



## Biphosphonates à long terme et ostéoporose, quand suspendre?

Fatna Louali et Tien Hy Bui

UMF Les Eskers d'Amos

30 mai 2014

# Introduction

---

- ▶ L'ostéoporose est une maladie caractérisée par
  - ▶ faible masse osseuse
  - ▶ détérioration de l'architecture du tissu osseux
- ▶ Entraînant une fragilité osseuse et des risques de fractures (hanche, colonne vertébrale, poignet, ...)
- ▶ Problème majeur de santé publique, après 50 ans, sont atteints d'ostéoporose:
  - ▶ femme: 1 sur 4
  - ▶ homme: 1 sur 8



# Critères de diagnostic

- ▶ Basé sur la densité minérale osseuse (DMO) (le score T du col fémoral)
- ▶ Définition de l'OMS (FRAX) vs CAROC

Risque fracturaire sur 10 ans chez les femmes : score T du col fémoral (CAROC\*)

Âge (ans)	Risque faible < 10 %	Risque modéré 10 % - 20 %	Risque élevé > 20 %
50	> -2,5	-2,5 à -3,8	< -3,8
55	> -2,5	-2,5 à -3,8	< -3,8
60	> -2,3	-2,3 à -3,7	< -3,7
65	> -1,9	-1,9 à -3,5	< -3,5
70	> -1,7	-1,7 à -3,2	< -3,2
75	> -1,2	-1,2 à -2,9	< -2,9
80	> -0,5	-0,5 à -2,6	< -2,6
85	> 0,1	0,1 à -2,2	< -2,2

Risque fracturaire sur 10 ans chez les hommes : score T du col fémoral (CAROC\*)

Âge (ans)	Risque faible < 10 %	Risque modéré 10 % - 20 %	Risque élevé > 20 %
50	> -2,5	-2,5 à -3,9	< -3,9
55	> -2,5	-2,5 à -3,9	< -3,9
60	> -2,5	-2,5 à -3,7	< -3,7
65	> -2,4	-2,4 à -3,7	< -3,7
70	> -2,3	-2,3 à -3,7	< -3,7
75	> -2,3	-2,3 à -3,8	< -3,8
80	> -2,1	-2,1 à -3,8	< -3,8
85	> -2,0	-2,0 à -3,8	< -3,8

\* CAROC : Association canadienne des radiologistes et Ostéoporose Canada

[http://www.omniratique.net/images/flippingbook/pdf/7\\_osteoporose.pdf](http://www.omniratique.net/images/flippingbook/pdf/7_osteoporose.pdf)

# Impact

---

- ▶ **Mortalité et morbidité:**
  - ▶ fracture
  - ▶ douleur chronique
  - ▶ invalidité
  - ▶ décès
- ▶ **Financier: 16,9 milliard \$US aux États-Unis (2005):**
  - ▶ traitement
  - ▶ hospitalisation
  - ▶ soins à long terme



# Biphosphonates

---

- ▶ La pierre angulaire du traitement de l'ostéoporose depuis les années '60
- ▶ Les molécules:
  - ▶ Alendronate : Fosamax (po)
  - ▶ Risedronate : Actonel (po)
  - ▶ Ibandronate : Boniva (po ou iv)
  - ▶ Acide zolédronique : Reclast, Aclasta ou Zometa (iv)



# Biphosphonates

---

- ▶ Efficacité démontrée chez les femmes ménopausées et chez les hommes ostéoporotiques:
  - ▶ prévention de la perte osseuse
  - ▶ réduction des fractures
- ▶ Réduction du risque de fracture:
  - ▶ vertébrale de 40 à 70%
  - ▶ hanche de 40-50%
- ▶ Aucune étude n'a démontré la supériorité d'un biphosphonate sur un autre



# Biphosphonates

---

- ▶ Risques rapportés dans la prise de biphosphonates, même à doses thérapeutiques (po et iv), incluant:
  - ▶ fracture fémorale atypique
  - ▶ ostéonécrose de la mâchoire
- ▶ Aucun lien de causalité n'a été démontré jusqu'à présent
- ▶ Objectif du travail: déterminer la pertinence de suspendre le traitement avec les biphosphonates chez les patients ostéoporotiques et de déterminer le moment approprié de le faire



# Méthodologie

---

- ▶ Revue de littérature sur Pubmed et dans les références croisées
- ▶ Mots-clés utilisés:
  - ▶ biphosphonates
  - ▶ osteoporosis
  - ▶ atypical fracture
  - ▶ holiday
- ▶ Critères d'inclusion:
  - ▶ parution dans les dix dernières années
  - ▶ langue anglais ou français
  - ▶ articles disponibles





# Articles retenus

---

1. FDA, "Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee", Septembre 2011
  2. Salari, P. et al., "Long Term Bisphosphonate Use in Osteoporotic Patients; A Step Forward, Two Steps Back", Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012, Vol 15, No 2, pp. 305-317
  3. Watts, N. B. et al., "Long Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, April 2010, Vol 95, No 4, pp. 1555-1565
  4. Khosla, S. et al., "Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, July 2012, Vol 97, No 7, pp. 2272-2282
  5. Ro, C. et al., "Bisphosphonate Drug Holiday: Choosing Appropriate Candidates", Current Osteoporosis Report, March 2013, Vol 11, No 1, pp. 45-51
  6. McClung, M. et al., "Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday", American Journal of Medicine, January 2013, Vol 126, No 1, pp. 13-20
- 



# FDA 2011

---

- ▶ Comité de pharmacovigilance pour discuter les données disponibles concernant l'utilisation à long-terme de biphosphonates
- ▶ Très efficaces à réduire le risque de fractures ostéoporotiques
- ▶ Effet protecteur se poursuivant de 3 à 5 ans après l'arrêt de traitement
- ▶ Pas de données disponibles pour la prise de décision éclairée quant à l'initiation ou à la durée d'une vacance thérapeutique
- ▶ La somme des trouvailles semble suggérer que le traitement peut être discontinué de façon sécuritaire pour un certain temps
- ▶ Plus de données sont nécessaires pour quantifier la durée de cette vacance thérapeutique et si un monitoring est judicieux

## Salari, P. et al. 2012

---

- ▶ Revue de littérature
- ▶ Bénéfices démontrés à court terme mais demeurent incertains à long terme
- ▶ Effet résiduel persiste pendant plusieurs années suite à l'arrêt de traitement (complications vs prévention de fracture de fragilisation)
- ▶ Suggestion de procéder à une évaluation des risques/bénéfices et de la durée du traitement



## Watts, N. B. et al. 2012

---

- ▶ Revue de littérature
  - ▶ Vacances thérapeutiques après 5 à 10 ans de traitement
  - ▶ Durée du traitement et des vacances thérapeutiques basée sur les risques de fractures et de la molécule utilisée
  - ▶ Patients à haut risque: vacance thérapeutique envisagée après 10 ans de traitement, pour une durée de 1 à 2 ans au plus
    - ▶ Durant cette période, traitement non-biphosphonate à considérer
  - ▶ Patients à bas risque: vacance thérapeutique après 5 ans de traitement aussi longtemps que:
    - ▶ DMO stable
- 
- ▶ ▶ pas de fracture

## Khosla, S. et al. 2012

---

- ▶ Prise de position basée sur opinions d'experts et revue de littérature ciblée
- ▶ Réduction du risque de fractures de fragilisation
- ▶ Effet protecteur qui se poursuit de 3 à 5 ans après l'arrêt de traitement
- ▶ Plusieurs cas de fracture atypique rapportés
- ▶ Après 5 ans de traitement:
  - ▶ patients ayant diminué leur risque de fracture: vacance thérapeutique à considérer
  - ▶ patients à haut risque: vacance moins intéressante (effets secondaires > bénéfiques)

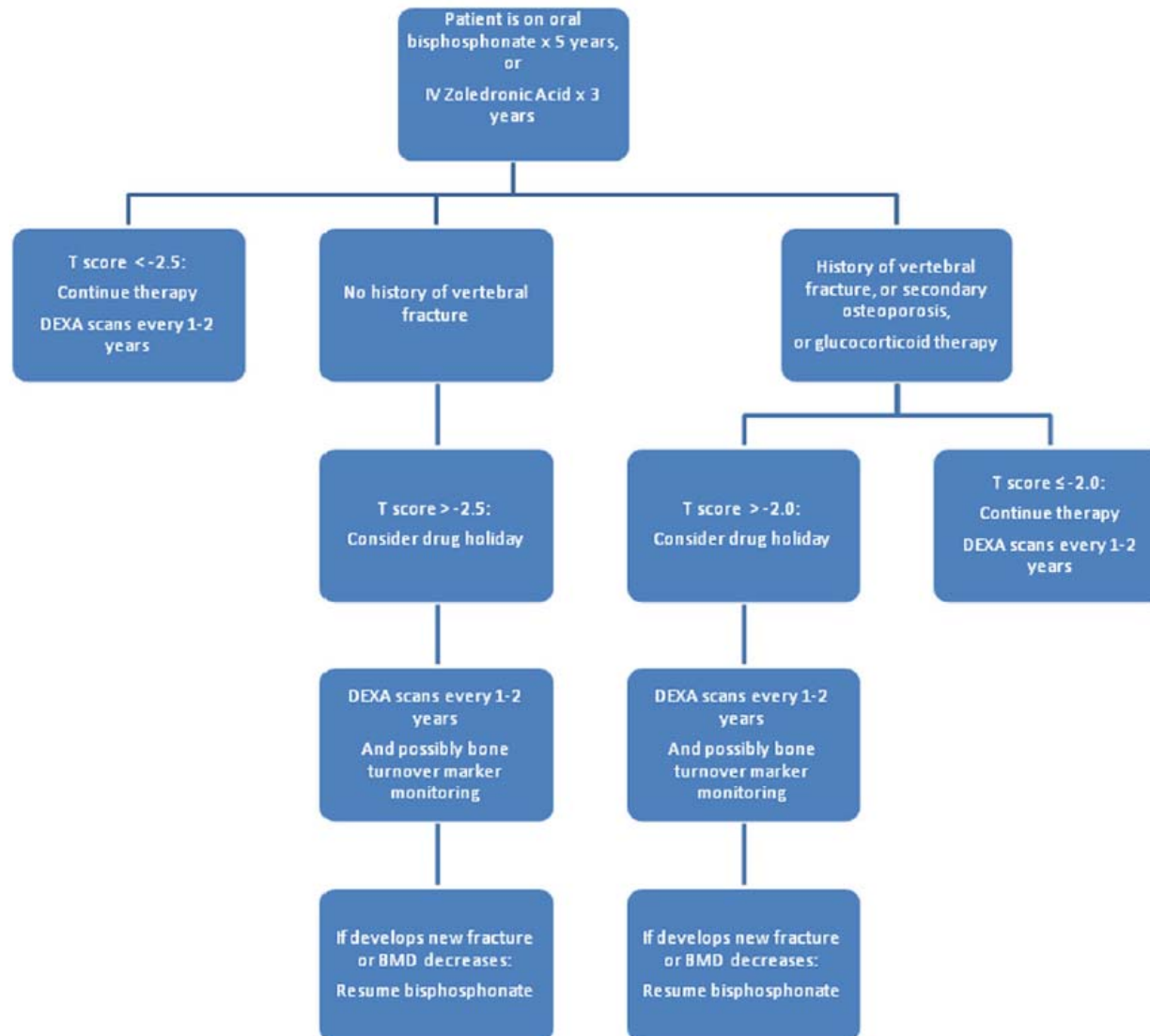


## Ro, C. et al. 2013

---

- ▶ Revue de littérature
  - ▶ Réduction du risque de fractures de fragilisation
  - ▶ Effet protecteur se poursuivant de 3 à 5 ans après l'arrêt
  - ▶ Pas de recommandation claire sur la durée de traitement ni sur les vacances thérapeutiques
  - ▶ Discussion claire entre médecin et patient sur les bénéfices et risques à toutes les étapes du traitement
  - ▶ Durée de traitement individualisée et basée sur facteurs de risques, résultats de la DMO et potentiellement sur les marqueurs de remodelage
  - ▶ Identification des candidats à une vacance thérapeutique et leur monitoring
-

# Algorithme décisionnel (Ro, C. et al. 2013)



## McClung, M. et al. 2013

---

- ▶ Revue de littérature
- ▶ Traitement de première ligne
- ▶ Réduction du risque de fracture
- ▶ Effet anti-résorptif et protection anti-fracturaire persistent après l'arrêt du traitement pour une durée indéterminée
- ▶ Glucocorticoïde et IPP sont des facteurs de risque probables de fracture atypique
- ▶ Recommandations résumées dans tableau suivant





# Recommendations (McClung, M. et al. 2013)

---

Patient Category	Recommendation	Comment
High-risk: T-score still $\leq -2.5$ at the hip, previous fracture of the hip or spine or ongoing high-dose glucocorticoid therapy.	Drug holiday not justified.	Re-assess the need for therapy at regular intervals.
Moderate risk: Hip bone mineral density value is now $> -2.5$ (T-score), and no prior hip or spine fracture.	Consider drug holiday after 3-5 years of alendronate, risedronate, or zoledronic acid therapy. No information about ibandronate and drug holidays.	These patients should not be forced to take a drug holiday—decision should be an individual, informed choice with discussion of the potential benefits and risks.
Low risk: Did not meet current treatment criteria at the time of treatment initiation.	Discontinue therapy	Re-start when indications for therapy are met.

---



# Discussion

---

- ▶ **Le consensus:**
  - ▶ Effet protecteur des biphosphonates l'emporte largement sur les effets indésirables
  - ▶ Effet biologique persiste plusieurs années après l'arrêt de traitement
  - ▶ Les patients à haut risque ne devraient pas arrêter le traitement
  - ▶ Les patients à faible risque peuvent considérer une vacance thérapeutique
    - ▶ La durée est basée sur la ré-évaluation du risque en tenant compte de la DMO et des marqueurs biologiques potentiels
- ▶ **L'arrêt de traitement après 3 à 5 ans provient des données disponibles des études antérieures**
  - ▶ Des extensions sont présentement en cours permettant d'avoir des données plus précises
- ▶ **Des recommandations officielles avec guide de pratique seront éventuellement formulés**



# Conclusion

---

- ▶ Évaluation des facteurs de risque en tenant compte de la DMO et des biomarqueurs potentiels
- ▶ Discussion éclairée entre médecin et patient sur les risques et bénéfices à chaque étape du traitement
- ▶ Proposer un algorithme individualisé au patient



# Questions?

---



Merci!

---

