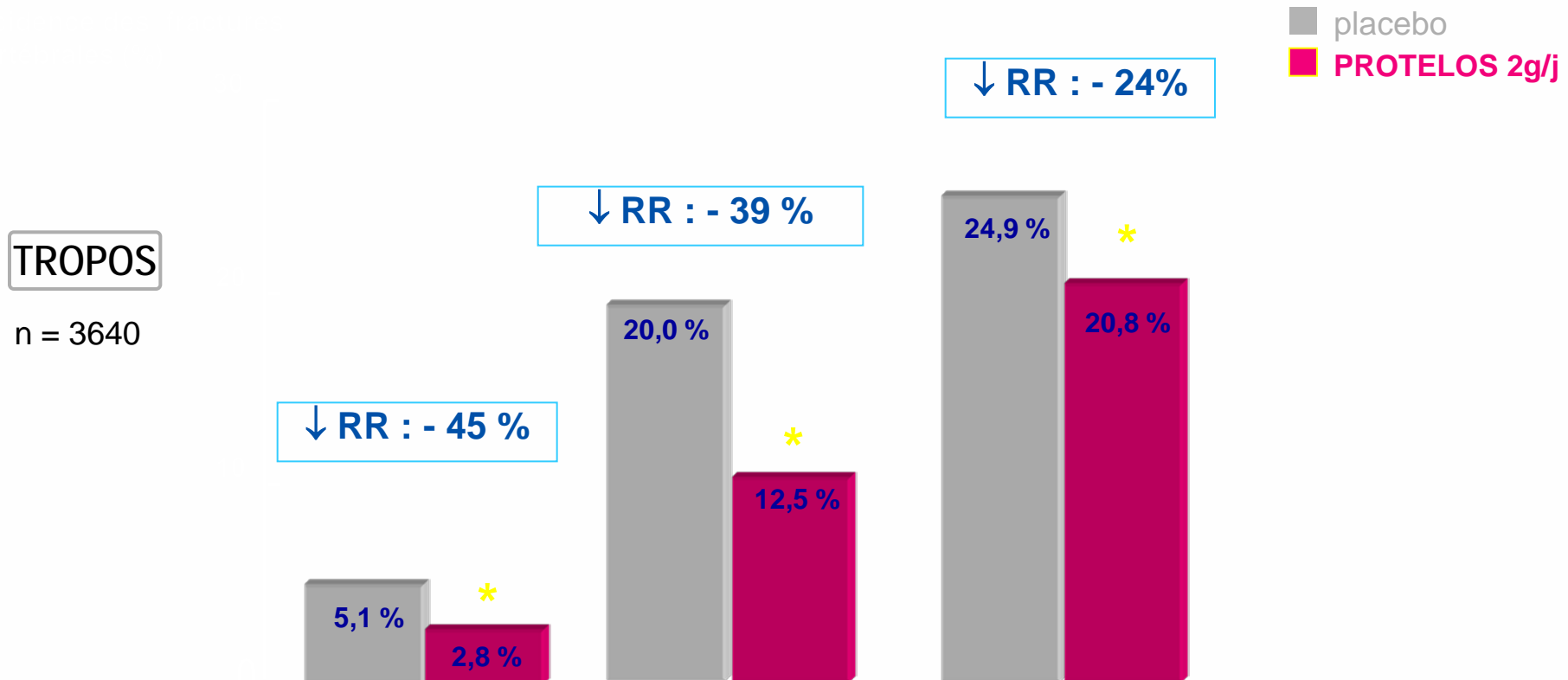


Études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo jusqu'au 60<sup>ème</sup> mois

- Analyse en intention de traiter (ITT) : patientes randomisées ayant pris au moins 1 sachet de ranélate de strontium ou de placebo et pour lesquelles on dispose d'au moins une radiographie après l'inclusion
- Supplémentation en calcium et vitamine D tout au long des études selon les apports alimentaires

# Ranelate de strontium : une efficacité dès 1 an et à long terme

## Réduction du risque de fractures vertébrales sur 5 ans

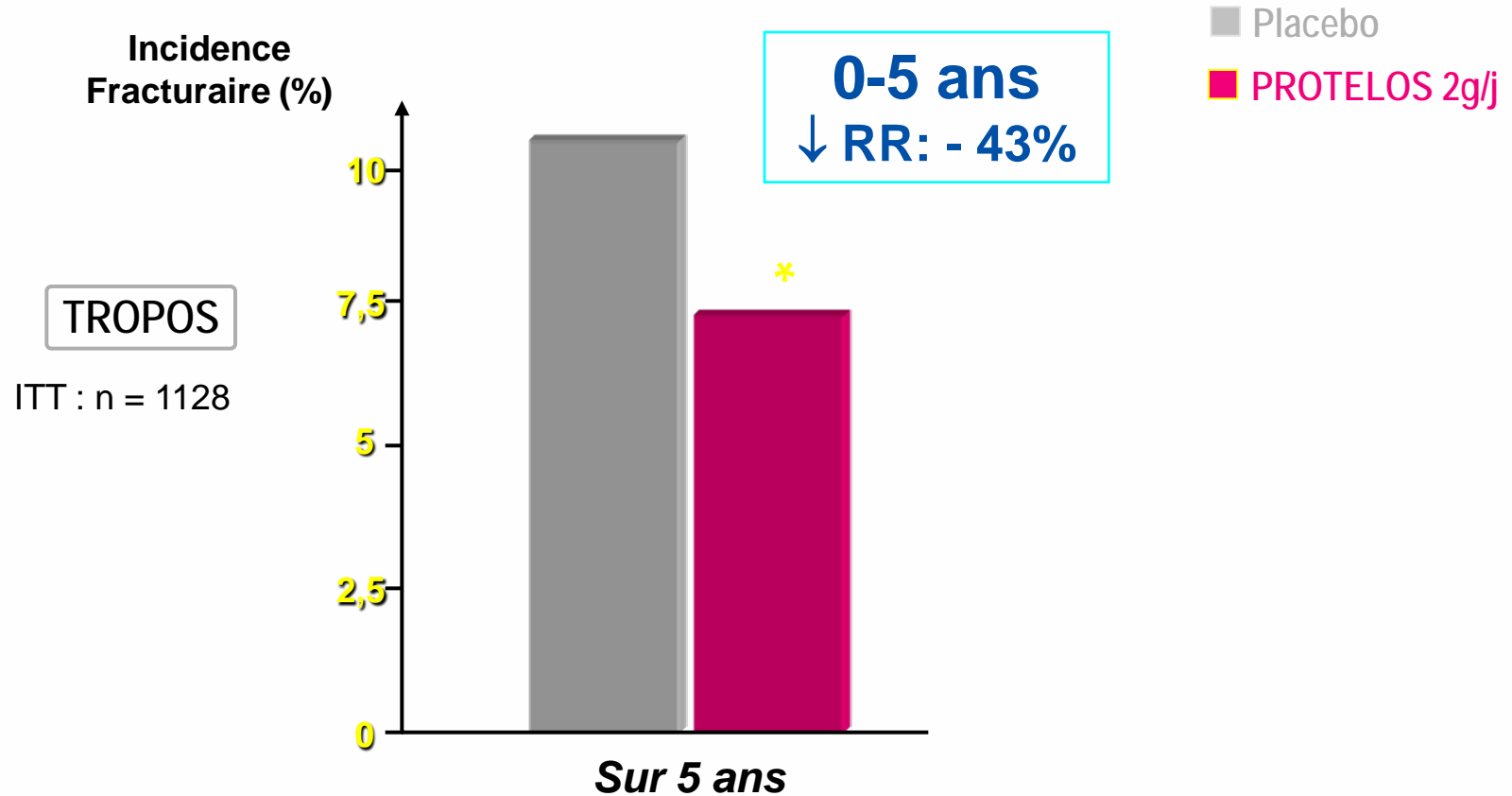


Sur 5 ans : RR = 0,76 ; IC 95% [0,65; 0,87], \*p < 0,001

Ranelate de strontium = 1 823 ; placebo = 1 817

# Le Ranelate de strontium réduit le risque de fractures de la hanche sur 5 ans

Femmes ostéoporotiques âgées de  $\geq 74$  ans avec un T-score lombaire et au col fémoral  $\leq -2,4$  DS (n=1128)



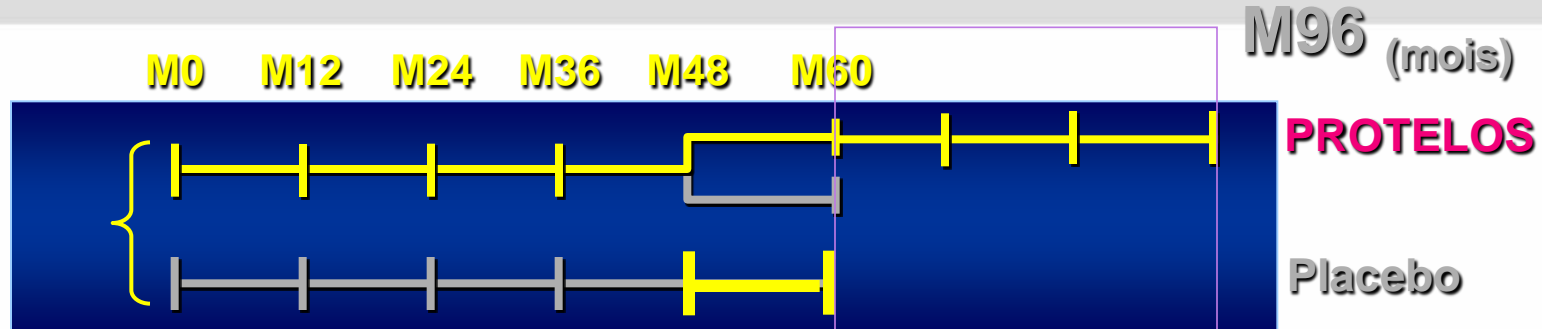
ITT, sur 5 ans : RR = 0, 57 IC 95% [0,33 ; 0,97] \* p = 0,036

# Une expérience clinique prolongée sur 8 ans

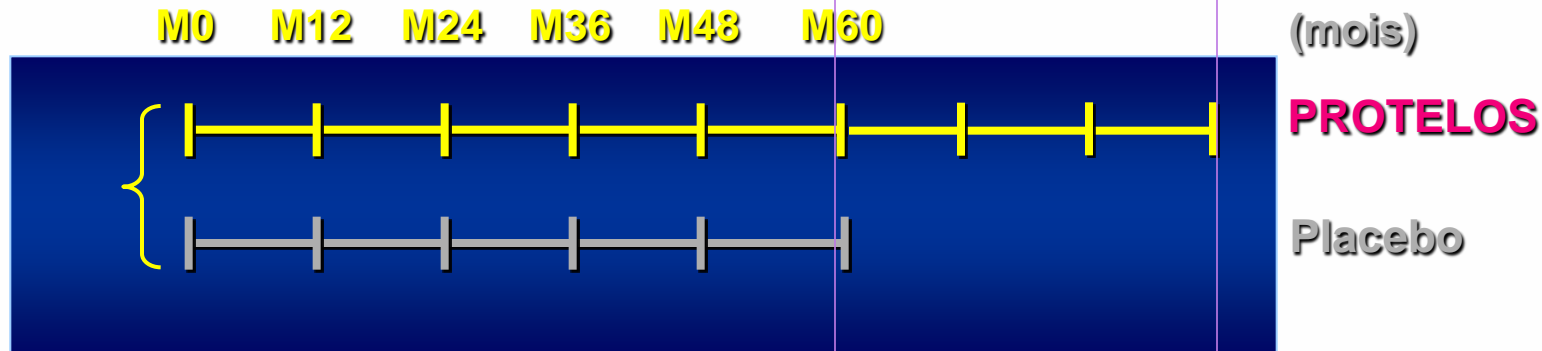
Critère primaire: DMO

Critère secondaire: Incidence fracturaire

**SOTI**



**TROPOS**



Étude d'extension  
pré-planifiée

# Effacité antifracturaire vertébrale à 8 ans

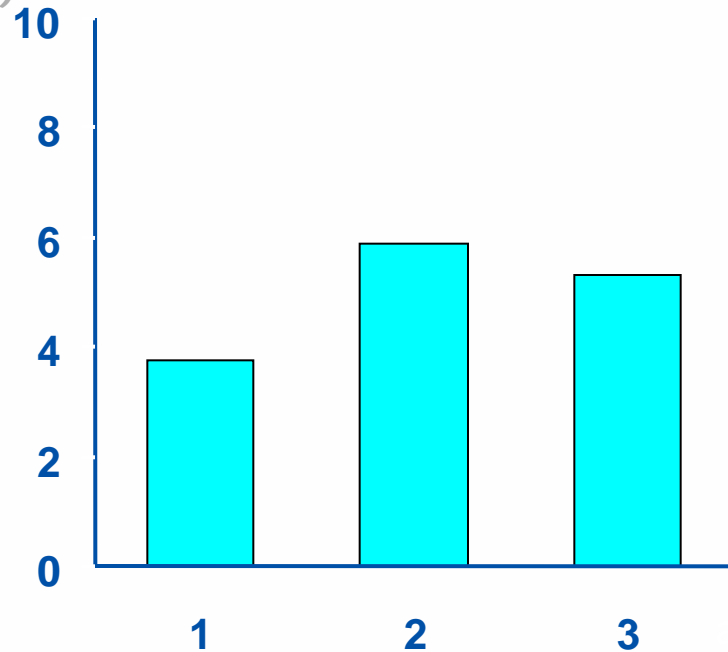
(SOTI + TROPOS)

**Incidence cumulée 0-3 ans**

**14,9 %**



Incidence fracturaire (%)



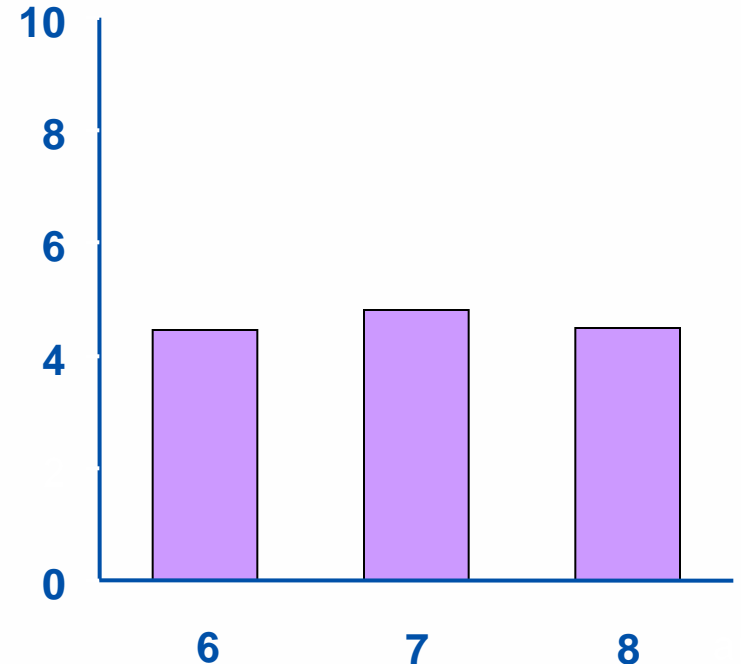
**Incidence cumulée 5-8 ans \***

**13,7 %**



NS

Incidence fracturaire (%)



# Efficacité antifracturaire périphérique à 8 ans (TROPOS)

**Incidence cumulée 0-3 ans**

**11,2 %**



Incidence fracturaire (%)

10

8

6

4

2

0



**1**



**2**



**3**

**Incidence cumulée 5-8 ans \***

**12 %**



NS

Incidence fracturaire (%)

10

8

6

4

2

0



**6**

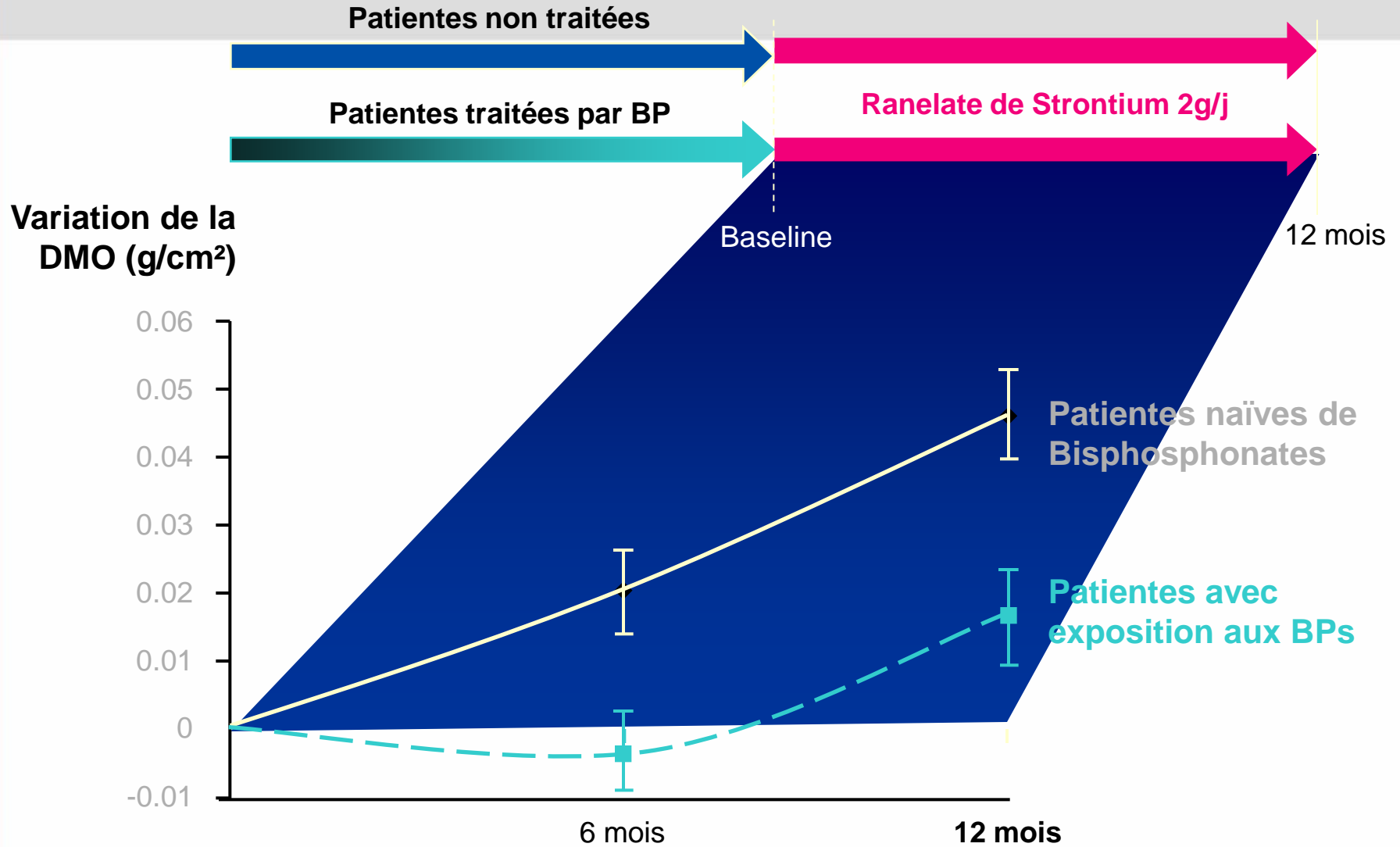


**7**



**8**

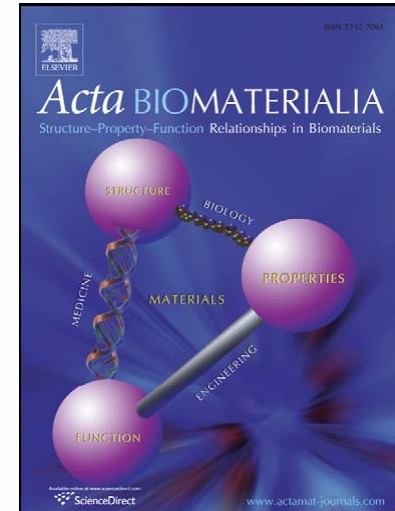
# Efficacité du ranelate de strontium sur la DMO lombaire après un traitement par bisphosphonates



# le Ranelate de strontium augmente à 1 an: le volume osseux trabéculaire +30% et l'épaisseur des travées +10%

Tab. 4: 2-D Histomorphometry: Structural Indices

2d-data	Group I (Baseline)	Group I (6 mo. SR)	P	Group II (Baseline)	Group II (12 mo. SR)	P	
BV/TV (%)	8.16 ± 5.06	7.84 ± 2.49	N.S.	8.53 ± 2.14	11.12 ± 3.79	*	<b>+30%</b>
Tb.Th. (µm)	91.71 ± 11.5	89.38 ± 7.91	N.S.	89.99 ± 10.96	99.39 ± 9.89	*	<b>+10%</b>



**Histomorphométrie réalisée à partir de 10 biopsies iliaques paires après l'arrêt d'un bisphosphonate (Alendronate), soit en raison de nouvelle fracture, de baisse de la DMO ou d'intolérance gastrique.**

# CONCLUSION

- Plus large choix dans l'utilisation du Teriparatide comprenant:
  - l'ostéoporose chez la femme ménopausée avec au moins 2 fractures vertébrales
  - l'ostéoporose cortisonique à haut risque fracturaire ( $\geq 2$ FV)
  - l'homme à risque élevé de fracture avec au moins 2 fractures vertébrales
- Efficacité du Ranélate de Strontium:
  - efficacité sur le long terme (5 ans et 8 ans en ouvert)
  - Effet sur l'architecture osseuse trabéculaire et corticale
  - Moins d'effet sur la DMO si BP au préalable (Alendronate)