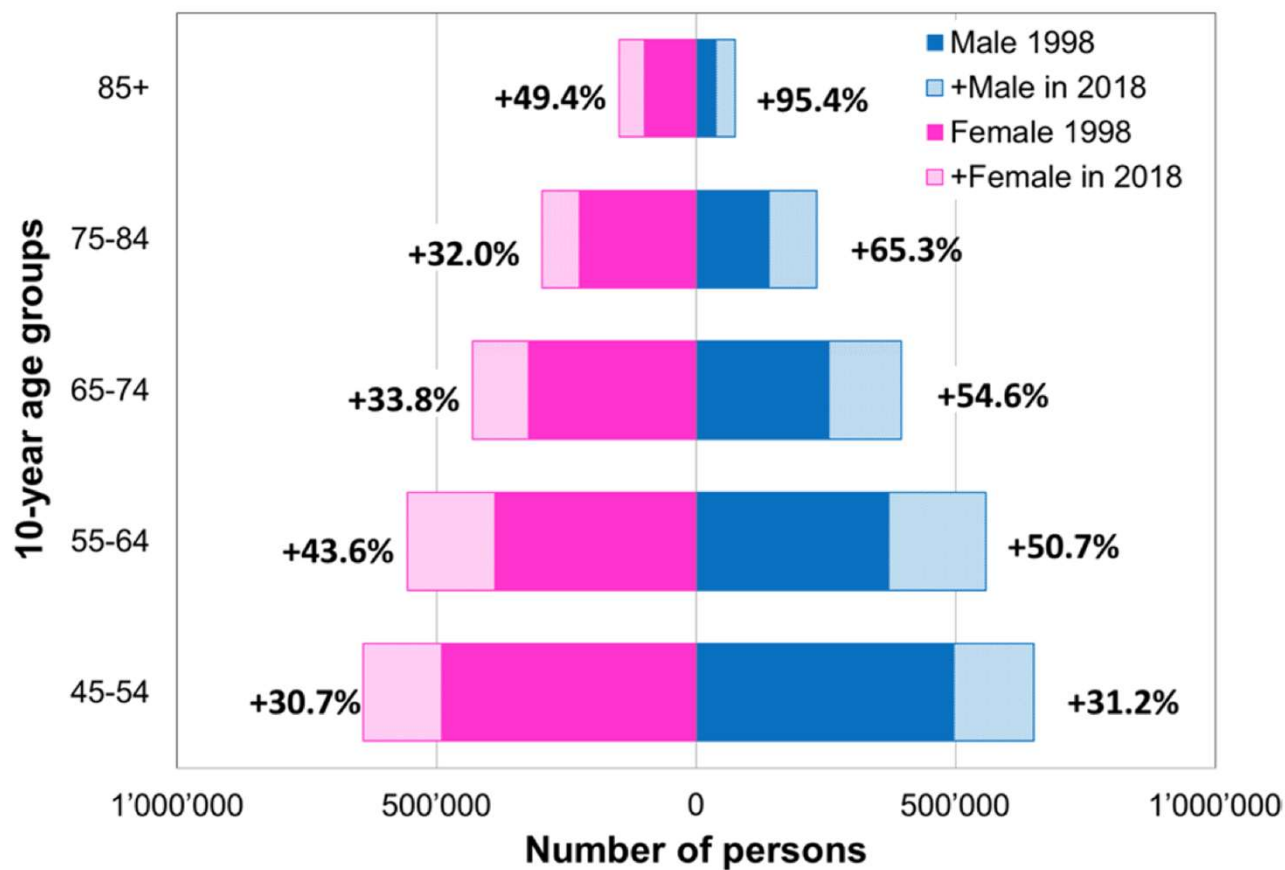


Mise au point sur les traitements de l'ostéoporose

Société neuchâteloise de médecine
La Chaux-de-Fonds
22 février 2024

Olivier Lamy
Service de Médecine Interne et Centre des maladies osseuses, CHUV, Lausanne

Switzerland : 1998 - 2018



BURDEN OF DISEASE

82,000

NEW FRAGILITY FRACTURES IN 2019



226

FRACTURES
PER DAY



9.4

FRACTURES
PER HOUR

CHANGE IN COST PER INDIVIDUAL

€402.8

2019

€190.2

2010

+112%

**€3.4
BILLION**

SPENT IN 2019



€746

MILLION

LONG-TERM
DISABILITY COSTS



€2.62

BILLION

DIRECT COST OF
INCIDENT FRACTURES



€60

MILLION

PHARMACOLOGICAL
INTERVENTION

HUGE COST BURDEN FOR OSTEOPOROSIS-RELATED HEALTHCARE

BURDEN OF DISEASE

82,000

NEW FRAGILITY FRACTURES IN 2019



226

FRACTURES
PER DAY



9.4

FRACTURES
PER HOUR

CHANGE IN COST PER INDIVIDUAL

€402.8

2019

€190.2

2010

+112%

**€3.4
BILLION**

SPENT IN 2019



€746

MILLION

LONG-TERM
DISABILITY COSTS



€2.62

BILLION

DIRECT COST OF
INCIDENT FRACTURES



€60

MILLION

PHARMACOLOGICAL
INTERVENTION

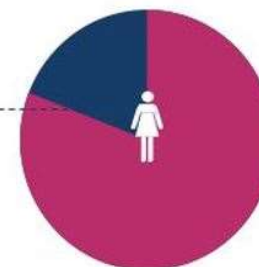
HUGE COST BURDEN FOR OSTEOPOROSIS-RELATED HEALTHCARE

143,000

WOMEN TREATED
FOR OSTEOPOROSIS

684,000

WOMEN REMAIN
UNTREATED
FOR OSTEOPOROSIS



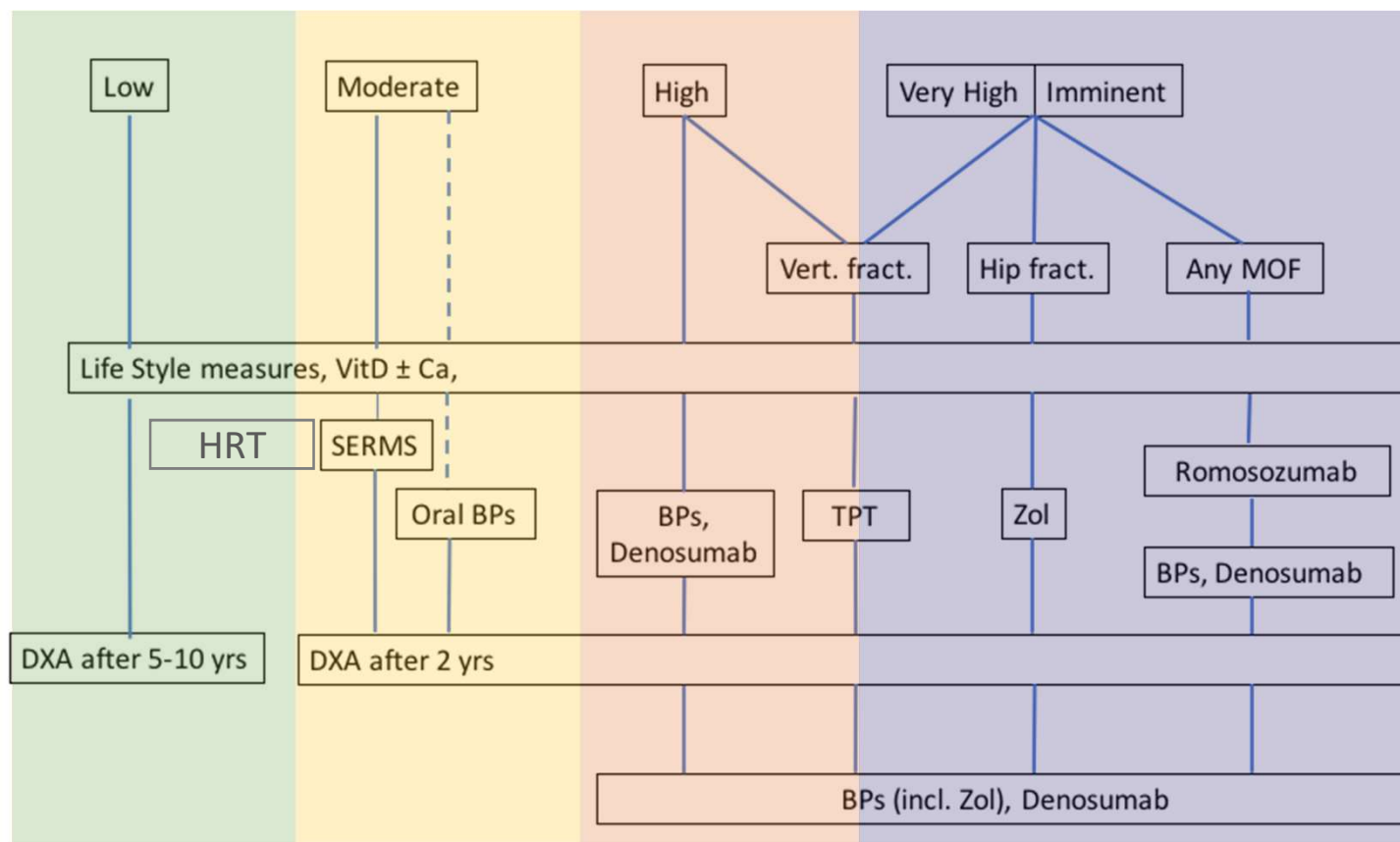
827,000

WOMEN ELIGIBLE FOR
OSTEOPOROSIS
TREATMENT

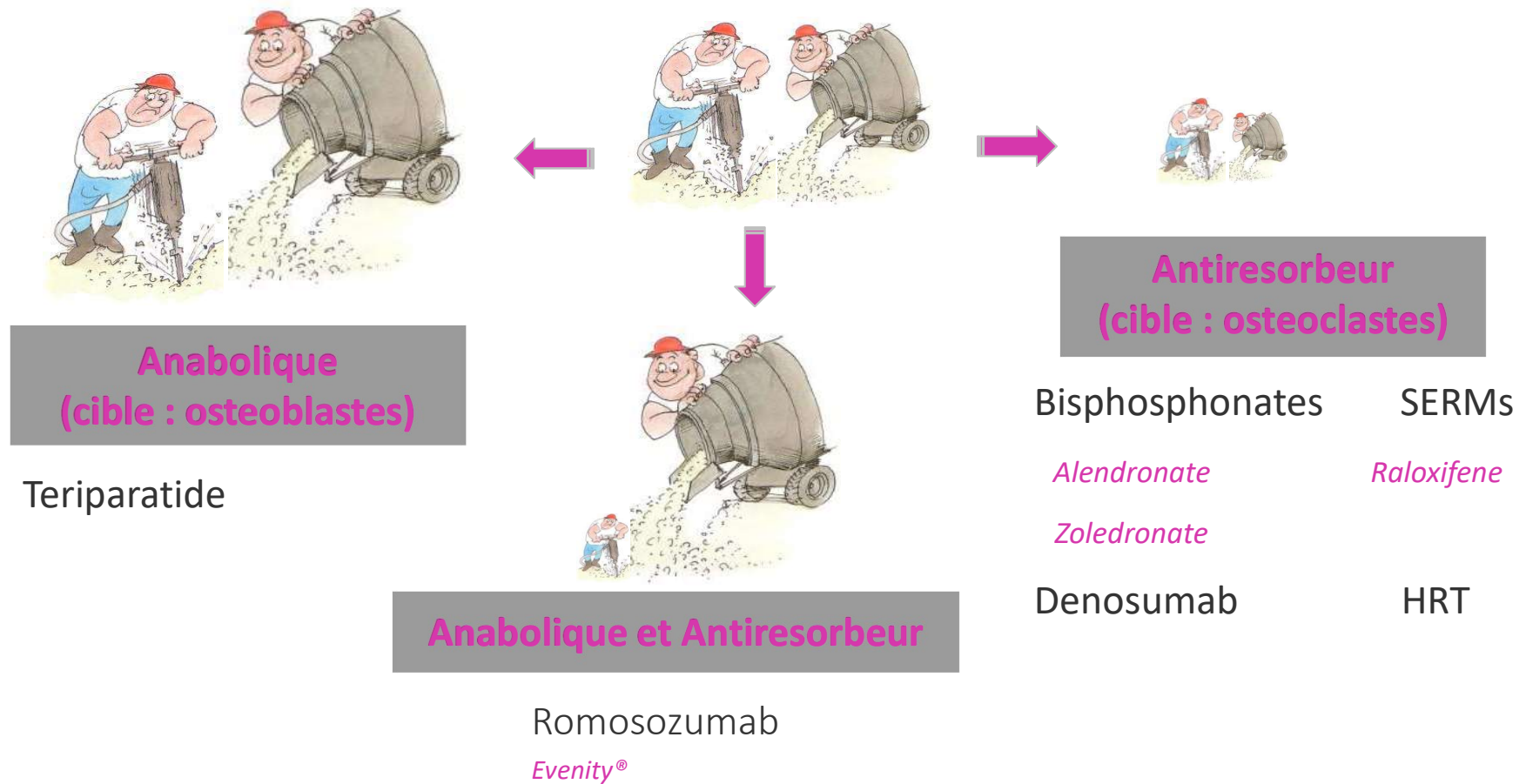
83%

TREATMENT GAP

Séquence de traitement selon la sévérité (risque fracturaire)



Les traitements de l'ostéoporose



EDITORIAL

Annals of Internal Medicine

Osteoporosis Treatment: Not Easy

Treatment should start with anabolic agents

because previous treatment with bisphosphonates or denosumab will prevent the anabolic response of newer medications. Fewer fractures are seen when the initial treatment is an anabolic agent.

Denosumab discontinuation is too complicate to manage.

Hormonal treatment replacement is insufficiently prescribed.

Current treatment paradigm

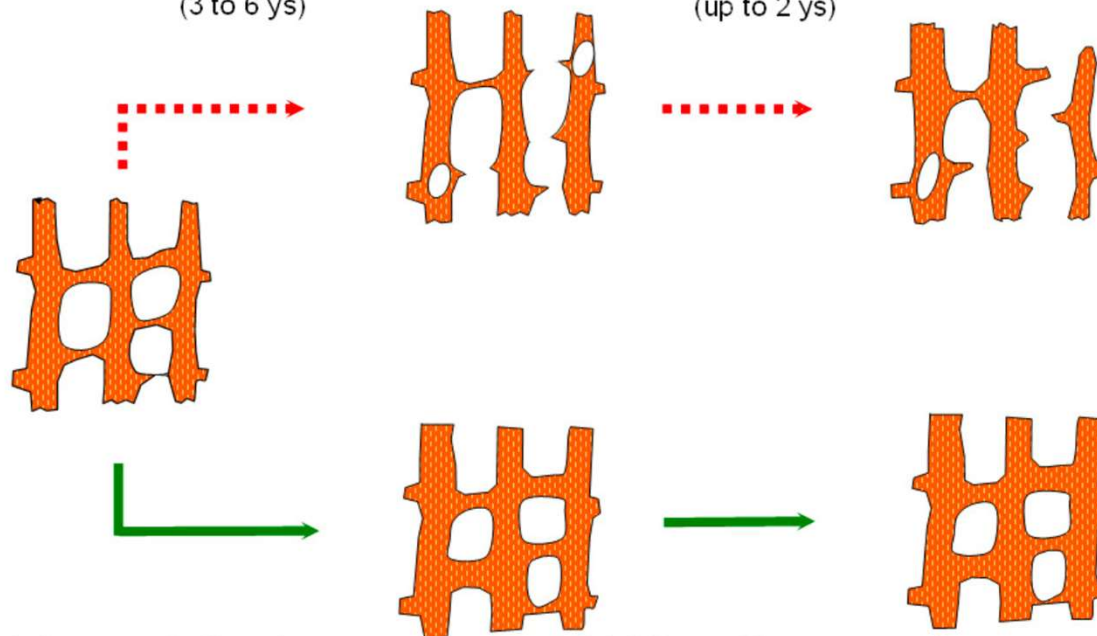
1. Inhibitors of bone resorption:

Slow down the loss of
bone mass and
microarchitecture
(3 to 6 ys)

2. Bone anabolic substances:

Lost microarchitecture cannot
be recovered even if
bone mass increases
(up to 2 ys)

Beginning
osteoporosis



1. Bone anabolic substances:

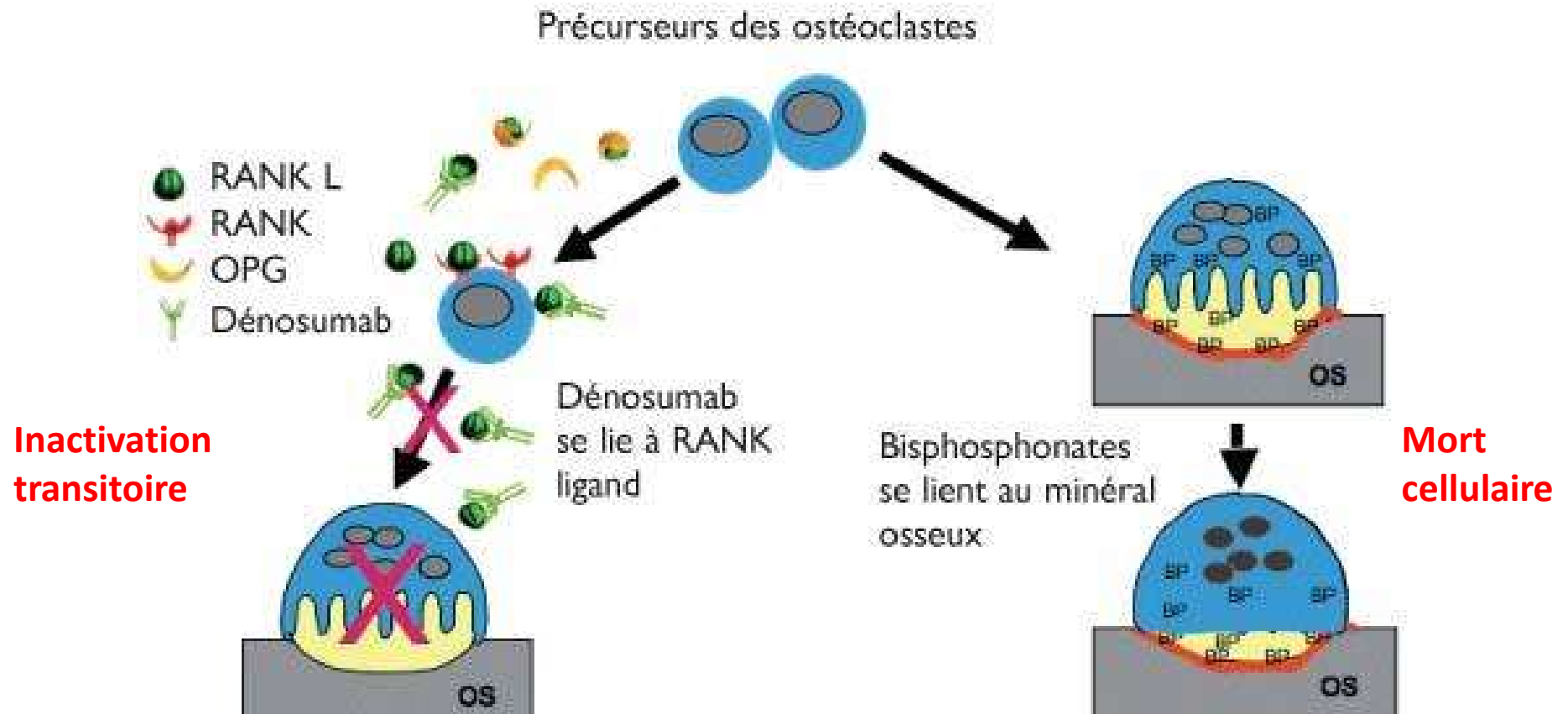
Maximize bone mass and
secure microarchitecture
(e.g. 1 y)

2. Inhibitors of bone resorption:

Restored bone mass and
microarchitecture are preserved
(up to 6 ys or even longer?)

Future treatment paradigm

Bisphosphonates – Denosumab: mécanisme d'action



Bisphosphonates

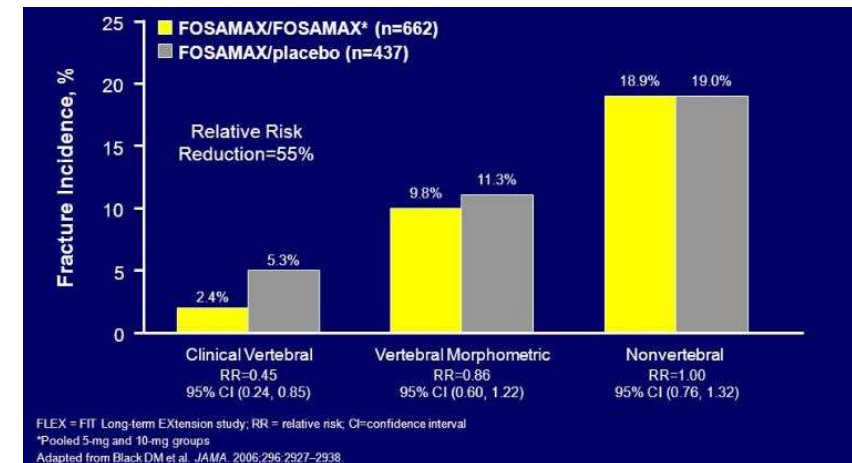
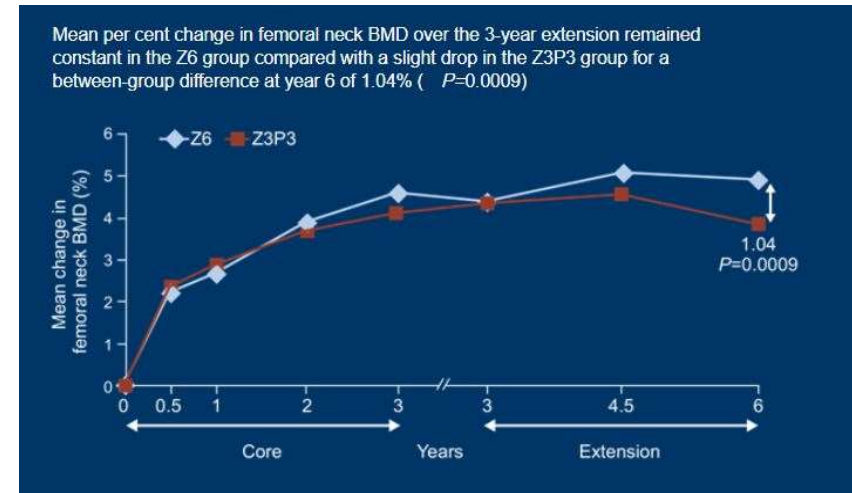
Effet plateau après 3 à 5 ans
(sous-optimal si densité très basse)

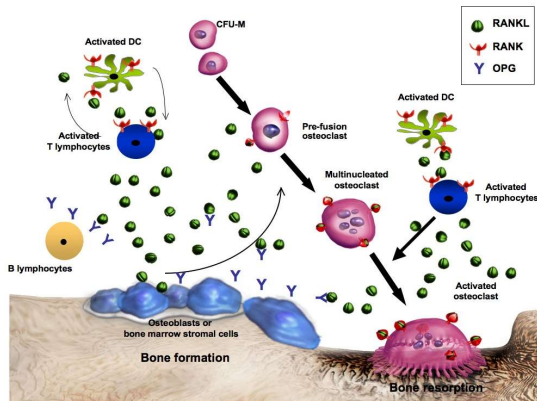
Effet antifracturaire persistant après l'arrêt
(**Zoledronate** et **Alendronate** >> RIS ou IBN)

Il n'est jamais faux de débiter avec
un bisphosphonate

*Sauf pour Fx vertébrales : risque =1%/an

Black D. JAMA 2006. Black D. J Bone Miner Res 2012





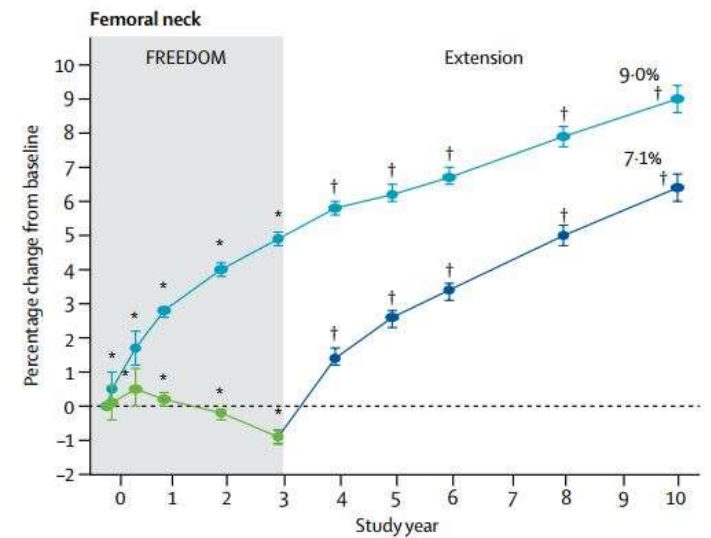
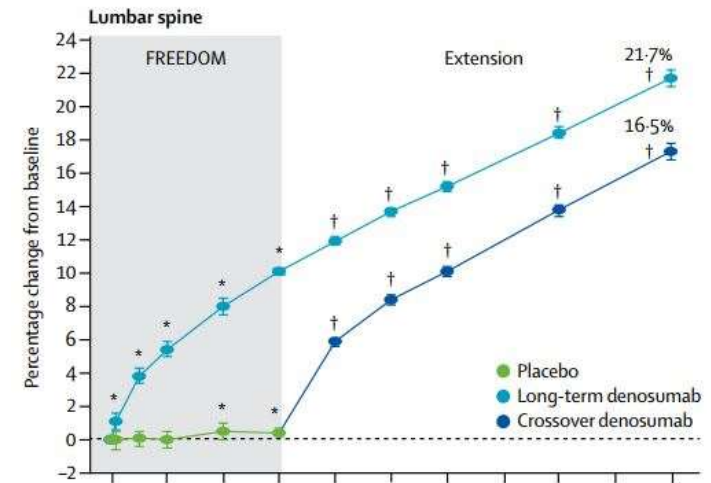
Denosumab

Effet continu au fil des années
(treat to target)

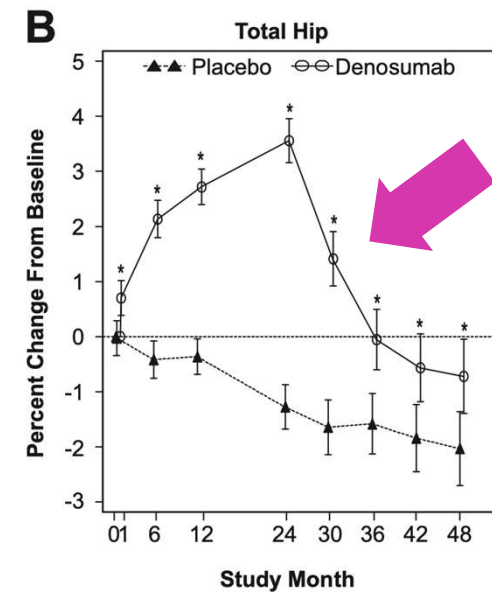
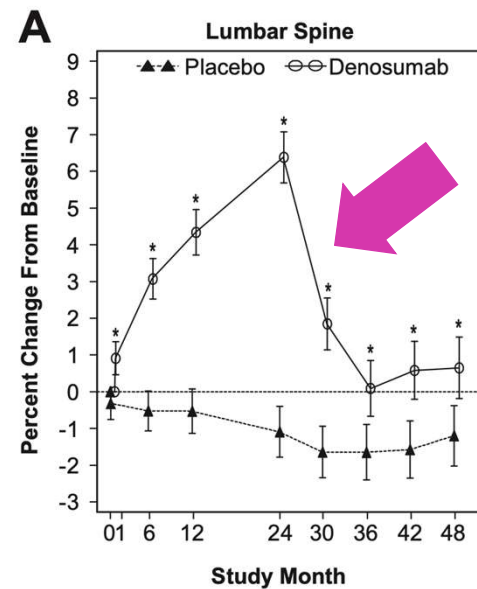
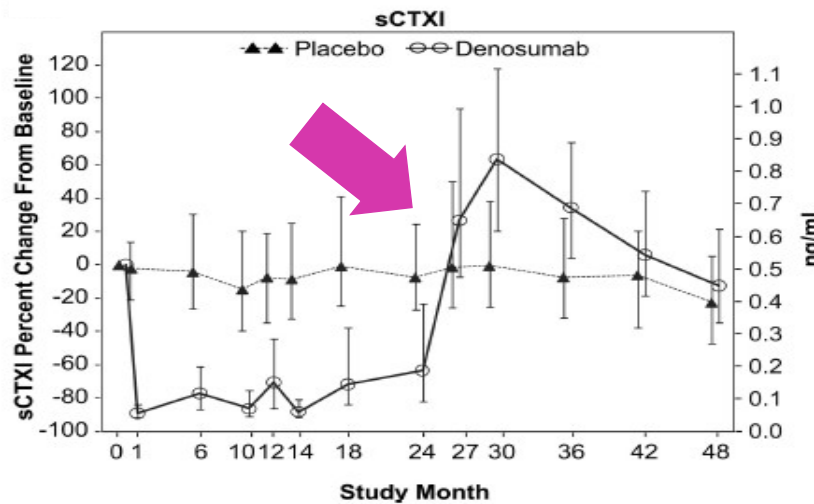
Bien toléré

Facile à utiliser

Bone HG. Lancet Diabetes Endocrinol 2017



Effet rebond à l'arrêt du Denosumab



Augmentation du risque de fractures vertébrales
Hypercalcémie
La sévérité du rebond est-elle prédictible

Bone HG. J Clin Endocrin Metab 2011. Aubry-Rozier B. Osteoporos Int 2016. Lamy O. J Clin Endocrin Metab 2016

Arrêt du Denosumab: le concept lausannois.

Un puissant bisphosphonate et suivre les marqueurs

Table 3 Proposals for follow-up after switching from denosumab to alendronate

1. T0. Initiate ALN 70 mg/week 5 to 6 months after the last denosumab and perform a DXA
2. T2 – T4 – T6 – T9 – T12. Measure CTX
 - Goal < upper limit of the premenopausal normal range
 - 2a. if yes, continue with ALN
 - 2b. if no, switch to ZOL (see Table 4)
3. T12. Perform a DXA
 - Goal DXA T12- T0 ≤ LSN
 - 3a. if yes, continue with ALN
 - 3b. if no, switch to ZOL (see Table 4)
4. T12 – T18. Measure CTX
 - Goal < upper limit of the premenopausal normal range
 - 4a. if yes, continue with ALN
 - 4b. if no, switch to ZOL (see Table 4)
5. T24. Measure CTX and perform a DXA

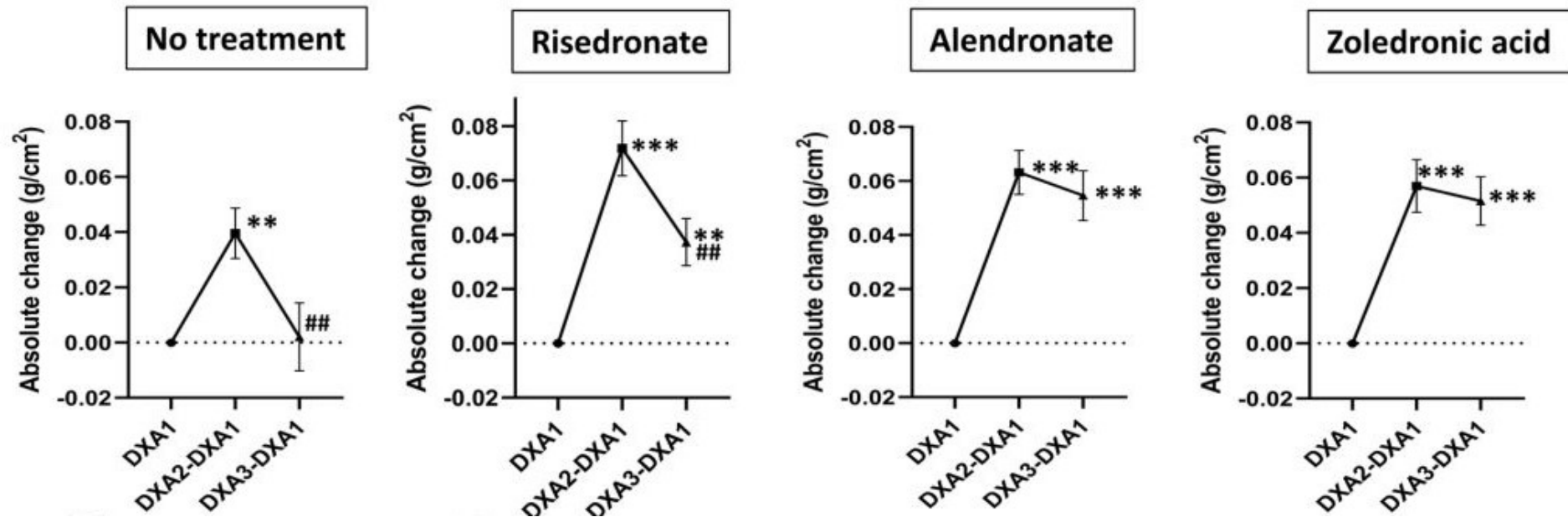
ALN, alendronate; LSN, least significant change; T, time in months; ZOL, zoledronate

Table 4 Proposals for follow-up after switching from denosumab to zoledronate

1. T0. 6 months after the last denosumab, perform a DXA and measure CTX
 - Goal: significant CTX activity
 - 1a. if yes, initiate ZOL
 - 1b. if no, measure CTX once a month until the goal
2. T3 – T6 – T9 – T12 after ZOL infusion. Measure CTX
 - Goal < upper limit of the premenopausal normal range
 - 2a. if yes, continue the follow-up
 - 2b. if no, give a new ZOL infusion
3. T12. Perform a DXA
 - Goal DXA T12- T0 ≤ LSN
 - 3a. if yes, continue the follow-up
 - 3b. if no, give a new ZOL infusion
4. T12 – T18. Measure CTX
 - Goal < upper limit of the premenopausal normal range
 - 4a. if yes, continue the follow-up
 - 4b. if no, give a new ZOL infusion
5. T24. Measure CTX and perform a DXA

Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study

Densité osseuse lombaire



Fractures vertébrales après l'arrêt du Denosumab

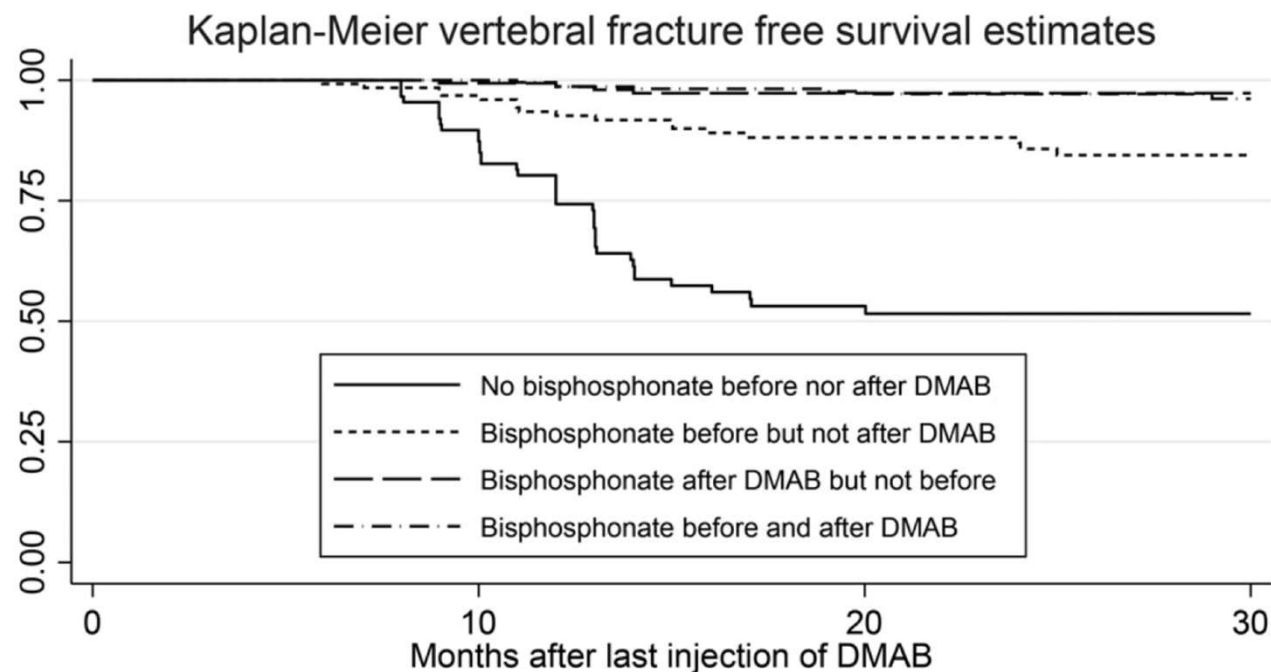
Swiss denosumab study

797 femmes

82 femmes (**10.3%**)

215 FxV,
moyenne 2.6 FxV

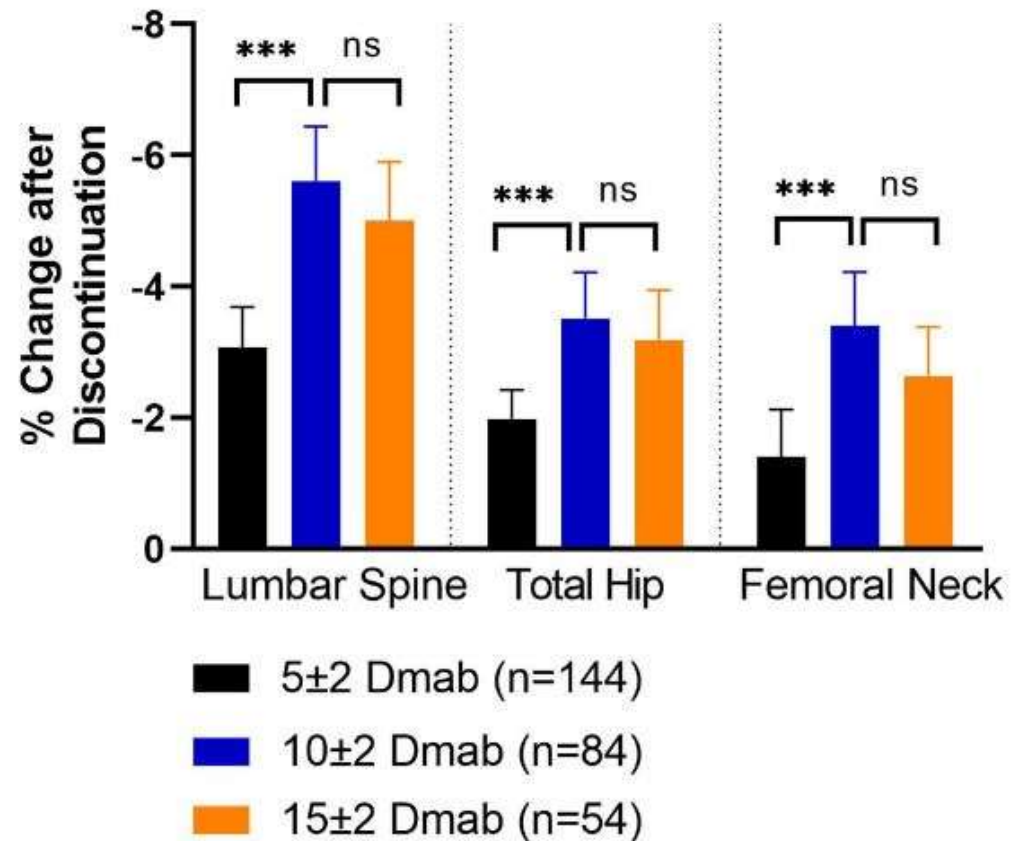
Mediane: 12 mois



Burckhardt P. J Bone Miner Res 2021

Effects of zoledronate on bone mineral density and bone turnover after long-term denosumab therapy: Observations in a real-world setting

Une dose de zoledronate
après l'arrêt du Denosumab



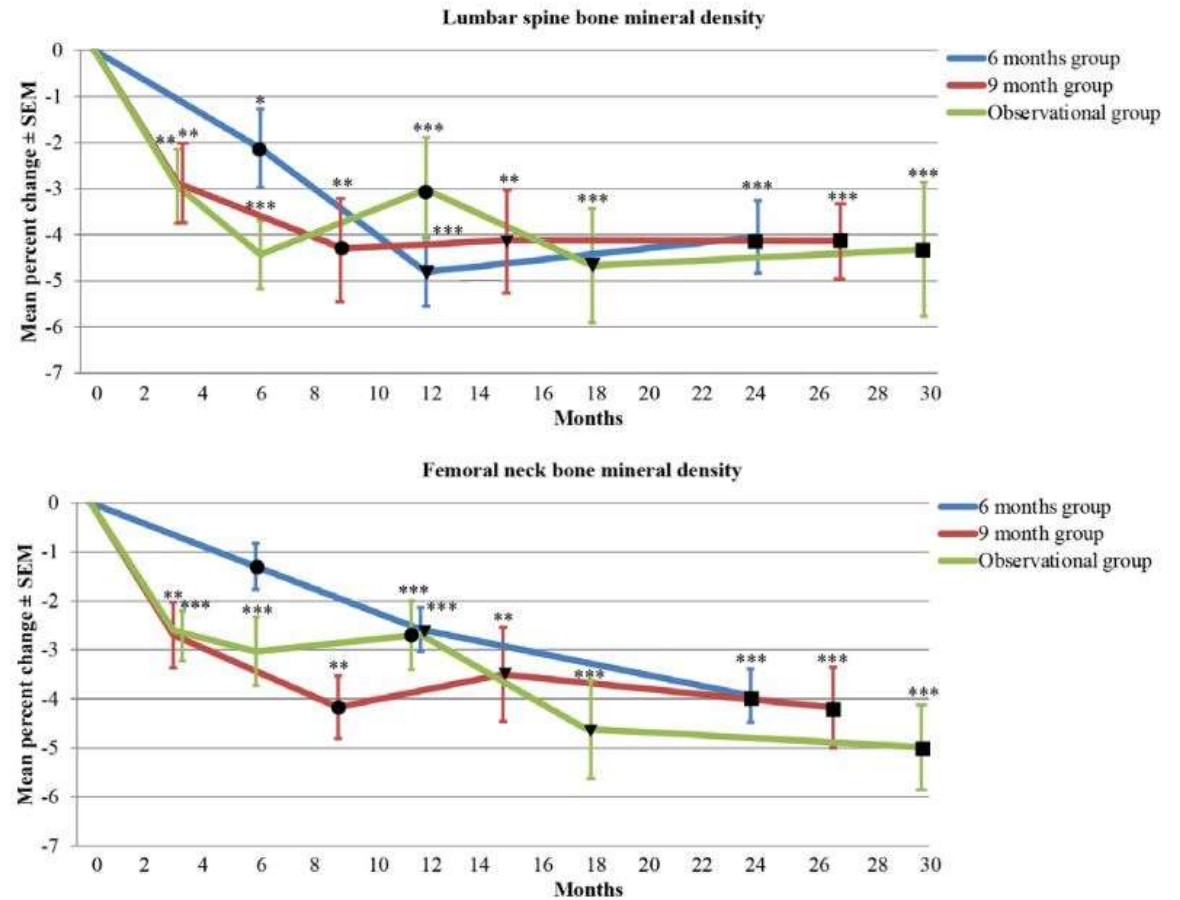
Treatment With Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study

Zoledronate 1^{ère} perfusion :

- 6 mois après dernier Denosumab
- 9 mois après
- selon les CTX

Zoledronate 2^{ème} perfusion :

- CTX > 2 x limite sup norme



Solling AS. J Bone Miner Res 2021

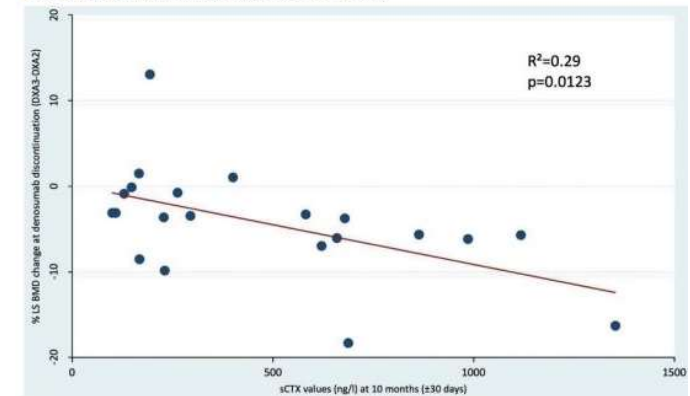
Maintenance of bone resorption markers in the low premenopausal range during the year following denosumab discontinuation is associated to bone density preservation. The ReoLaus study

Giovanni Liebich^a, Olivier Lamy^{b,c}, Bérengère Aubry-Rozier^b, Elena Gonzalez-Rodriguez^{b,*} Bone 2023

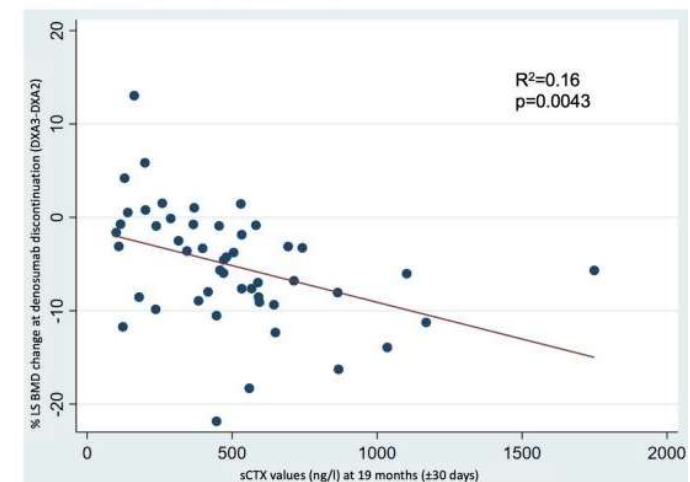
	Losers n=41 (min, max)	Stable n=22 (min, max)	p-value
Age at denosumab initiation (years)	61.6 ± 8.2 (40, 81)	69.0 ± 8.7 (55, 85)	0.003
BMI at denosumab initiation (kg/m ²)	23.2 ± 3.1 (16.5, 30.2)	24.5 ± 3.9 (18.7, 35.6)	0.21
BP before denosumab initiation	6 (14.6%)	6 (27.3%)	0.22
Number of denosumab injections	8.5 ± 2.6 (3, 14)	6.8 ± 2.4 (2, 10)	0.014
T-score values at LS (SD)			
DXA 1	-3.03 ± 0.98 (-4.7, -0.5)	-2.08 ± 1.10 (-3.8, -0.4)	0.002
DXA 2	-2.07 ± 1.14 (-4.0, -2.0)	-1.32 ± 1.14 (-2.9, -1.4)	0.017
DXA 3	-2.61 ± 1.13 (-4.5, -1.7)	-1.26 ± 1.20 (-3.0, -1.5)	< 0.001
% BMD change (DXA3-DXA2)			
LS	-8.1 ± 4.3 (-21.8, -3.1)	0.8 ± 3.4 (-2.8, 13.0)	
TH	-4.2 ± 4.0 (-17.3, -2.6)	-0.1 ± 3.5 (-5.8, 7.4)	< 0.001
FN	-3.6 ± 5.7 (-27.3, -8.7)	-1.6 ± 3.8 (-9.0, 4.8)	0.10
sCTX (ng/l)			
before denosumab initiation	615 ± 159 (291, 987)	446 ± 269 (16, 1060)	0.037
during denosumab treatment	41 ± 21 (10, 120)	78 ± 89 (17, 412)	0.13
7 months (±30d) after last denosumab	290 ± 280 (44, 1031)	264 ± 170 (50, 701)	0.72
10 months (±30d) after last denosumab	590 ± 372 (100, 1352)	221 ± 101 (129, 401)	0.007
19 months (±30d) after last denosumab	598 ± 324 (109, 1749)	293 ± 157 (100, 582)	< 0.001

Norme femmes premenopausées CTX < 573

a) Correlation between serum crosslaps (sCTX) values (ng/l) 10 months (±30 days) after last denosumab, and % LS BMD change after denosumab discontinuation (DXA3-DXA2)



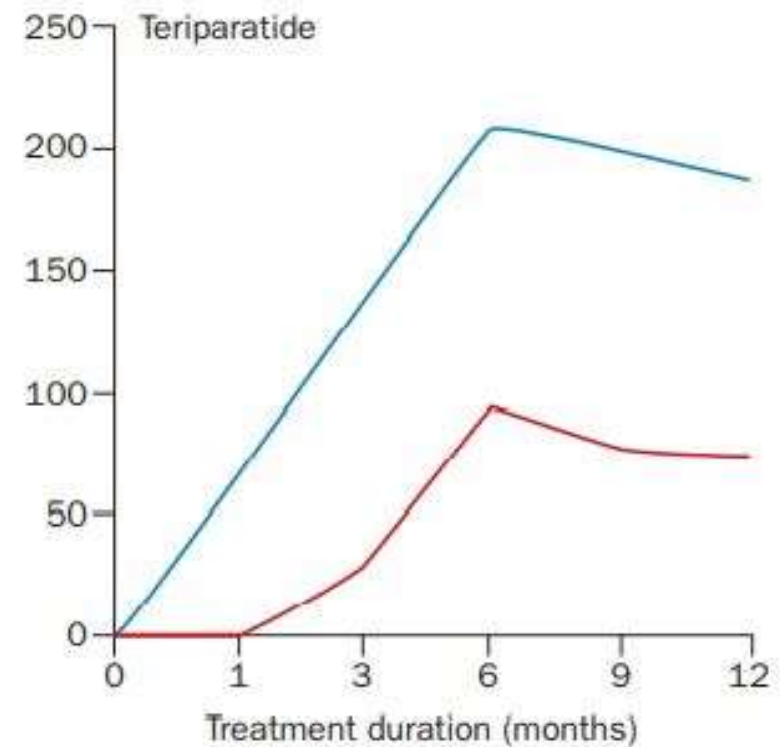
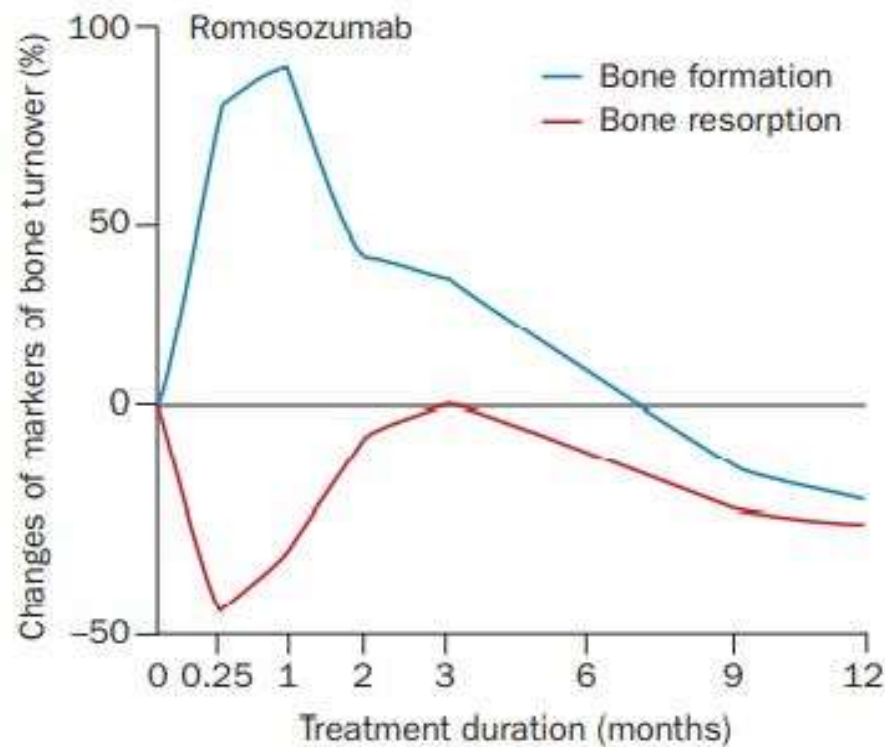
b) Correlation between serum crosslaps (sCTX) values (ng/l) 19 months (±30 days) after last denosumab, and % LS BMD change after denosumab discontinuation (DXA3-DXA2)



Denosumab : séquence de traitement idéale ?

1. Débuter avec alendronate ou zolédronate pour 2 ans (ou 1 an)
2. Denosumab selon le T-score cible (ou limité à 3 ans ?)
3. Alendronate 4 mois après la dernière injection de denosumab
4. CTX à 7 mois, puis chaque 2 mois
5. Zoledronate si CTX > 2/3 limite sup de la norme préménopause
6. CTX chaque 3 mois
7. Zolédronate à répéter si cette cible n'est pas maintenue
8. Longue pause 24 à 30 mois après dernier denosumab

Agents anabolisants osseux



Papapoulos S. Nat rev Endocrinol 2015

Romosozumab en première intention

Diagnostic/données médicales:

Patiente post-ménopausée avec une ostéoporose sévère et présentant l'un des 3 profils suivants:

☐

un risque imminent de fracture tel que défini par les recommandations de l'ASCO 2020, c'est-à-dire un antécédent de fracture ostéoporotique majeure (vertèbre, hanche, bassin ou humérus) datant de moins de 24 mois, **associé à un T-Score ≤ -3.5** (mesuré au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche)

ou

☐

un risque très élevé de fracture tel que défini par les recommandations de l'ASCO 2020, c'est-à-dire que la probabilité de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans, évaluée à l'aide de l'outil FRAX, doit être supérieure d'au moins 20% au seuil d'intervention thérapeutique, quel que soit l'âge

ou

☐

un antécédent d'**au moins 2 fractures ostéoporotiques majeures**.

en plus:

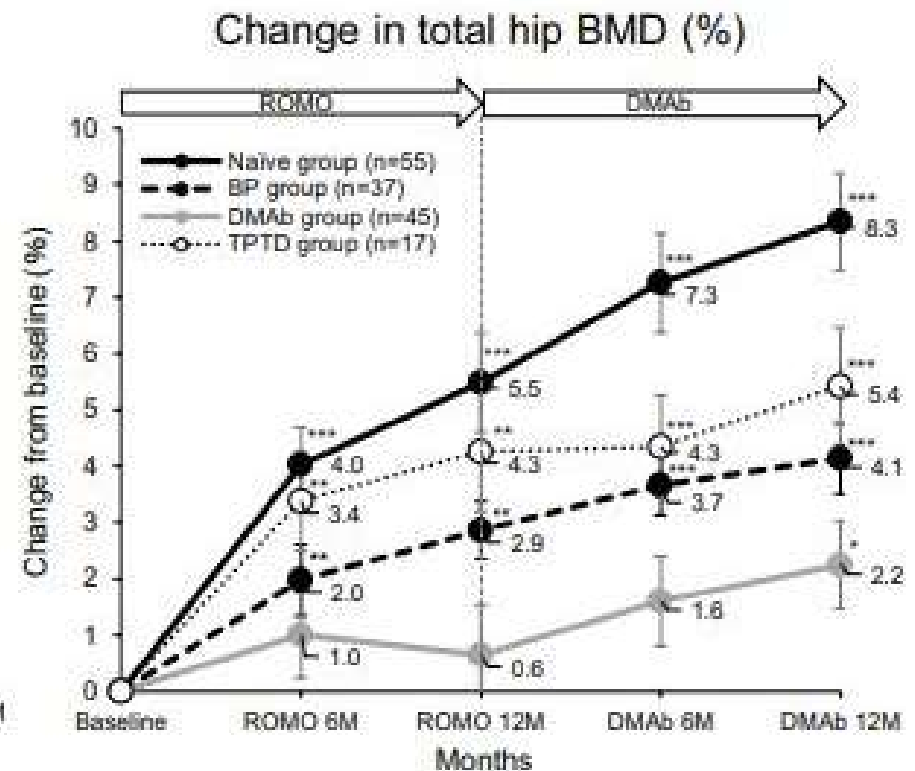
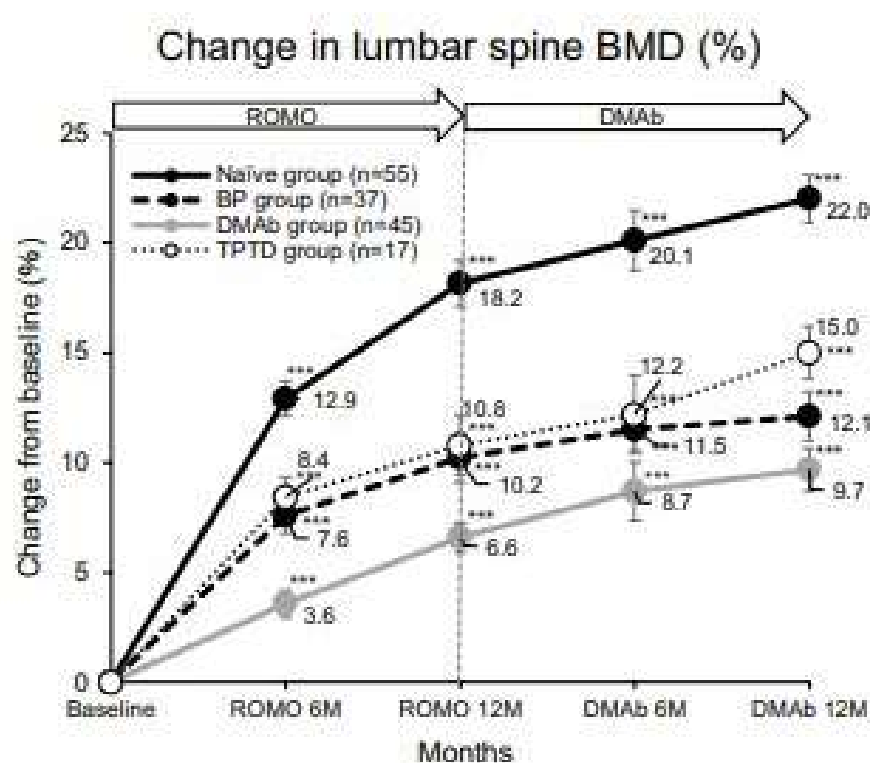
☐

aucun historique d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Tériparatide en deuxième intention

Survenue d'une fracture vertébrale après au moins 6 mois de traitement antirésorbeur

Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis



Conclusion

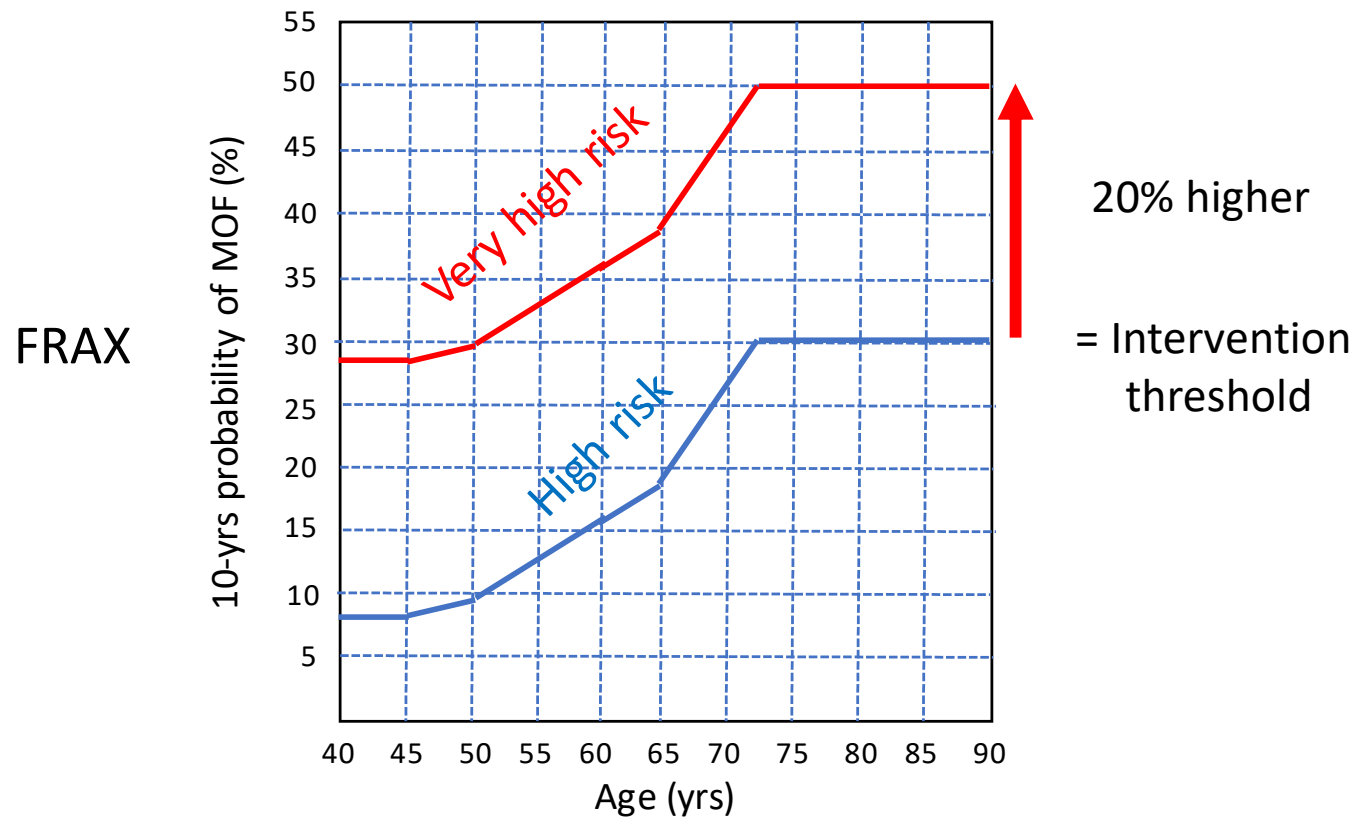
- **Calcium** : 800 - 1200 mg /j
- **Vitamine D** : stop au dépistage et à la supplémentation large
800 UI /j (ttt, prévention, haut risque); 25000 - 50000 UI/sem. (charge)
- **THM / SERMs** : opportunité femmes 50 - 60 /65 ans
- **Bisphosphonates** : premier choix (alendronate, zoledronate)
- **Denosumab** : à l'aide pour gérer l'arrêt
- **Teriparatide** et **Romosozumab** : cas sévères (spécialistes)
idéalement en 1ère intention



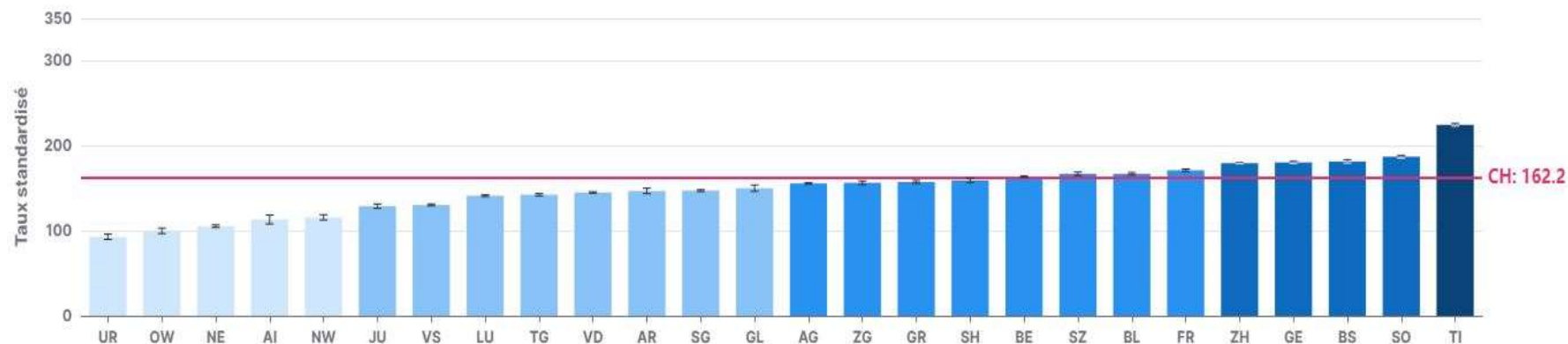
Merci pour votre attention

ASCO: New recommendations for the treatment of osteoporosis (2020)

Definition of very high risk



Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. Swiss Med Weekly 2020



Chiffres clés 2013

Total des coûts (mio CHF)	41.1
Nombre de traitements	768 560

Chiffres clés 2021

Total des coûts (mio CHF)	101.9
Nombre de traitements	1 906 543

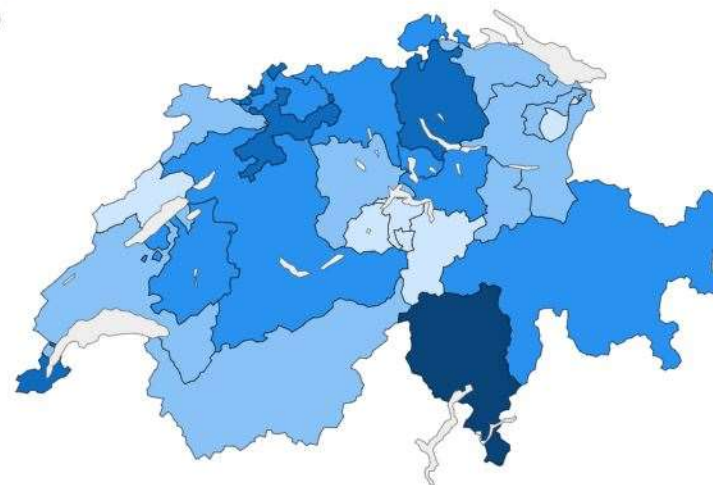
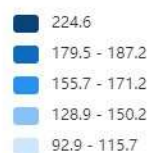
Chiffres clés 2022

Total des coûts (mio CHF)	75.9
Nombre de traitements	1 447 715

Cantons

2022

Taux standardisé (pour 1000)





Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit

Einsparungen bei Vitamin D Analysen

Weitere Einsparungen von rund **30 Millionen Franken pro Jahr** erfolgen im Rahmen einer Überprüfung der Vitamin D Bestimmung mittels HTA. Basierend auf nationalen und internationalen Erfahrungen, Richtlinien und Empfehlungen und in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften wird die Kostenübernahme von Vitamin D Bestimmungen durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) ab dem 1. Juli 2022 limitiert.

TABLEAU 1

Conditions de remboursement du dosage de la vitamine D

Le remboursement du dosage de la vitamine D est limité depuis le 1^{er} juillet 2022 par l'assurance obligatoire des soins aux situations suivantes.

Patients souffrant ou suspectés de souffrir d'une des pathologies suivantes

- Ostéomalacie, rachitisme
- Ostéopénie
- Ostéoporose
- Fracture non traumatique
- Après une chute de cause peu claire ≥ 65 ans
- Risque anamnestique accru de fracture ≥ 65 ans

Patients avec les pathologies suivantes affectant le métabolisme de la vitamine D ou son absorption

- Maladies rénales, y compris urolithiases
- Troubles de l'hormone parathyroïdienne, de la calcémie et/ou de la phosphatémie
- Maladies gastro-intestinales
- Syndromes de malabsorption
- Maladies hépatiques

Patients prenant des médicaments influençant le métabolisme de la vitamine D ou son absorption

Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group

Thierry Chevalley¹  · Maria Luisa Brandi² · Kevin D. Cashman³ · Etienne Cavalier⁴ · Nicholas C. Harvey^{5,6} · Stefania Maggi⁷ · Cyrus Cooper^{5,6,8} · Nasser Al-Daghri⁹ · Oliver Bock^{10,11} · Olivier Bruyère¹² · Mario Miguel Rosa¹³ · Bernard Cortet¹⁴ · Alfonso J. Cruz-Jentoft¹⁵ · Antonio Cherubini¹⁶ · Bess Dawson-Hughes¹⁷ · Roger Fielding¹⁷ · Nicholas Fuggle^{5,6} · Philippe Halbout¹¹ · John A. Kanis^{18,19} · Jean-Marc Kaufman²⁰ · Olivier Lamy²¹  · Andrea Laslop²² · Maria Concepción Prieto Yerro²³ · Régis Radermecker²⁴ · Jotheeswaran Amuthavalli Thiyagarajan²⁵ · Thierry Thomas²⁶ · Nicola Veronese²⁷ · Marten de Wit²⁸ · Jean-Yves Reginster²⁹ · René Rizzoli¹

Received: 14 September 2022 / Accepted: 10 October 2022
© The Author(s) 2022



Table 5 Indications for vitamin D supplementation

Daily vitamin D (800–1000 IU)

Subjects at risk of osteoporosis
Patients on concurrent osteoporosis treatment
Patients with fragility fracture
Elderly people at risk of falling
Obese patients
Subjects with pigmented skin
Subjects with limited sun exposure
Subjects with insufficient vitamin D intake
Patients with malabsorption^a
Patients after bariatric surgery^a
Patients on anticonvulsants
Patients on glucocorticoids



Loading dose (25,000 or 50,000 IU/week for 4–6 weeks)

Low 25-hydroxyvitamin D levels
Need for a rapid correction of vitamin D deficiency
After bariatric surgery
Malabsorption
Severe obesity

Vertébroplasties / cyphoplasties

Anhang 1 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV)

Vergütungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für bestimmte ärztliche Leistungen



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI

Office fédéral de la santé publique OFSP

Unité de direction Assurance maladie et accidents
Division Surveillance de l'assurance

À partir du 1^{er} juillet 2022, la vertébroplastie percutanée et la cyphoplastie à ballonnet pour le traitement des fractures vertébrales ostéoporotiques sont prises en charge à titre obligatoire aux conditions suivantes :

- Conformément aux lignes directrices du 8 septembre 2021 de la Société suisse de chirurgie du rachis, de la Société suisse de neurochirurgie et de la Société suisse d'orthopédie et de traumatologie.
- Indication posée par un colloque interdisciplinaire (*spine board*), composé d'un spécialiste en chirurgie de la colonne vertébrale et d'au moins un spécialiste en médecine interne générale, en rhumatologie ou en endocrinologie.
- Intervention pratiquée dans un centre où exerce au moins un spécialiste avec formation approfondie en chirurgie de la colonne vertébrale.

Les séquences de traitement en ostéoporose

Denosumab → Bisphosphonates (1.5 - 2 ans)

Bisphosphonates → Denosumab → Bisphosphonates (1.5 - 2 ans)

Tériparatide 2 ans → Bisphosphonates

Tériparatide 2 ans → Denosumab → Bisphosphonates (1.5 - 2 ans)

Tériparatide + Denosumab 2 ans → Denosumab → Bisphosphonates (1.5 - 2 ans)

Romosozumab 1 an → Bisphosphonates

Romosozumab 1 an → Denosumab → Bisphosphonates (1.5 - 2 ans)