

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



Unità Operativa e Cattedra di
Endocrinologia
Direttore Prof.ssa Manuela Simoni



1° Corso di Aggiornamento in ENDOCRINOLOGIA CLINICA
EMILIA ROMAGNA

Novità farmacologiche in Endocrinologia

Denosumab

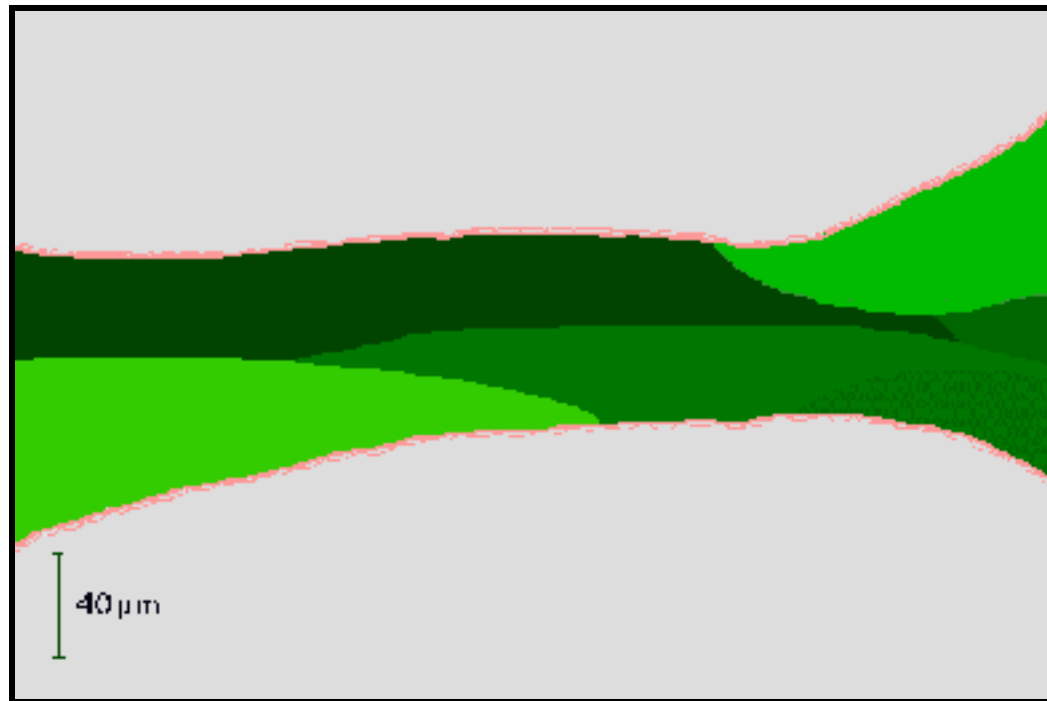
Bruno Madeo

bruno.madeo@unimore.it

www.endocrinologia.unimore.it/on-line/Home.html

A Healthy Skeleton Requires a Balance of Bone Resorption and Bone Formation

Basic multicellular units (BMUs)

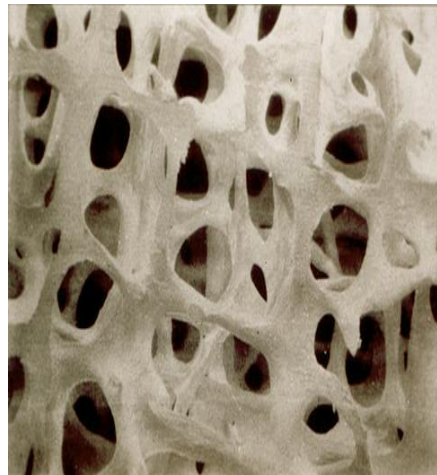
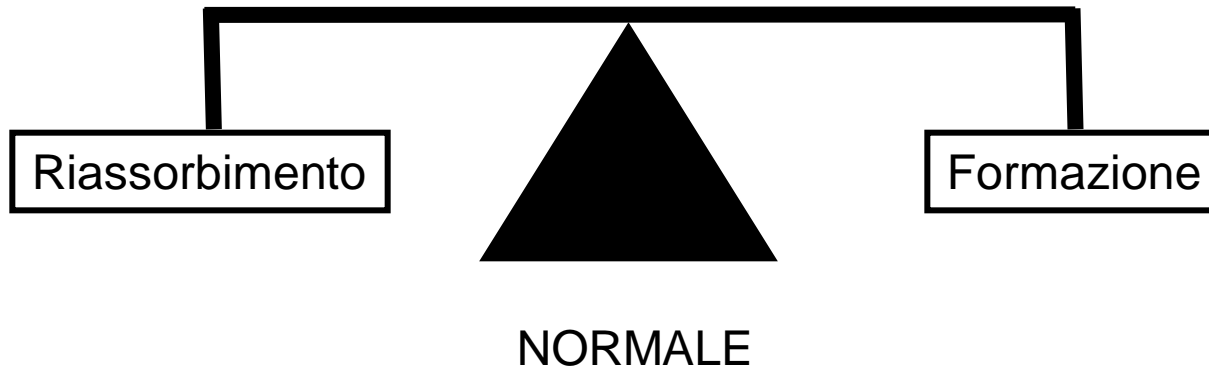


Baron R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. 2003:1-8.

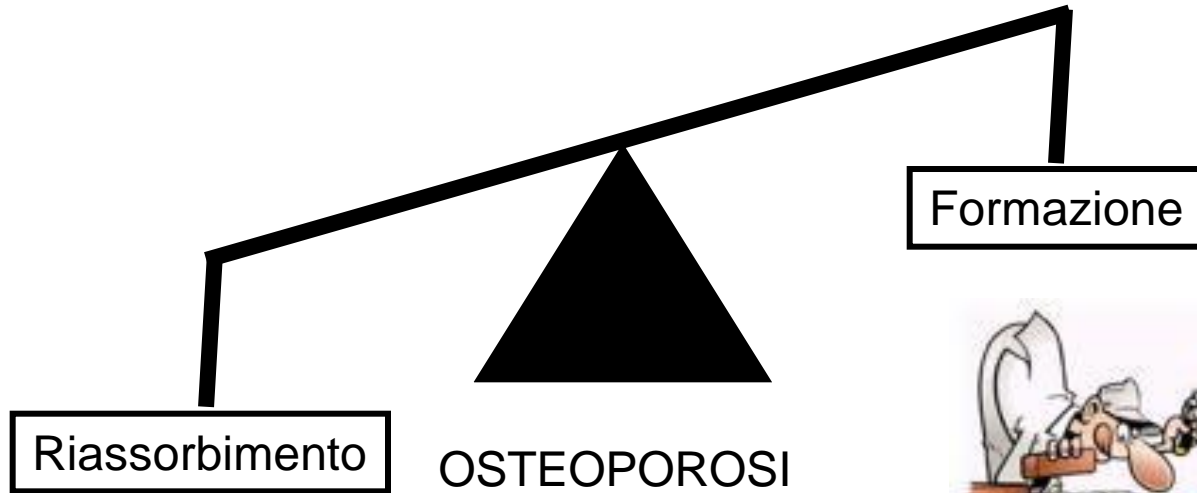
Bringhurst FR, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. 2005:2238-2249.

Lindsay R, et al. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2nd ed. 1999:305-314.

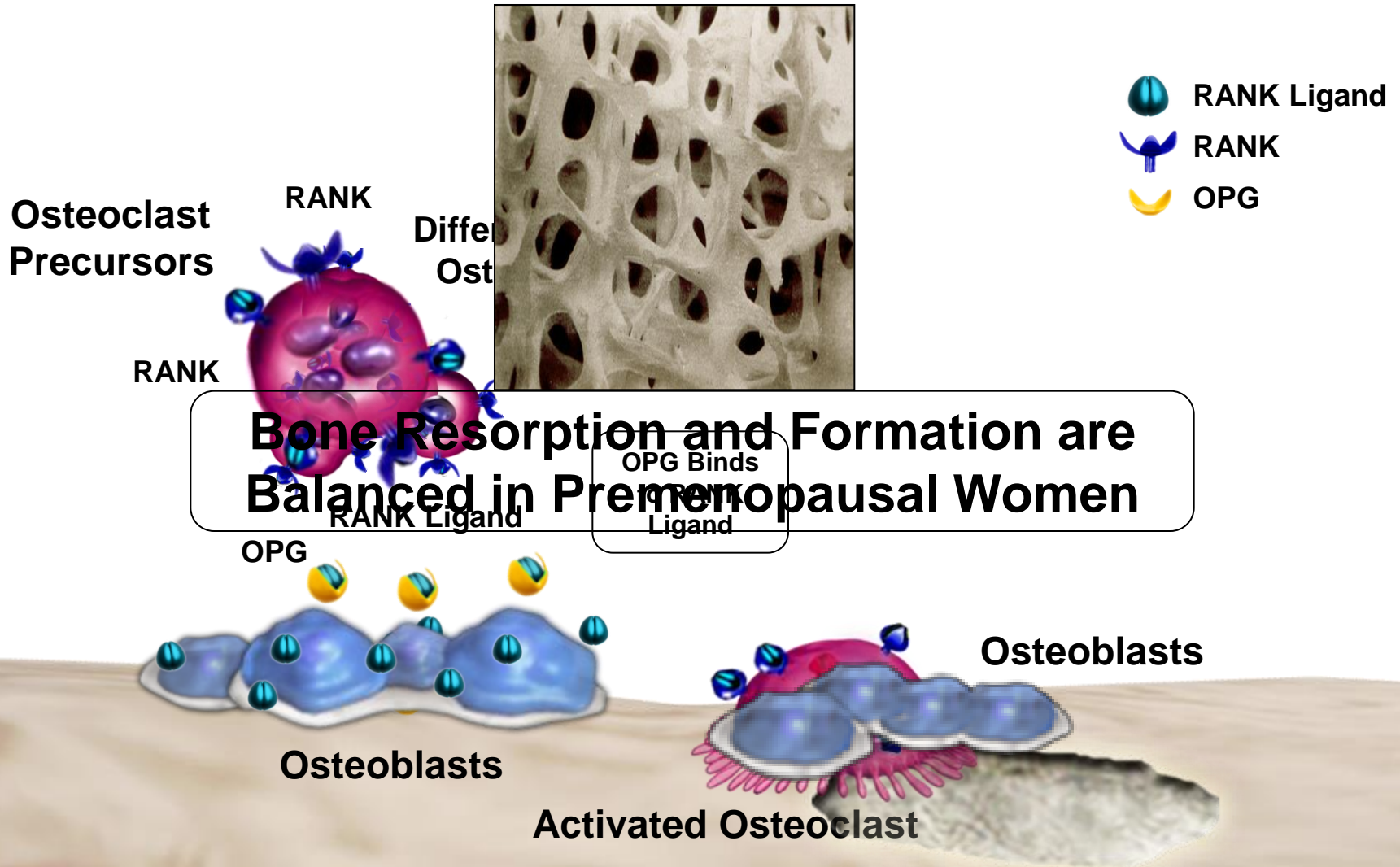
Fisiologia e fisiopatologia del metabolismo osseo



Fisiologia e fisiopatologia del metabolismo osseo



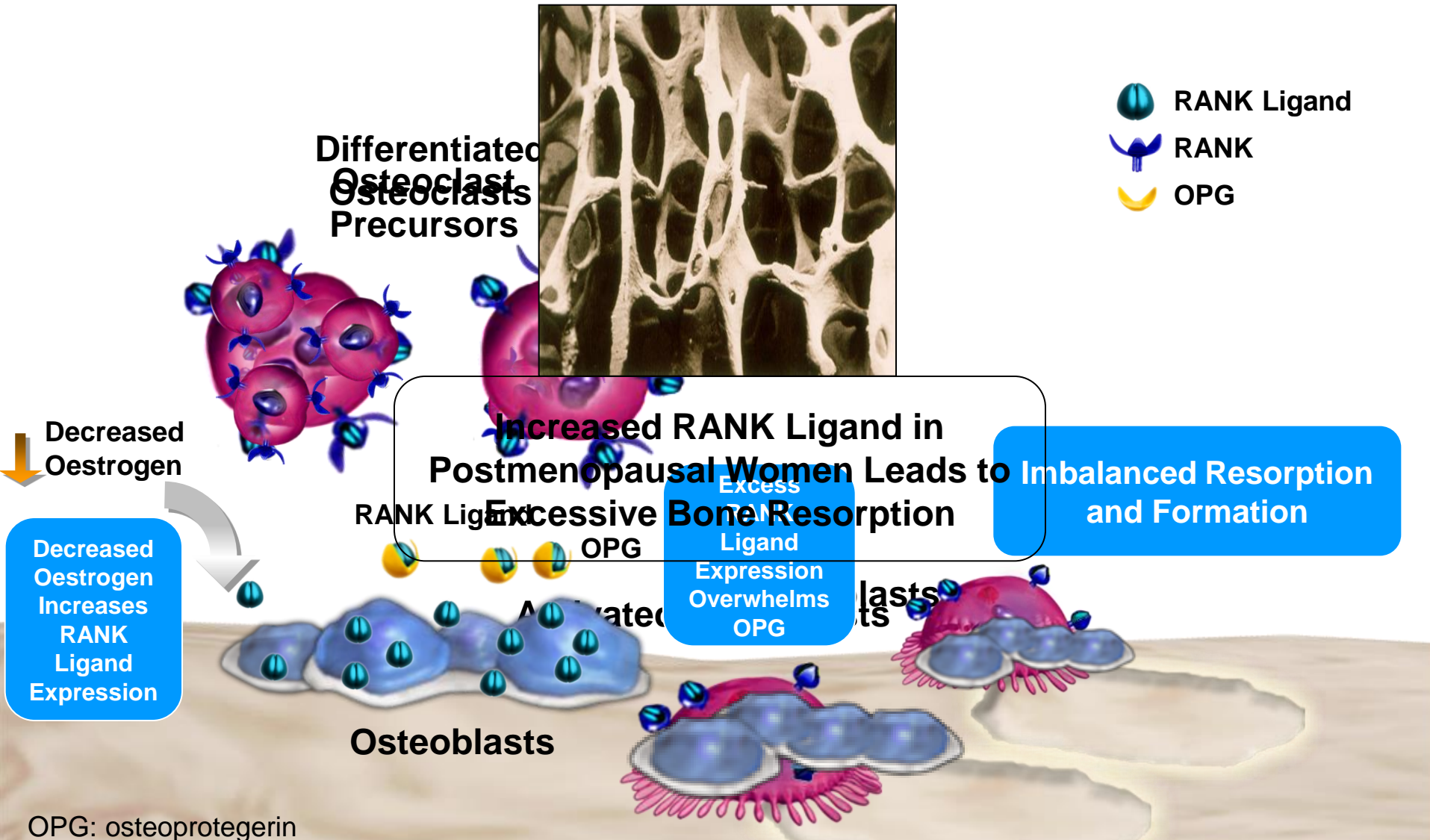
OPG is the Natural Endogenous Inhibitor of RANK Ligand



OPG: osteoprotegerin

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

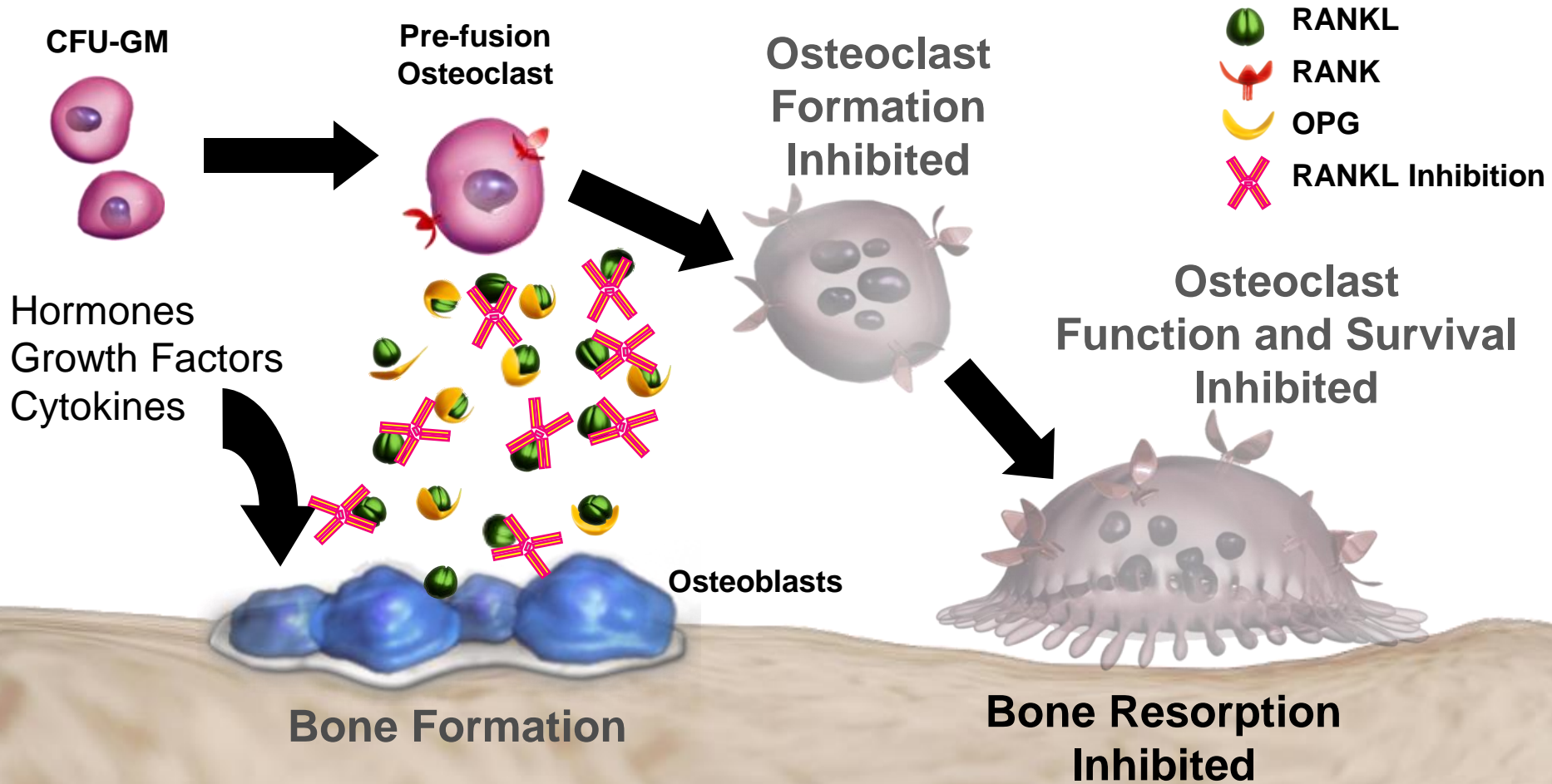
Reduction in Oestrogen Increases RANK Ligand Expression, Causing Increased Bone Resorption



OPG: osteoprotegerin

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

Inhibition of RANK Ligand Therapeutic Option in osteoporosis

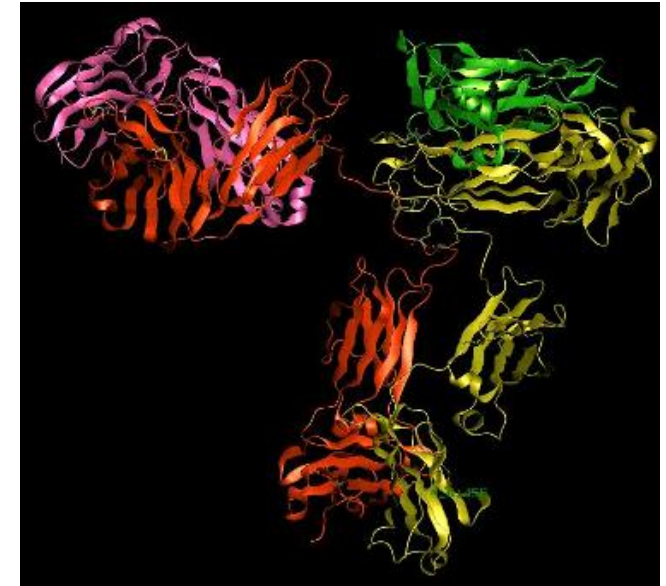


CFU-GM = colony forming unit granulocyte-macrophage; M-CSF = macrophage colony stimulating factor.
Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342.

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

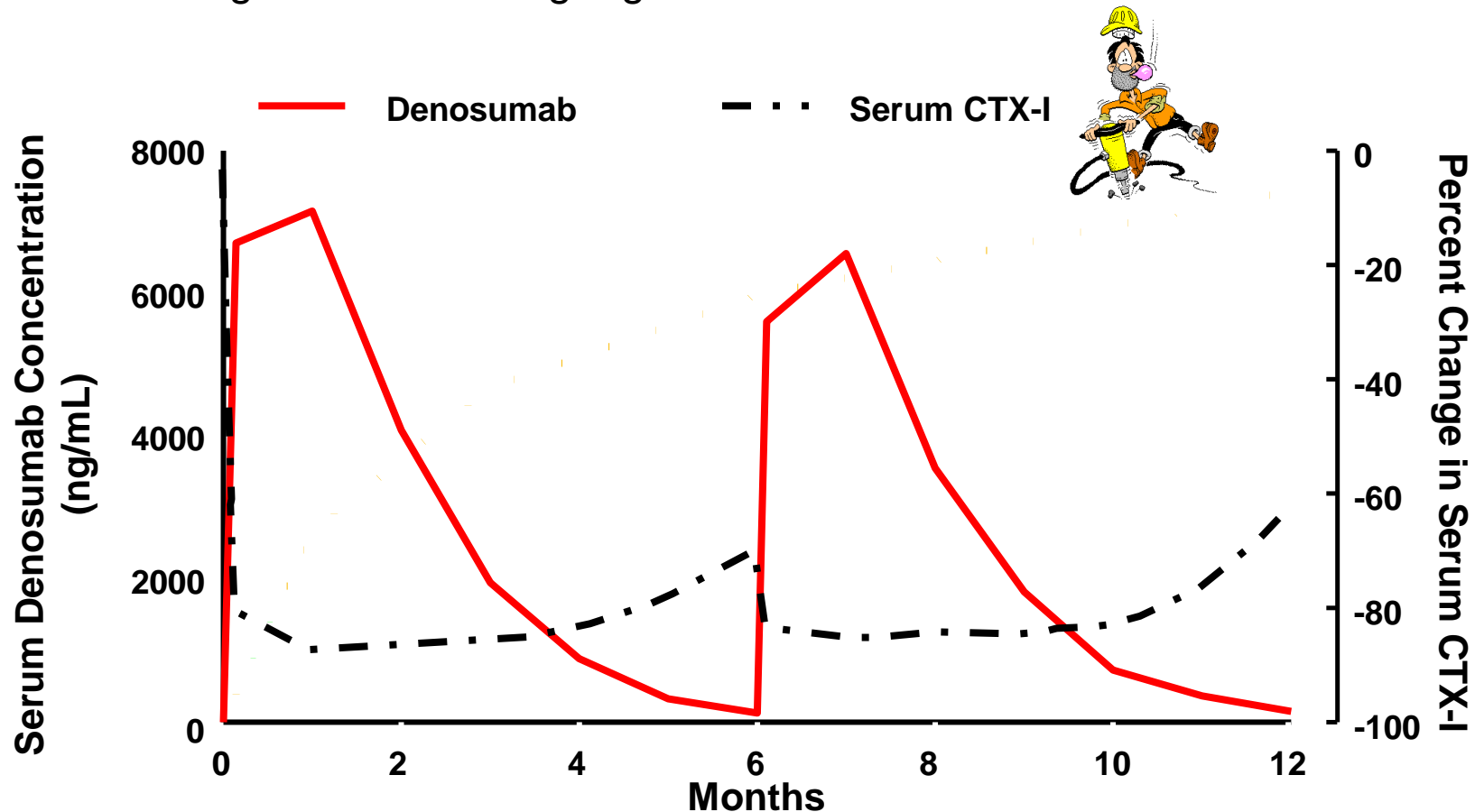
Struttura di denosumab



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.

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Denosumab: a Dynamic Profile

The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of denosumab support the 60 mg SC Q6M dosing regimen

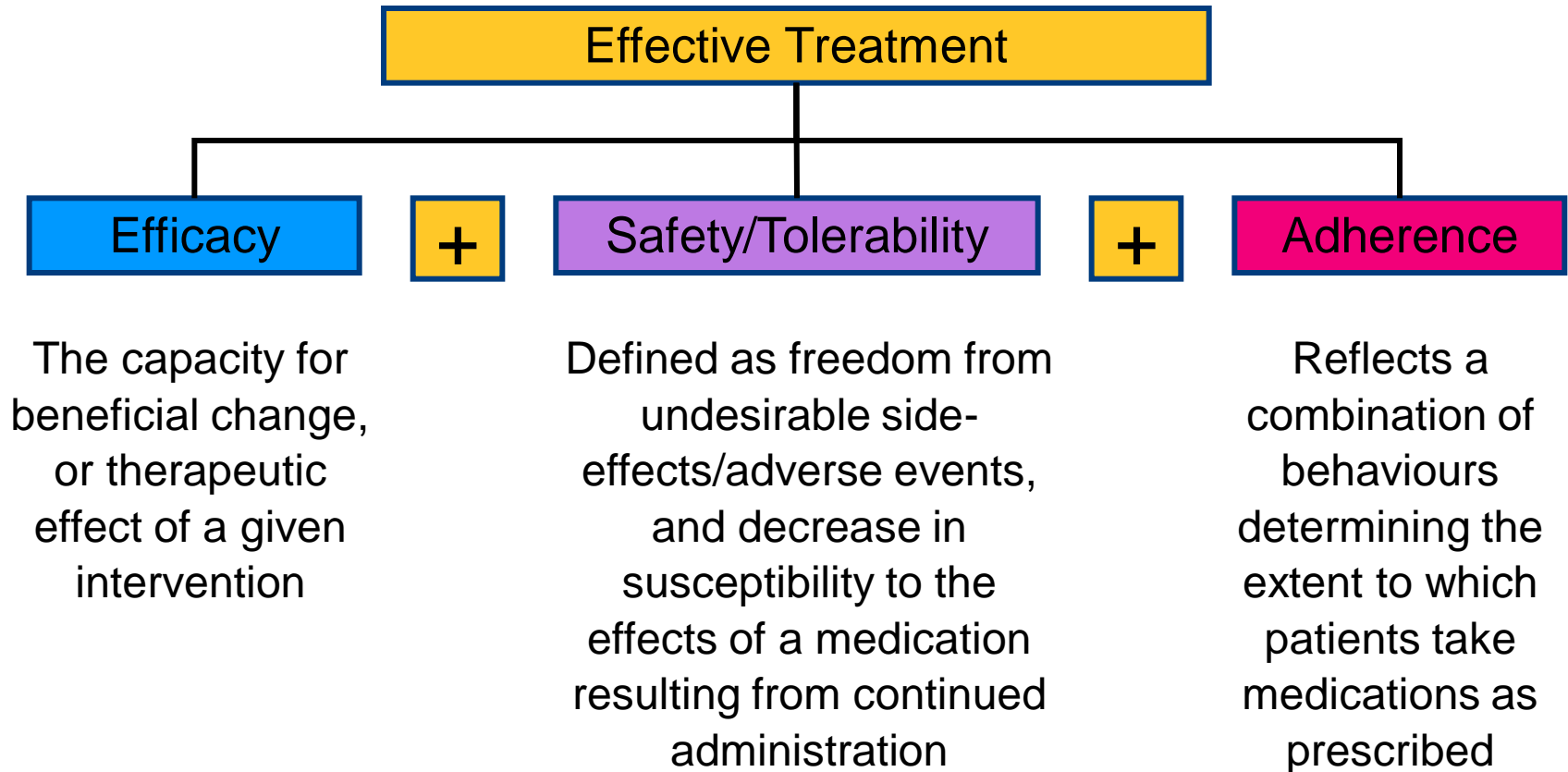


Q6M = once every 6 months; CTX-I = type I C-telopeptide; BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry

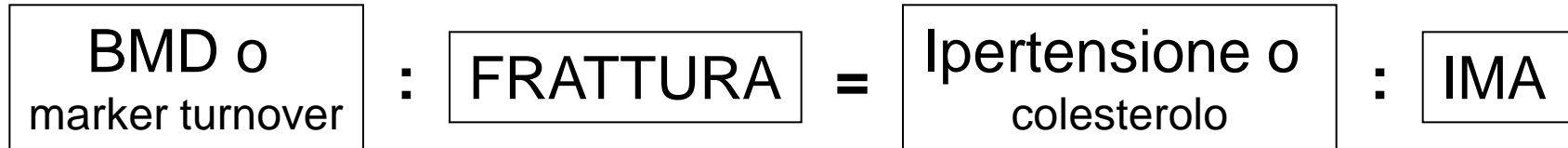
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831.

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

Effective Treatment Is Based on Efficacy, Safety/Tolerability and Adherence

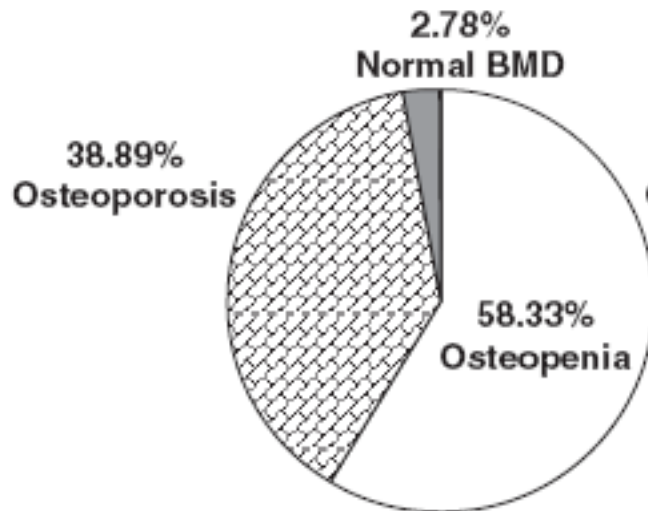


End-points

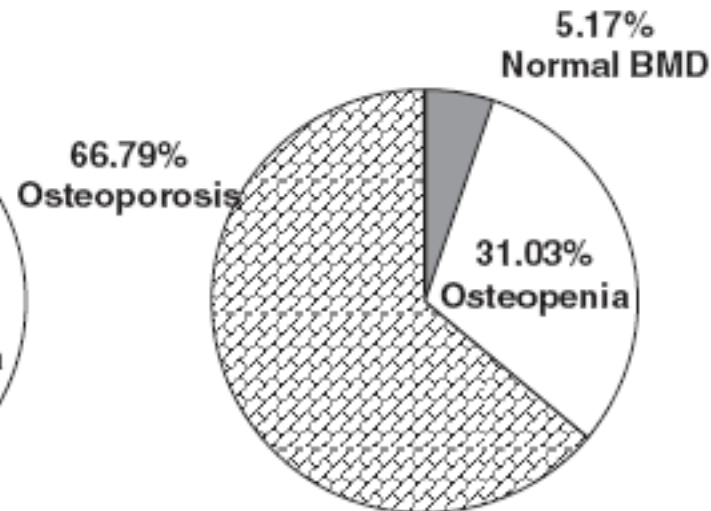


Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study

MEN

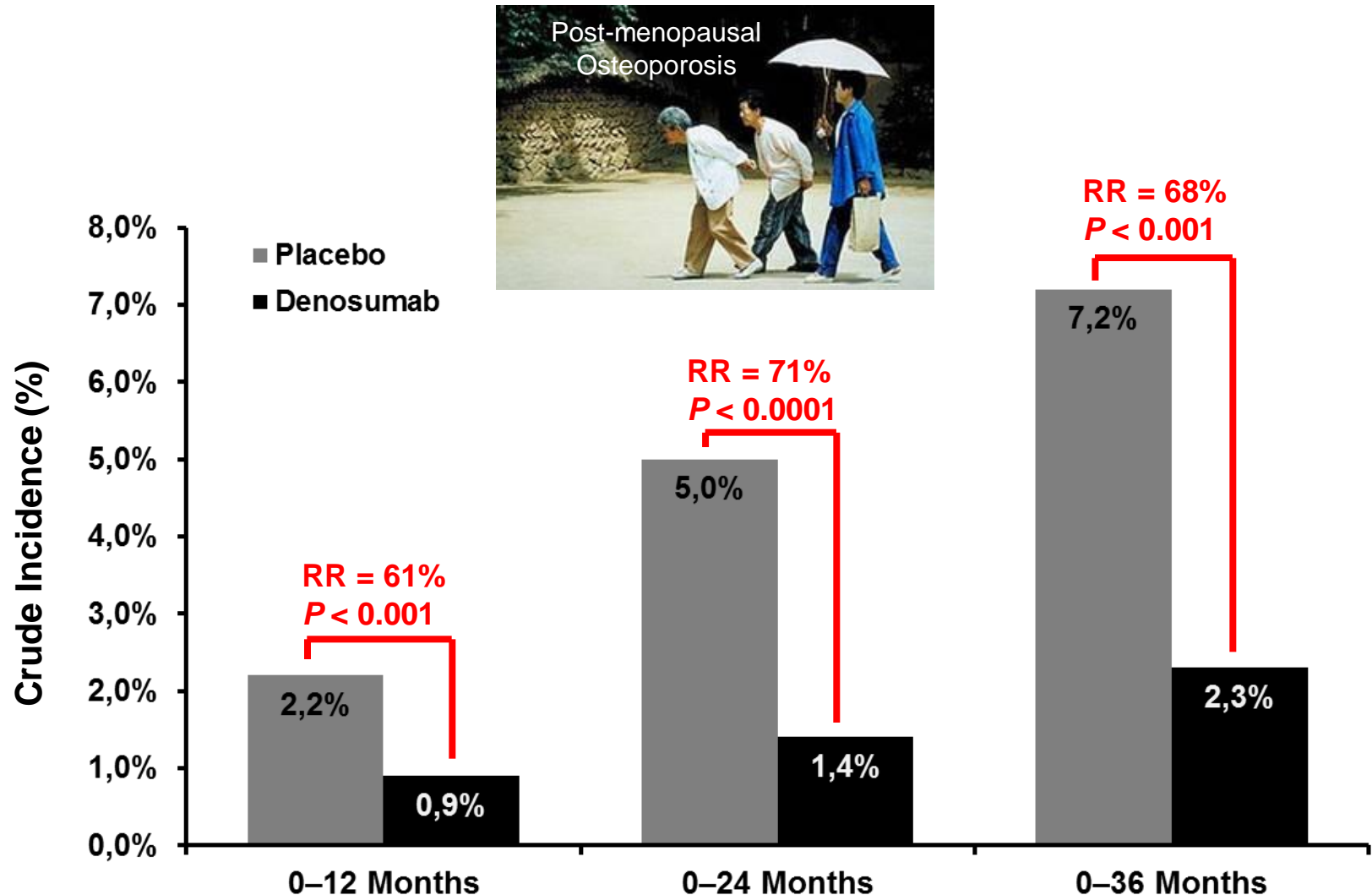


WOMEN



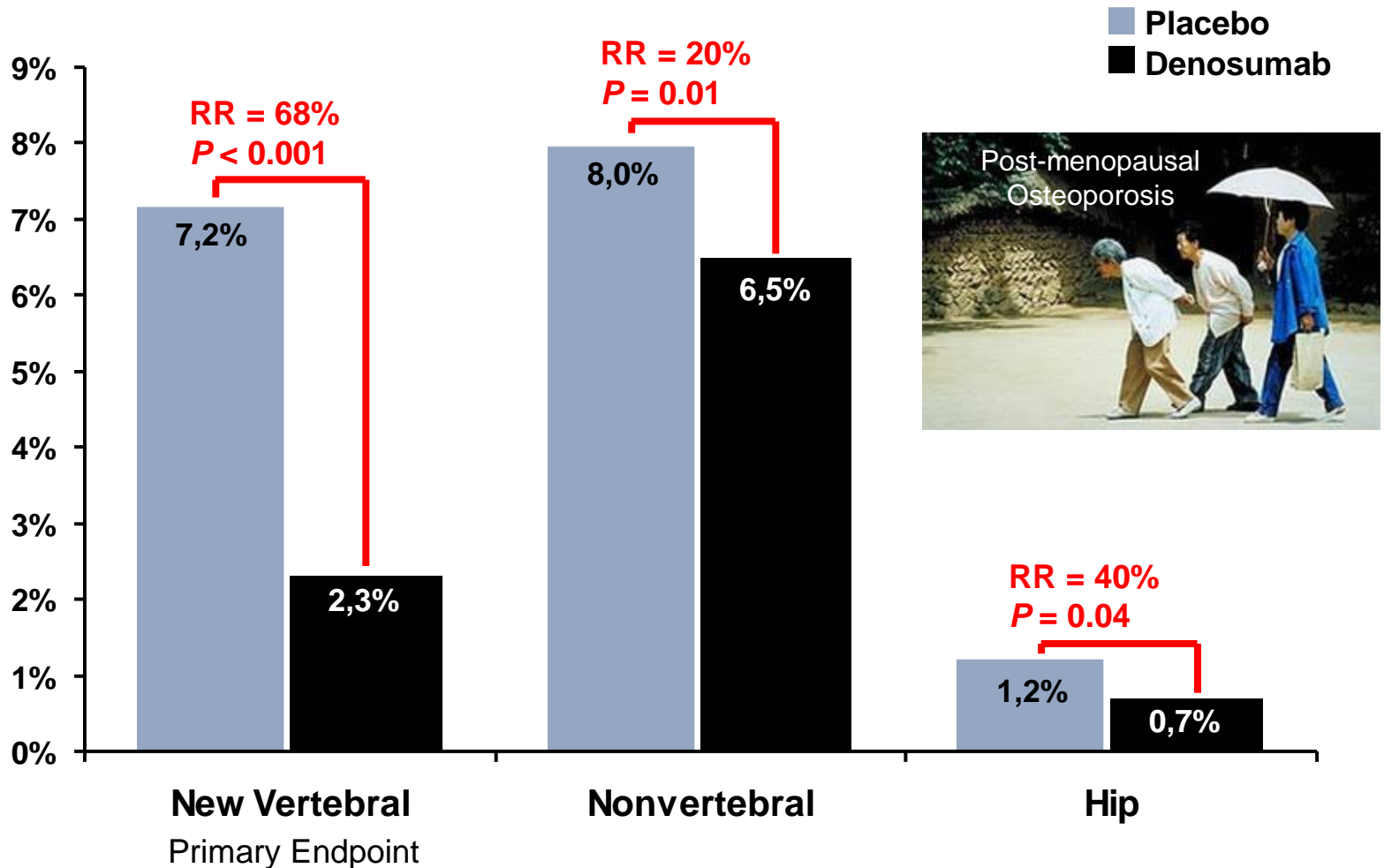
The Effect of Denosumab on New Vertebral Fractures At Month 12, 24, and 36

Phase 3: The FREEDOM Trial



The Effect of Denosumab on Fracture Risks at 36 Months

Phase 3: The FREEDOM Trial

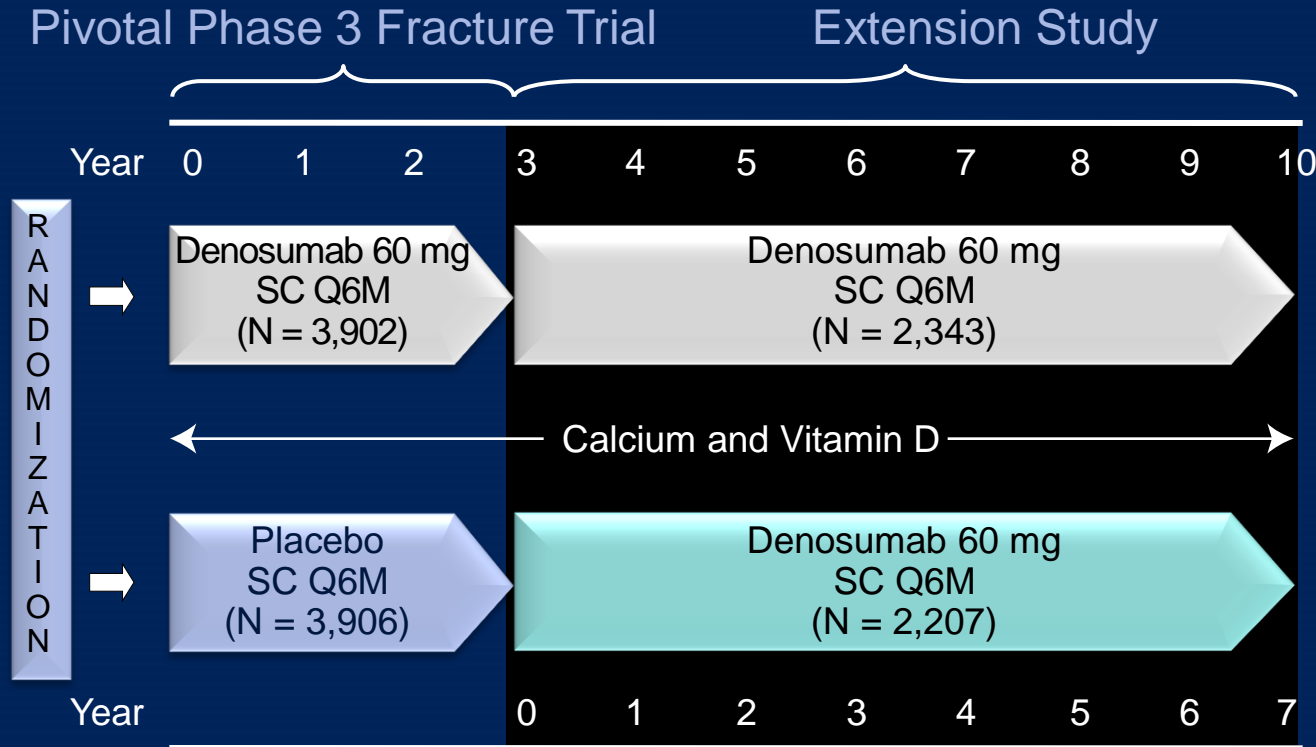


Study Design

The Pivotal Phase 3 Study – Extension



- International, multicenter, open-label, single-arm study



Key Inclusion Criteria:

- Completed the Pivotal Phase 3 Fracture Trial (completed their 3-year visit, did not discontinue investigational product, and did not miss more than 1 dose).
- Not receiving any other osteoporosis medications.

SC = subcutaneous; Q6M = once every six months

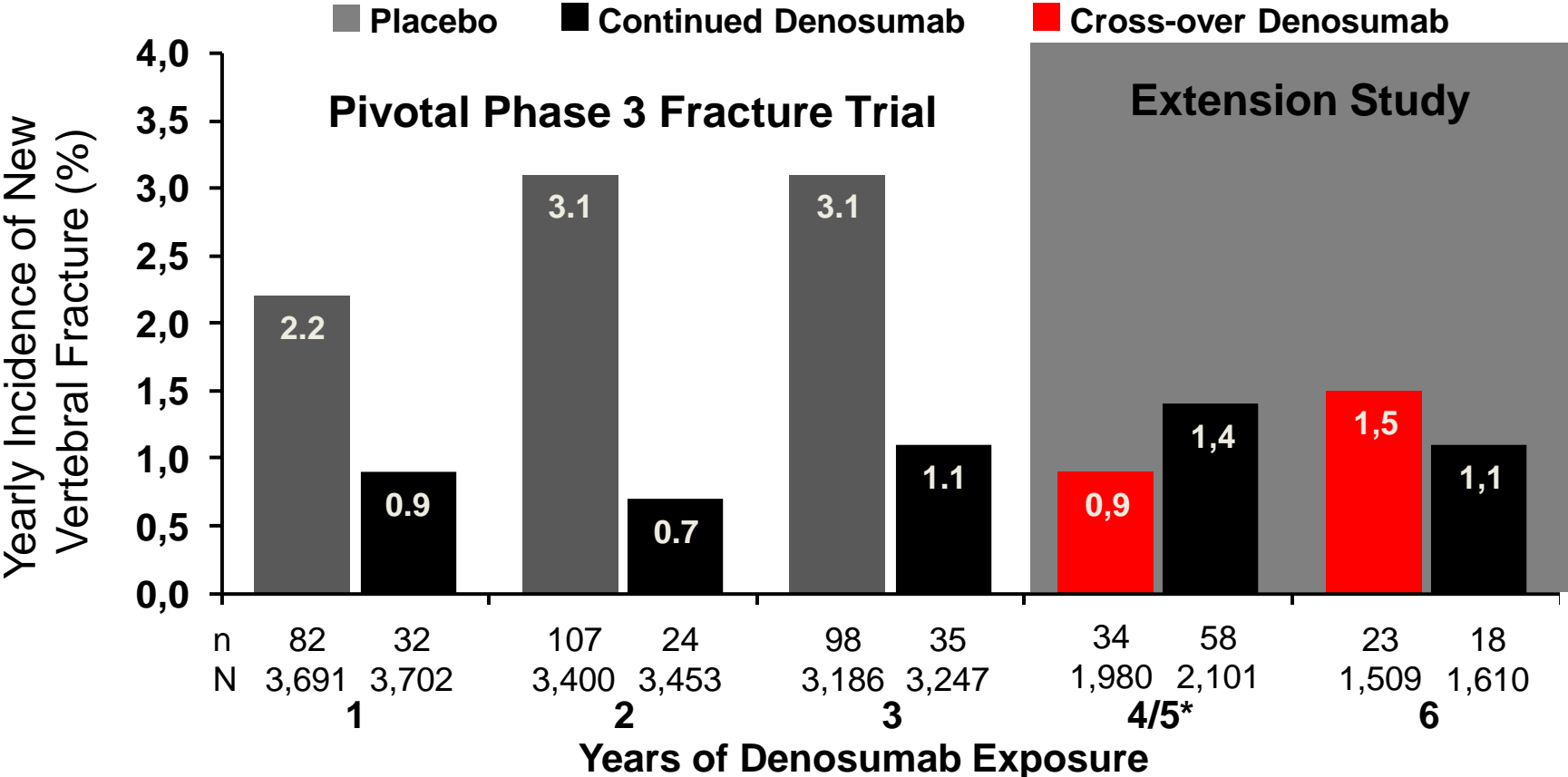
Adapted from Brown JP, et al. Presented at: American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting; November 8, 2011; Chicago, IL.

Bone et al. JCEM 2013 – published online

Yearly Incidence of New Vertebral Fractures Through 6 Years

The Pivotal Phase 3 Study – Extension

Adapted from Bone H G et al. JCEM 2013;98:4483-4492



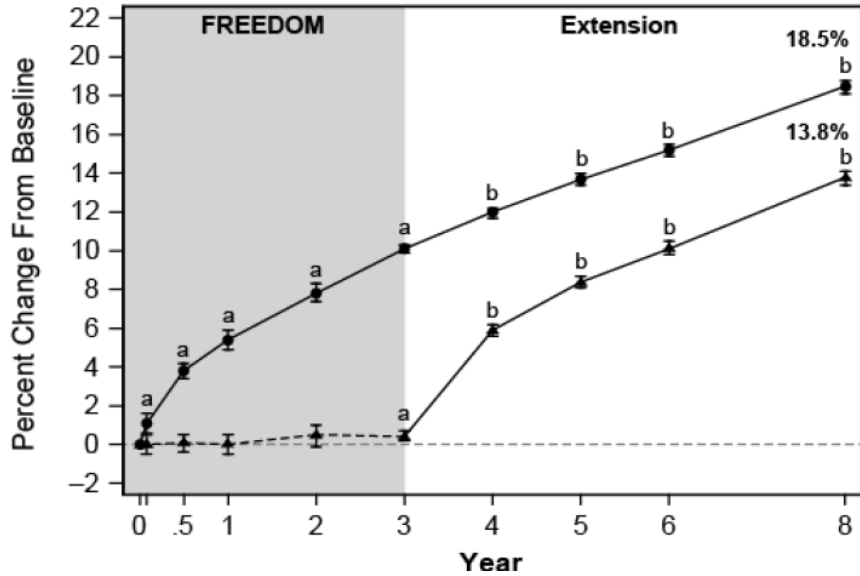
- Fracture incidence was not evaluated as an efficacy endpoint in the extension study

n = number of patients with ≥1 fracture. N = number of randomized patients who remained on study at the beginning of each period and had available spine x-rays during the period of interest. *Annualized rate: (2-year rate)/2. Lateral radiographs (lumbar and thoracic) were not obtained at year 4 (year 1 of the Extension).

Eight Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the First Five Years of the FREEDOM Extension

S Papapoulos¹, K Lippuner², C Roux³, J Hall⁴, D Kendler⁵, EM Lewiecki⁶, M Brandi⁷, E Czerwiński⁸, E Franek⁹, P Lakatos¹⁰, C Mautalen¹¹, S Minisola¹², J-Y Reginster¹³, S Jensen¹⁴, N Daizadeh⁴, A Wang⁴, M Geller⁴, RB Wagman⁴, HG Bone¹⁵

Lumbar Spine



Long-term
Cross-over

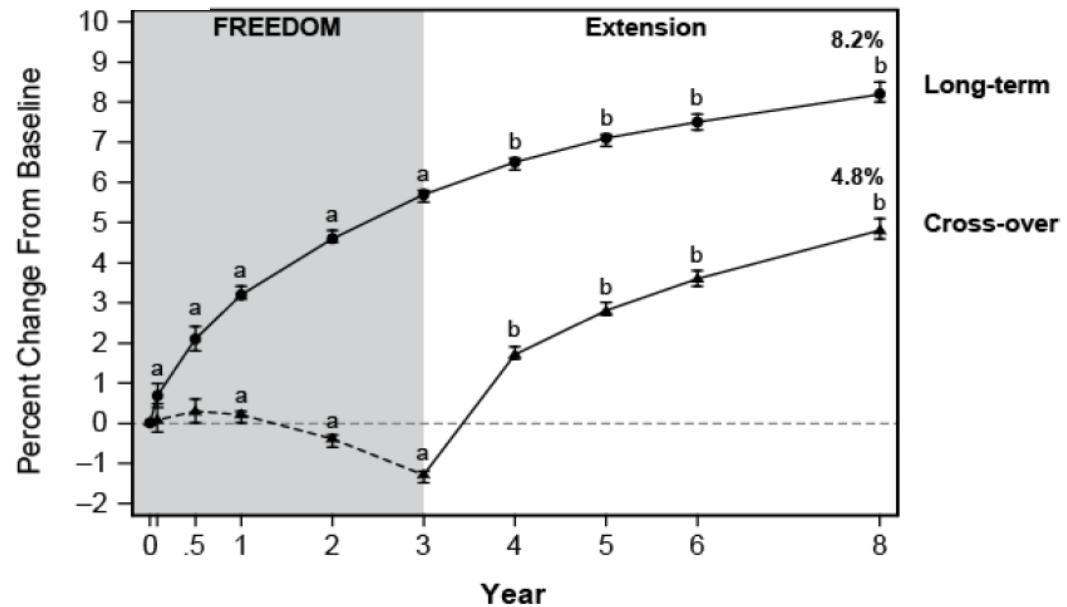
--- Placebo — Denosumab



^aP < 0.05 compared with FREEDOM baseline.
^bP < 0.05 compared with FREEDOM baseline and extension baseline.



Total Hip

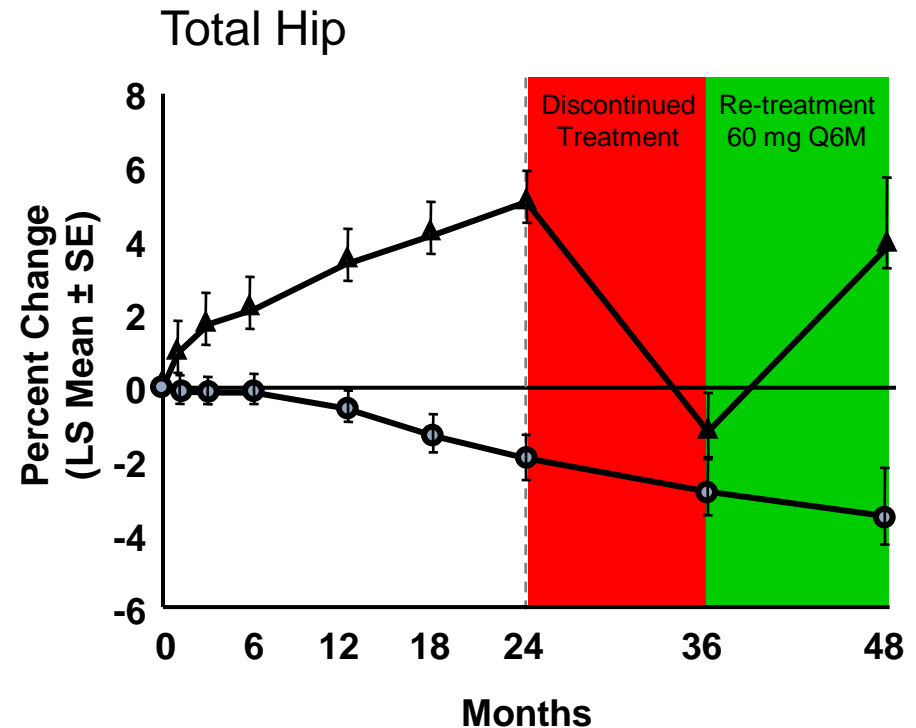
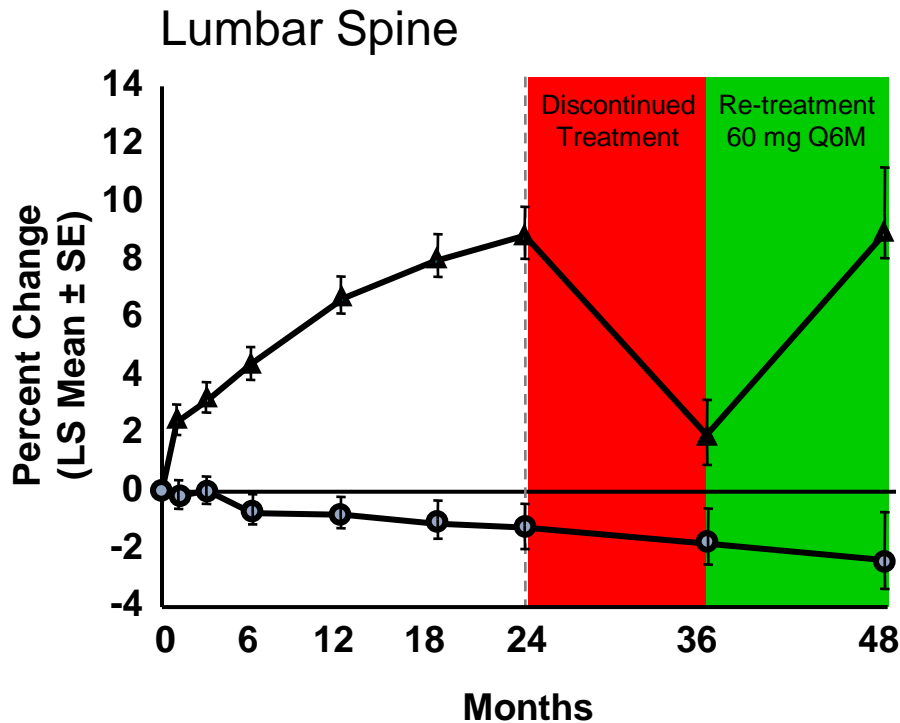


Long-term
Cross-over

Denosumab Re-treatment and Changes in Lumbar Spine and Total Hip BMD

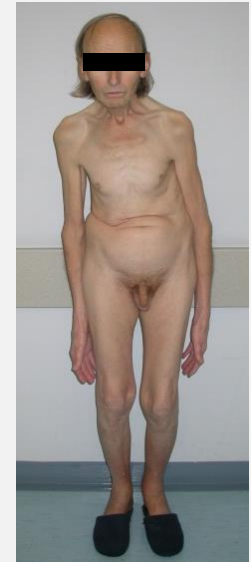


- Placebo
- ▲ 30 mg Q3M

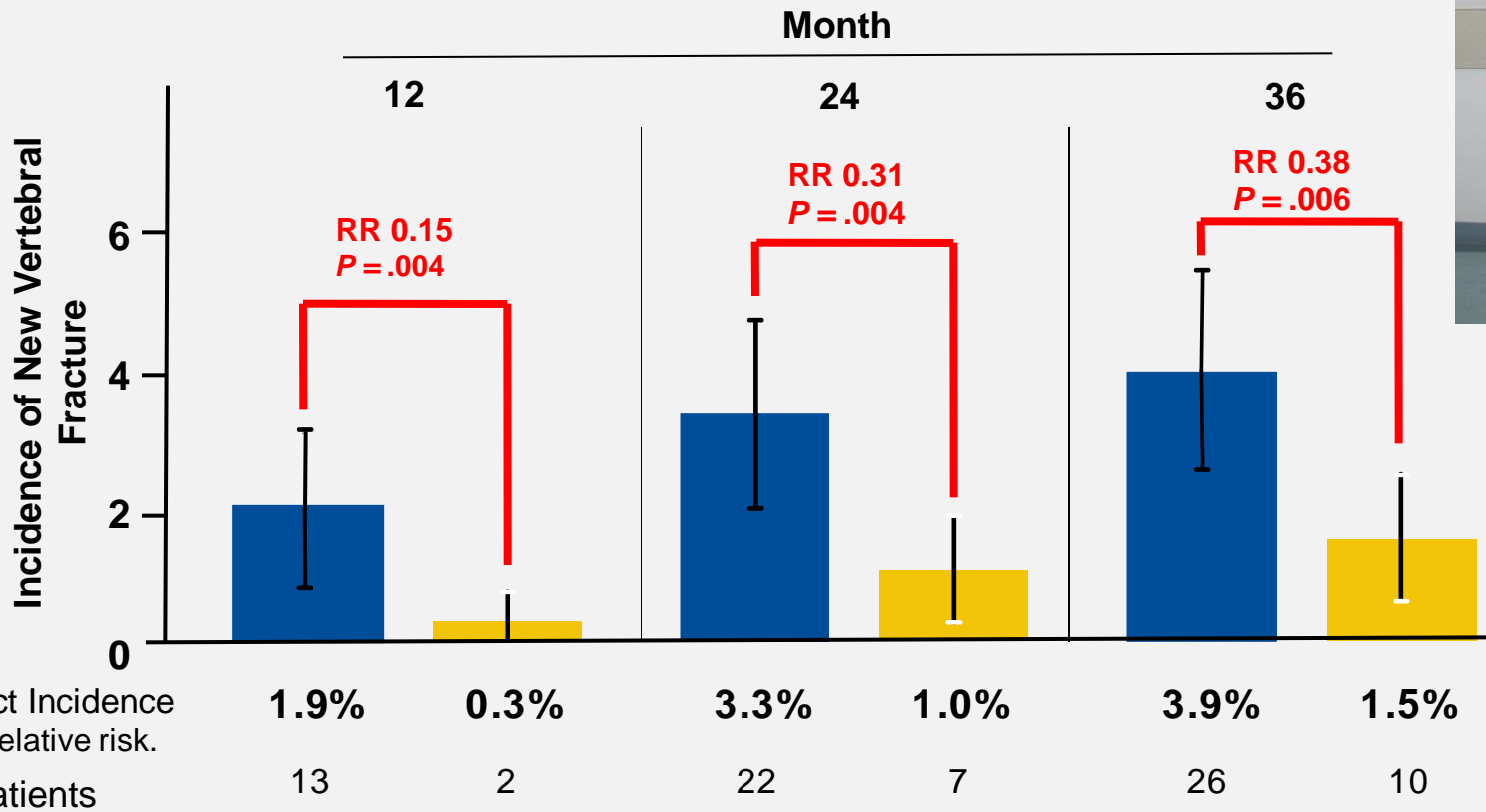


The Effect of Denosumab on New Vertebral Fractures At Month 12, 24, and 36

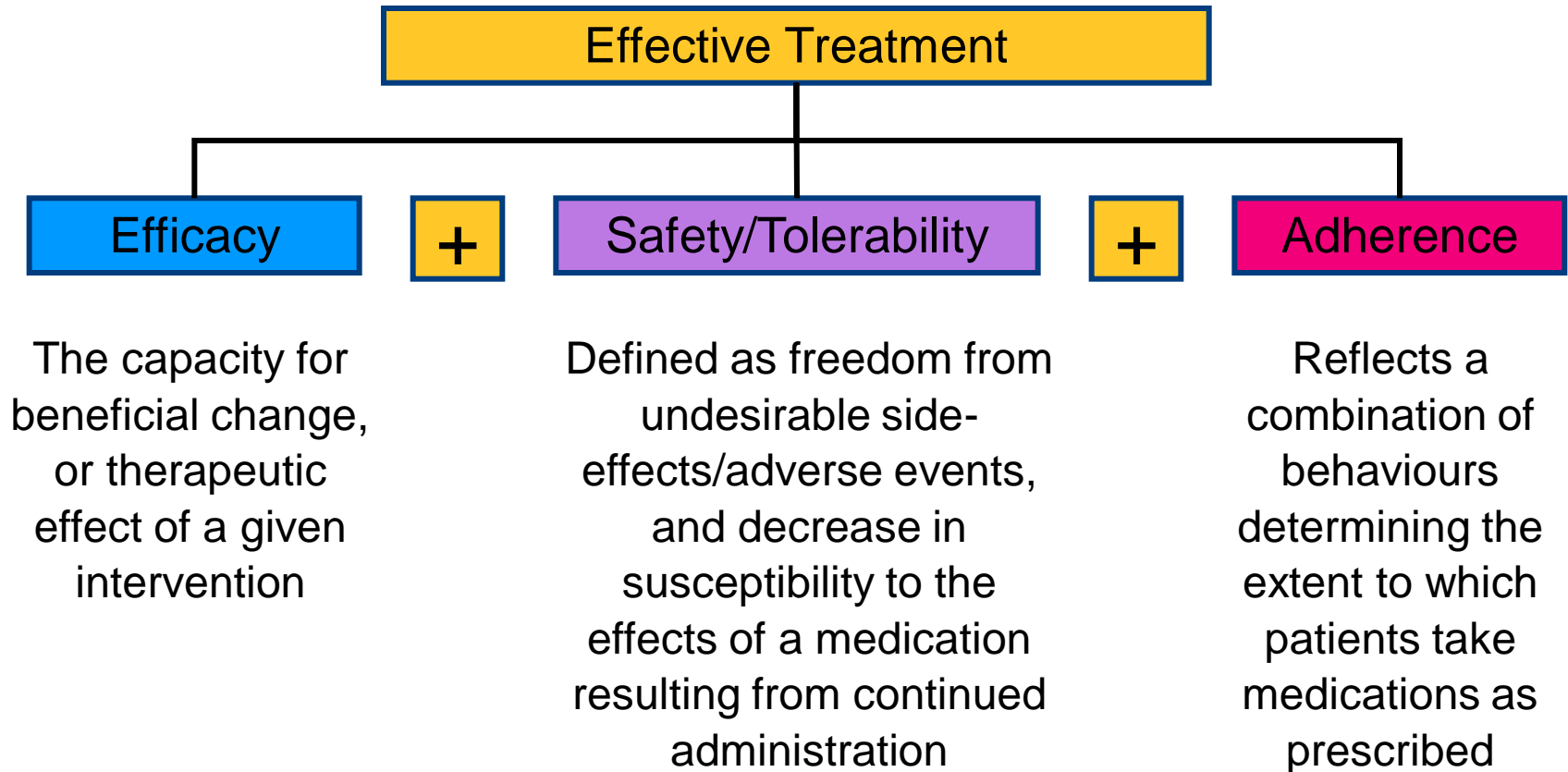
Secondary End Point



■ Placebo (n = 673) ■ SC Denosumab (n = 679)



Effective Treatment Is Based on Efficacy, Safety/Tolerability and Adherence



Adverse Events Over 36 Months

Phase 3: The FREEDOM Trial

Adverse events, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
All adverse events	3,607 (93.1)	3,605 (92.8)	0.91
Serious adverse events	972 (25.1)	1,004 (25.8)	0.61
Deaths	90 (2.3)	70 (1.8)	0.08
AEs leading to study discontinuation	81 (2.1)	93 (2.4)	0.39
AEs leading to discontinuing the study drug	202 (5.2)	192 (4.9)	0.55

AEs = adverse events

Adapted from: Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.

Adverse Events Over 36 Months (*continued*)

Phase 3: The FREEDOM Trial

Adverse events, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)
Adverse events		
Infection	2,108 (54.4)	2,055 (52.9)
Malignancy	166 (4.3)	187 (4.8)
Injection site reaction	26 (0.7)	33 (0.8)
Hypocalcemia	3 (0.1)	0 (0)
Delayed fracture healing	4 (0.1)	2 (0.05)
Femoral shaft fracture	3 (0.1)	0 (0)
Humerus nonunion fracture	1 (0.03)	0 (0)
Osteonecrosis of the jaw	0 (0)	0 (0)
Adverse events occurring with $\geq 2\%$ incidence and $P \leq 0.05$		
Eczema	65 (1.7)	118 (3.0)
Fall*	219 (5.7)	175 (4.5)
Flatulence	53 (1.4)	84 (2.2)

*Excludes falls occurring on the same day as a fracture

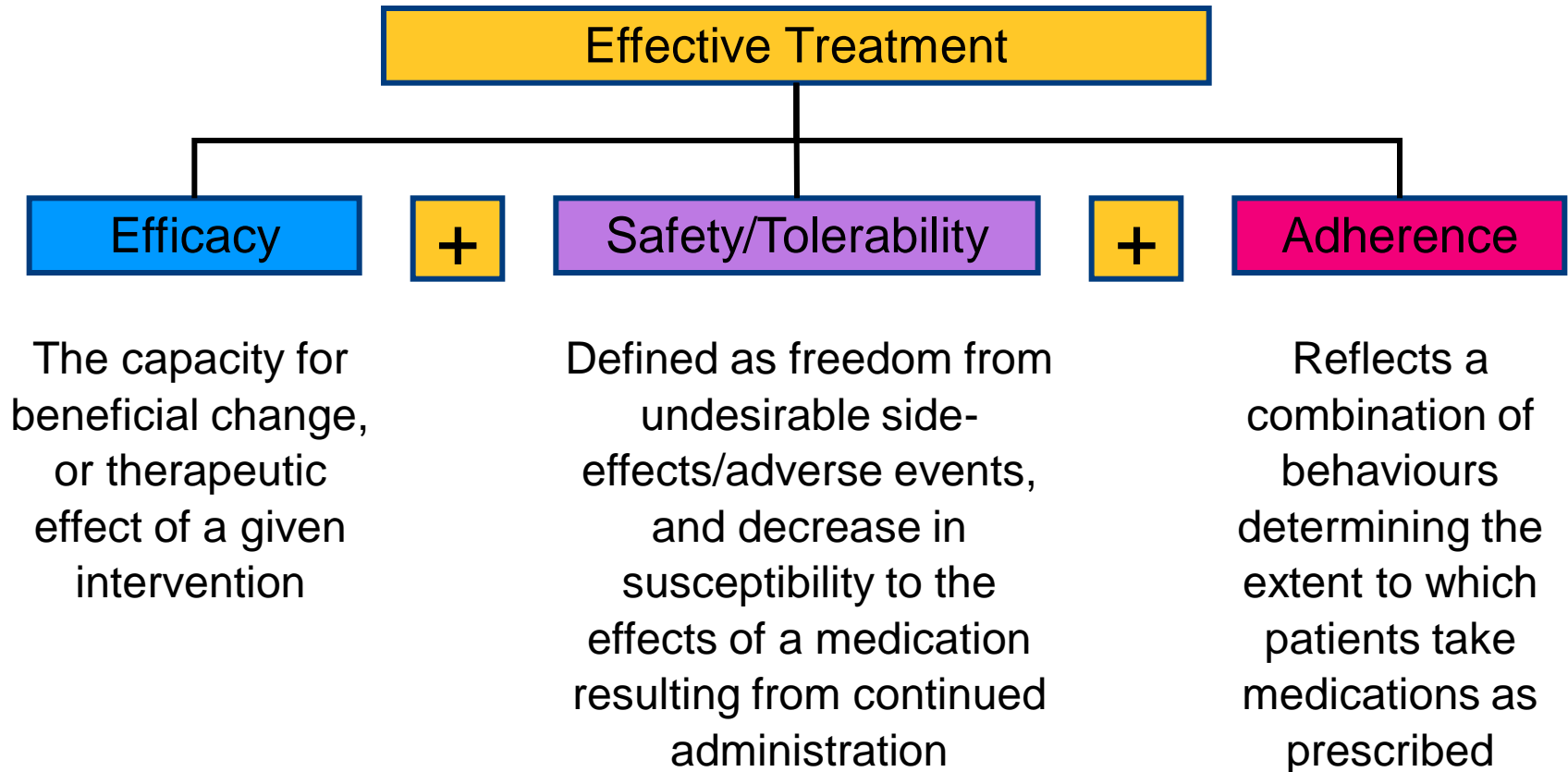
Adapted from: Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.

Adverse Events Over 36 Months (*continued*)

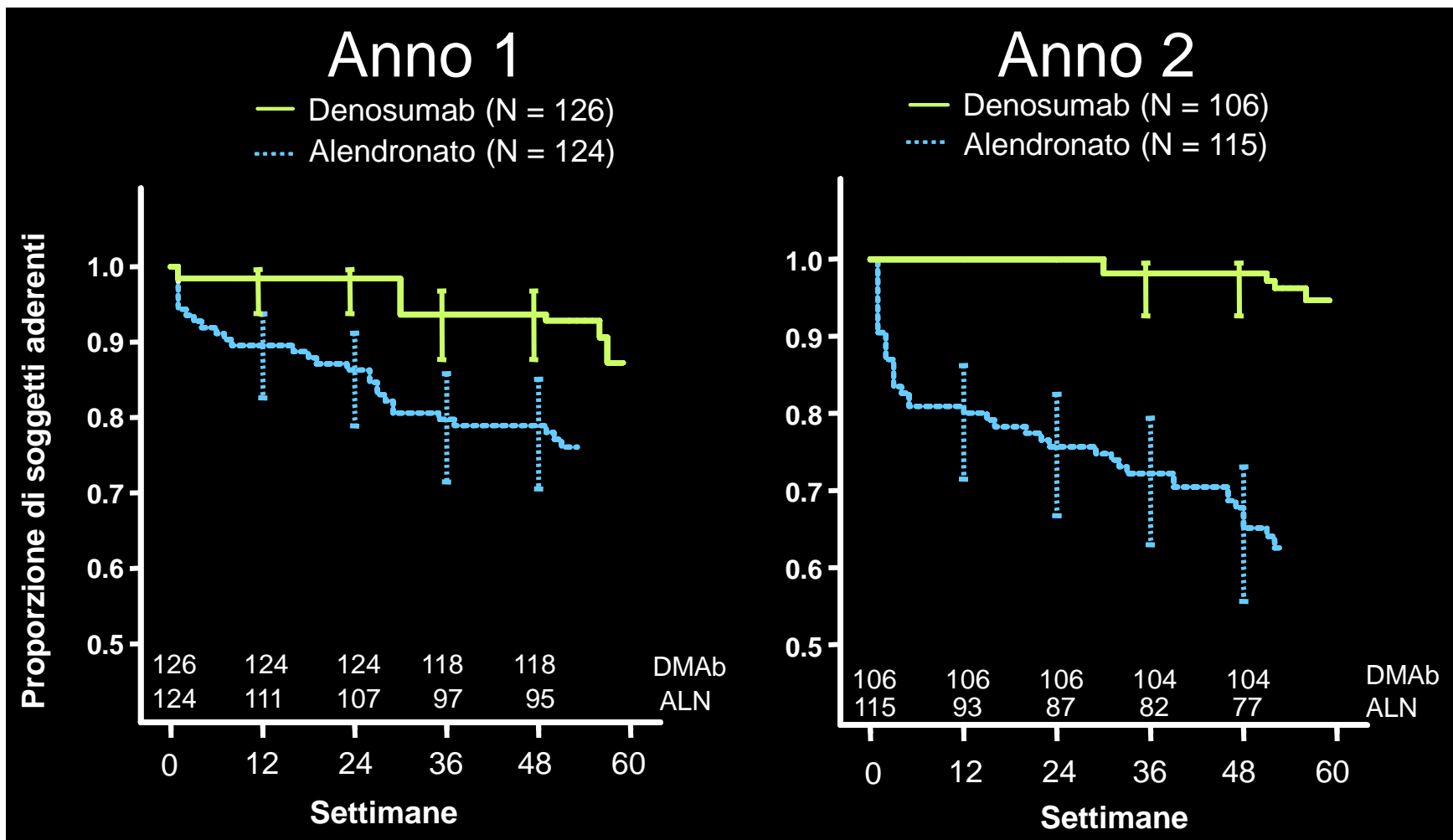
Phase 3: The FREEDOM Trial

Adverse events, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Serious adverse events			
Malignancy	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infection	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Cardiovascular events	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Stroke	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Coronary heart disease	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Peripheral vascular disease	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Atrial fibrillation	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Serious adverse events occurring with $\geq 0.1\%$ incidence and $P \leq 0.01$			
Cellulitis (includes erysipelas)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Concussion	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Effective Treatment Is Based on Efficacy, Safety/Tolerability and Adherence



Precoce riduzione dell'aderenza al trattamento con alendronato rispetto a denosumab



Kendler DL et al. Osteoporos Int 2011; 22: 1725-1735

Freemantle N et al. Osteoporos Int 2011;22 (suppl 1):S98

modalità di prescrizione



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/165_denosumab_2013.pdf/view?searchterm=prolia

DENOSUMAB

Indicazioni registrate

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura. Denosumab riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, denosumab riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali. [questa seconda indicazione non è rimborsata dal SSN]



CONCLUSIONI

.....

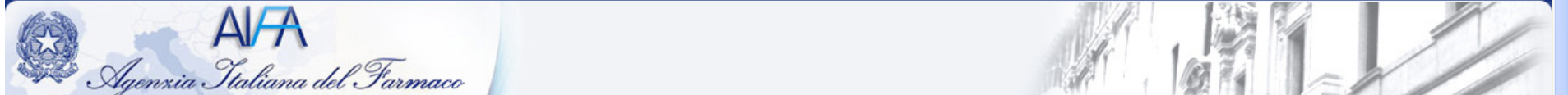
Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la CRF conferma l'inserimento in PTR di denosumab per l'impiego in donne in postmenopausa che rispondano ai seguenti requisiti:

- 1. pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore *oppure***
- 2. alto rischio di fratture (T-score < -4 oppure T-score <-3 con uno dei seguenti fattori di rischio: storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore, artrite reumatoide e altre connettiviti, pregressa frattura osteoporotica al polso, menopausa prima dei 45 anni di età, terapia cortisonica cronica);**

e che non abbiano risposto a un precedente trattamento con gli altri farmaci della Nota 79 o che non li abbiano tollerati.

La CRF ritiene che la prescrizione del denosumab debba essere riservata ai centri di medicina interna, reumatologia ed endocrinologia individuati dalla Regione Emilia-Romagna e ne vincola l'erogazione esclusivamente alla distribuzione diretta.

La prescrizione dovrà avvenire compilando il registro di monitoraggio AIFA.



Link per gli operatori

- > Carenze dei medicinali
- > Eudravigilance
- > Numero Verde AIFA
- > **Farmaci sottoposti a monitoraggio**
- > Liste di trasparenza
- > Note AIFA
- > Note informative importanti
- > Comunicati Stampa EMA
- > Osservatorio nazionale sperimentazione clinica
- > Rete nazionale farmacovigilanza
- > Segnalazioni reazioni avverse
- > Tracciabilità del farmaco
- > RCP medicinali autorizzati con procedura centralizzata
- > Documento programmatico Medicina Generale - AIFA

Attività

- > Registrazione
- > Sicurezza
- > Ispezioni
- > Negoziazione e rimborsabilità
- > Consumi e spesa farmaceutica e attività HTA
- > Informazione scientifica
- > Sperimentazione e ricerca
- > Rannodi internazionali

Home page Operatore sanitario

In Primo Piano

Trasparenza AIFA
Linea telefonica Trasparenza AIFA
L'Agenzia Italiana del Farmaco attiverà a partire dal 2 dicembre 2013 una linea telefonica per i propri interlocutori completamente dedicata alla trasparenza della propria azione amministrativa. L'operatore, esperto in materia, risponderà alle questioni relative alla qualità, precisione, completezza, correttezza e tempestività delle informazioni pubblicate nella sezione dedicata alla trasparenza presente sul sito istituzionale. La linea telefonica per il cui funzionamento si rimanda alla pagina dedicata, va ad affiancare gli altri strumenti presenti sul Portale istituzionale resi disponibili per i cittadini.
Continua
20/11/2013

Trasparenza AIFA
I dati di AIFA sono "Open"
L'Agenzia Italiana del Farmaco ha implementato sul proprio sito istituzionale, una sezione dedicata al rilascio degli **Open Data**, per facilitare la consultazione, il riutilizzo, la distribuzione e la valorizzazione delle informazioni pubblicate. Il termine "Dati aperti", chiamati con il termine inglese "**Open Data**", fa riferimento ad alcune tipologie di dati liberamente accessibili a tutti, senza restrizioni di copyright, brevetti o altre forme di controllo che ne limitino la riproduzione, anche per fini commerciali.
Continua
18/11/2013
[Vai all'archivio >](#)

Attualità

Determinazione AIFA
Carenza Brevibloc (esmololo cloridrato) - modalità di richiesta d'importazione dall'estero (20/11/2013)
L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili online aggiornamenti relativi al medicinale "Brevibloc (esmololo cloridrato) 10 mg/ml soluzione per infusione", non reperibile sul territorio nazionale per il quale è stata autorizzata l'importazione dall'estero su richiesta dell'azienda.

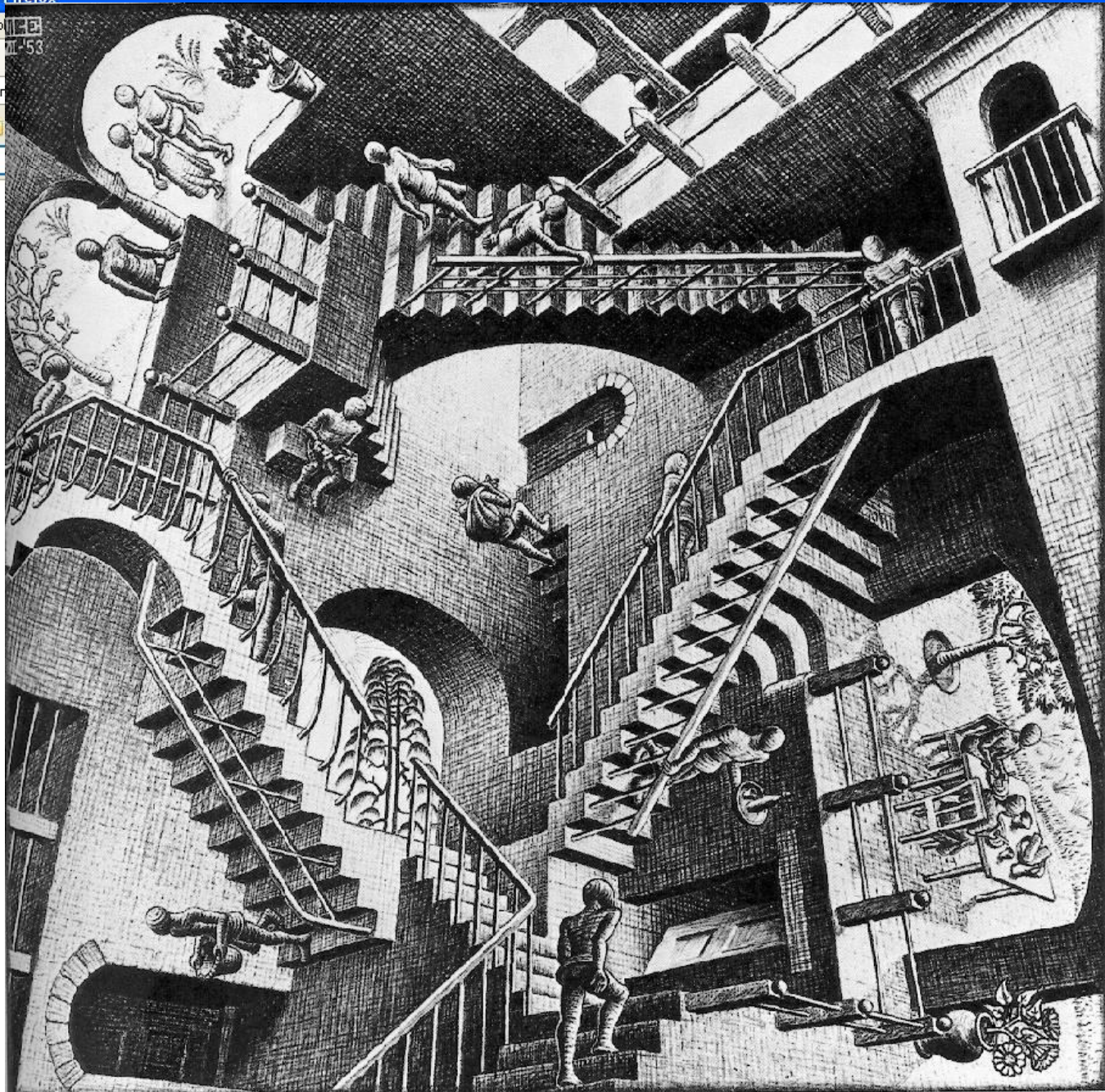
Comunicazione AIFA
Carenza del Test della Tuberculina Tubertest autorizzato all'importazione in Italia in confezionamento francese (20/11/2013)
L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili online aggiornamenti relativi al medicinale "Tubertest", non reperibile sul territorio nazionale per il quale è stata autorizzata l'importazione dall'estero su richiesta dell'azienda.

Segui AIFA



In Evidenza: Nuovi Sistemi Informativi AIFA

- ## NUOVI SISTEMI INFORMATIVI AIFA
- Procedura di registrazione per l'accesso da parte delle AZIENDE
 - Modalità di interazione e ulteriori informazioni
 - AIFA attiva nuove piattaforme web per stampati e variazioni tipo I e II (07/05/2013)
 - AIFA attiva nuova piattaforma web per rinnovi AIC per i medicinali autorizzati con procedura nazionale e di Mutuo Riconoscimento (con IT-RMS e IT-CMS) (20/05/2013)
 - Help Desk (dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 18:00)
 - email: helpdesk@aifa.gov.it
 - tel: 06/5032585
 - fax: 06/59784948





Il portale della Regione Emilia-Romagna



Saluter

il portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna



Cerca nel sito solo nella sezione corrente

home → servizio sanitario regionale: programmazione e organizzazione → aree dell'assistenza → assistenza farmaceutica → registri aifa modulistica temporanea prescrizione farmaci → modulistica prolia

Saluter oggi | Servizi ai cittadini | Area istituzionale e operatori

Modulistica Prolia

- ▼ [Prolia Registrazione \(pdf, 89.7 kB\)](#)
- ▼ [Prolia Diagnosi \(pdf, 90.9 kB\)](#)
- ▼ [Prolia Dispensazione \(pdf, 81.2 kB\)](#)
- ▼ [Prolia Fine trattamento \(pdf, 65.1 kB\)](#)
- ▼ [Prolia Modulo ministeriale \(pdf, 71.2 kB\)](#)
- ▼ [Prolia Piano terapeutico \(pdf, 92.3 kB\)](#)
- ▼ [Prolia rivalutazione \(pdf, 70.7 kB\)](#)

Spedisci Stampa

- Il Servizio sanitario regionale
- Assessorato politiche per la salute: il governo
- Il logo del SSR
- Il Piano sociale e sanitario: la programmazione
- Rapporti annuali SSR
- Il finanziamento
- Autorizzazione e accreditamento
- Ricerca e innovazione
- Edilizia sanitaria e sociosanitaria
- I Livelli Essenziali di Assistenza: servizi garantiti
- Aree dell'assistenza
 - Sanità pubblica
 - Assistenza ospedaliera
 - Assistenza farmaceutica
 - Il Prontuario terapeutico regionale, i Prontuari terapeutici di Area vasta
 - Prontuari terapeutici di Area vasta
 - Centri autorizzati al rilascio del Piano terapeutico
 - Le note Aifa e i Piani terapeutici
 - Le Unità farmaci antitumorali in rete



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



Grazie per
l'attenzione



Unità Operativa e Cattedra di
Endocrinologia

Direttore Prof.ssa Manuela Simoni

Personale Medico

Dr.ssa K Cioni
Dr. ARM Granata
Dr. V Rochira
Dr. M Bondi
D.ssa L. Zirilli
D.ssa C. Diazzi

Medici in formazione

Dr.ssa E Taliani
Dr.ssa G Brigante
Dr. D Santi
Dr.ssa E Kara
Dr.ssa S Belli
D.ssa A. Ansaloni
D.ssa S. Vezzani
D.ssa F. Linari
D.ssa G. Spaggiari
D.Ssa E. Magnani
D.ssa ML Monzani

Laboratorio

Dr.ssa E. Pignatti
Dr. F. Potì
Dr. L. Casarini
D.ssa M. Galletti
Dr.ssa S. Costa
Dr.ssa V. Bergonzini

Infermiere Day Hospital

Graziella Martinelli
Simonetta Tosatti

Segreteria Universitaria

Sandra Pederzini

Segreterie Ospedaliere

Clorinda Ricchi

