

L48 N-BISPHOSPHONATES FRACTURE EFFICACY FOCUSING ON AN EXTENDED DOSING THERAPY WITH IBANDRONATE

III Śródkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:106-107.

L48

N-BISPHOSPHONATES FRACTURE EFFICACY FOCUSING ON AN EXTENDED DOSING THERAPY WITH IBANDRONATE

Epstein S.

Mt Sinai School of Medicine, New York, USA

Background: Osteoporosis is a common, chronic condition in elderly women, associated with decreased bone strength and an increased risk of fractures. As the incidence of osteoporosis fractures continues to rise, it is imperative that health care professionals consider all therapies effective in reducing the risk of fracture for patients and the burden for healthcare resources.

The bisphosphonates provide the largest anti-resorptive efficacy of all therapeutic options for the treatment of osteoporosis, with some bisphosphonates providing BMD increases of 7–8% and bone marker suppression in the order of 60–70%. In addition, bisphosphonates can reduce the rate of new vertebral fractures by 50–62%.

Ibandronate (Boniva) is a potent and effective n-containing bisphosphonate which is approved in many countries for the treatment of osteoporosis. Extensive preclinical studies in

vitro and in animals demonstrated its efficacy and potency in inhibiting bone resorption and preserving and restoring bone mass at all sites both in trabecular and cortical bone. It acts like other N-containing bisphosphonates on the Mevalonic acid pathway inhibiting key enzymes such as farnesyl diphosphatase which in turn induces osteoclast apoptosis and disrupting the cytoskeletal structure of osteoclasts. Ibandronate because of its potency and bioavailability can be administered either daily weekly or monthly and even intravenously.

The phase 1 and 2 trials demonstrated safety and tolerability but it was the pivotal BONE trial in post menopausal women with osteoporosis that allowed approval by regulatory authorities. This trial conducted internationally used oral 2.5 mg daily ibandronate against a placebo. Both groups received calcium and vitamin D supplements. The primary endpoint of significant fracture reduction was met with ibandronate reducing fracture rates by 52-62 % in the spine. The trial was not designed to reduce hip or non vertebral fracture reduction and the placebo group in fact had a very low incidence of incident fractures especially when compared to other trials. However a post hoc analysis in those patients at high risk in the BONE trial demonstrated an approximately 60% reduction of non vertebral fractures when the T score was below -3 SD's. The drug was also shown to be safe and well tolerated.

Previously the FDA and other authorities had allowed the process of "bridging" to be used for converting daily to weekly dosing for other bisphosphonates, alendronate and risedronate provided bioequivalence could be shown with the adjusted dosing . Likewise bridging was employed in the MOBILE trial to convert the daily dosing of 2.5 mgs daily to 150 mgs/monthly orally with a 1 hour waiting interval before eating. BMD gains and bone marker reductions were compared and shown to be equivalent and in fact were significant better than the daily dosing in the 2 and 3 year extension studies. There are now 5year extension data showing the continuous increase of BMD with both the oral and IV dosing regimens This was the first time that it was shown that a bisphosphonate could be administered with such an extended dosing interval and still demonstrate efficacy. Safety and

tolerability was similar between daily and monthly except for flu like reactions with the monthly which did not influence the drop out rate and was transient. Recently an IV preparation was also approved based on BMD and bone marker reductions compared to the monthly and this dose is 3mg/3 monthly given IV over 20 seconds. This drug is of great benefit to those patients on a multitude of drugs or who for some reason cannot tolerate or are excluded because of oesophageal/upper GI problems from taking the drug orally. A head to head comparison trial MOTION comparing alendronate 70mgslx weekly against ibandronate 1x monthly showed non inferiority as compared to alendronate in BMD increases and bone turnover marker reductions. A recent meta analysis comparing high dose (>10.8mgs annual exposure)ibandronate vs low dose provided significant (38%) non vertebral fracture reduction.

This in summary physicians and patients now have the option of choosing a convenient, effective, safe and well tolerated drug given at extended dose intervals either 1x monthly orally or 3 monthly intravenously for treating osteoporosis.

Conclusions: Bisphosphonates are the first line therapy for patients with osteoporosis; development of intermittent regimens with the newer bisphosphonates appear to be a promising alternative to daily or weekly treatment.

L48

WPŁYW N-BISFOSFONIANÓW NA ZŁAMANIA W PRZYPADKU WYDŁUŻONEGO OKRESU DAWKOWANIA NA PRZYKŁADZIE IBANDRONIANU

Epstein S.

Mt Sinai School of Medicine, New York, USA

Wprowadzenie: Osteoporoza jest częstą, przewlekłą dolegliwością u starszych kobiet, związaną z obniżoną wytrzymałością kości i zwiększonym ryzykiem złamań. Ponieważ częstość złamań osteoporotycznych ciągle wzrasta, bardzo istotnym jest by osoby zatrudnione w służbie zdrowia uwzględniali wszystkie terapie skutecznie zmniejszające ryzyko złamania u pacjentów oraz obciążenia budżetowe z tym związane. Bisfosfoniany zapewniają największą skuteczność

antyresorpcyjną we wszystkich opcjach leczenia osteoporozy, zwiększającymi w przypadku niektórych bisfosfonianów BMD o 7-8% oraz supresję markerów kostnych w zakresie 60-70%. Dodatkowo, bisfosfoniany mogą redukować częstość nowych złamań kręgowych o 50-62%.

Ibandronian (Bonviva) jest silnie i efektywnie działającym n-bisfosfonianem akceptowanym w leczeniu osteoporozy w wielu krajach. Rozległe badania przedkliniczne in vitro oraz na zwierzętach prezentują jego skuteczność i potencjał w hamowaniu resorpcji kości oraz w ochronie i zachowywaniu masy kostnej zarówno w kości korowej jak i gąbczastej. Jego działanie polega, jak w przypadku innych n-bisfosfonianów, na hamowaniu kluczowych enzymów w ścieżce kwasu mewalonowego takich jak dwufosfataza farnesyłu, która indukuje apoptozy osteoklastów oraz niszczy strukturę ich cytoszkieletu. Ze względu na swój potencjał oraz biodostępność, ibandronian może być podawany zarówno dziennie, tygodniowo, miesięcznie a nawet dożylnie.

Fazy 1 i 2 badań pokazały bezpieczeństwo i tolerowalność ale przede wszystkim badanie BONE było kluczowym badaniem u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną umożliwiające aprobatę przez autorytety. W tym międzynarodowym badaniu stosowano dzienną dawkę doustną 2,5 mg ibandronianu przeciw placebo. Obie grupy otrzymywały suplementy wapnia i witaminy D. Pierwszym objawem znacznego obniżenia częstości złamań była spowodowana ibandronianem redukcja wskaźnika złamań w kręgosłupie o 52-62%. Badanie nie miało w zamiarze redukcji złamań biodra lub pozakręgowych i grupa placebo faktycznie miała bardzo niską częstość złamań incydentalnych, zwłaszcza w porównaniu do innych badań. Jakkolwiek jednak analiza wielokrotnych porównań u pacjentów z wysokim ryzykiem w badaniu BONE wykazała około 60% redukcję złamań pozakręgowych podczas gdy wskaźnik T-score był poniżej - 3 SD. Lek poza tym okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany.

Poprzednio FDA oraz inne autorytety zezwoliły na proces „mostkowania” w celu przekonwertowania dawkowania dziennego na tygodniowe dla pozostałych bisfosfonianów, wykazano biorównoważność alendronianu oraz rizendronianu widoczną przy zastosowaniu odpowiedniego dawkowania.

Podobnie mostkowanie zostało wprowadzone w badaniu MOBILE by przekonwertować dzienną dawkę. Zyski BMD oraz redukcja

markerów kostnych zostały porównane i okazały się być równorzędne oraz znacząco lepsze niż w przypadku dawkowania dziennego w 2 i 3-letnich przedłużeniach badań. Obecnie 5-letnie rozszerzenie badań pokazało ciągły wzrost BMD w dawkowaniu doustnym oraz dożylnym. Był to pierwszy przypadek ukazujący, że bisfosfonian może być podawany z taką przerwą i wciąż efektywnie działać. Bezpieczeństwo i tolerowalność była podobna przy dawkowaniu dziennym i miesięcznym z wyjątkiem reakcji grypopochodnych w dawkowaniu miesięcznym, które nie eliminowały z badania i miały charakter przejściowy. Ostatnio dawkowanie dożylne również zostało zaaprobowane na podstawie wzrostu BMD i redukcji markerów kostnych w porównaniu do dawkowania miesięcznego i dawka ta wynosi 3mg/3miesiące podawana dożylnie przez ponad 20 sekund. Lek ten jest korzystny u pacjentów zażywających dużo innych leków lub też u tych, którzy nie tolerują lub, z powodu problemów z przełykiem czy górnym odcinkiem przewodu pokarmowego, są wykluczeni z podawania doustnego. Bezpośrednie porównanie w badaniu MOTION 70mg alendronianu 1 x na tydzień z ibandronianem 1 x miesięcznie pokazało nie gorszą skuteczność w porównaniu do alendronianu we wzroście BMD oraz redukcji obrotu kostnego. Ostatnia meta-analiza porównująca wysoką dawkę ibandronianu (>10,8mg rocznie) z niską dawką ukazała znaczące obniżenie częstości złamań pozakręgowych. Podsumowując, lekarze oraz pacjenci leczeni na osteoporozę mogą wybrać wygodne, efektywne, bezpieczne i dobrze tolerowane lekarstwo podawane w rozszerzonych odstępach czasu zarówno 1x miesięcznie lub dożylnie raz na 3 miesiące.

Wnioski: Bisfosfoniany są terapią pierwszorzędową dla pacjentów z osteoporozą, rozwinięcie okresowego dawkowania nowszych bisfosfonianów wydaje się obiecującą alternatywą dla terapii dziennej lub tygodniowej.