



17-20
Dicembre
2025
Napoli

70° CONGRESSO
NAZIONALE
SIGG
LIBERI E LONGEVI

Università degli
Studi di Napoli
Federico II
Polo Didattico
di **SCAMPIA**



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

UPDATE SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OSTEOPOROSI

Giuseppina Dell'Aquila

Geriatra, Accettazione Geriatrica e Centro di Ricerca per
l'invecchiamento

IRCCS INRCA, Ancona



Istituto
di Ricovero
e Cura
a Carattere
Scientifico

HEALTH
AND SCIENCE
ON AGING

Pharmacological treatments for osteoporosis and year of FDA approval



FARMACI APPROVATI PER L'OSTEOPOROSI PM

<i>FARMACO</i>	<i>Fratt. Vertebrali</i>	<i>Fratt. Non-Vertebrali</i>	<i>Fratt. Femorali</i>
Alendronato	+++	++	++
Risedronato	+++	++	++
Ibandronato	++	-	-
Zoledronato	+++	++	++
Etidronato	+	-	-
HRT	++	+/-	+
Raloxifene	+++	-	-
Basedoxifene	+++	-	-
Teriparatide	+++	++	-
Abaloparatide	+++	++	+/-
Romosozumab	+++	+++	+/-
Denosumab	+++	++	++
Calcio & Vitamina D	+/-	+/-	+

**Efficacia
antifratturativa dei
più frequenti
trattamenti
indicati per l'OP
post-menopausale,
in associazione a
supplementazione
di Ca+Vit.D (*dati
derivanti dagli studi
clinici randomizzati vs
placebo*)**

FARMACI APPROVATI PER L'OSTEOPOROSI MASCHILE

<i>FARMACO</i>	<i>Fratt. Vertebrali</i>	<i>Fratt. Non-Vertebrali</i>	<i>Fratt. Femorali</i>
Alendronato	+++	++	++
Risedronato	+++	++	++
Ibandronato	++	-	-
Zoledronato	+++	++	++
Etidronato	+	-	-
HRT	++	+/-	+
Teriparatide	+++	++	-
Abaloparatide*	?	?	?
Romozosumab*	?	?	?
Denosumab**	+++	++	++
Calcio & Vitamina D	+/-	+/-	+

**Efficacia
antifratturativa dei
più frequenti
trattamenti
indicati per l'OP
maschile, in
associazione a
supplementazione
di Ca+Vit.D (dati
derivanti dagli studi
clinici randomizzati vs
placebo)**

**Abalo e Romo sono stati studiati negli U ma l'endpoint era solo l'aumento della BMD non la riduzione delle fratture*

***Denosumab riduce le fratture in U trattati con blocco ormonale*

OPZIONI TERAPEUTICHE POSSIBILI

1. Anti-riassorbitivi
(bisfosfonati, denosumab)



**Riduzione del
riassorbimento osseo**

2. Anabolici (teriparatide,
abaloparatide)



**Stimolano la
formazione ossea**

3. Bone Builder
(Romosozumab)

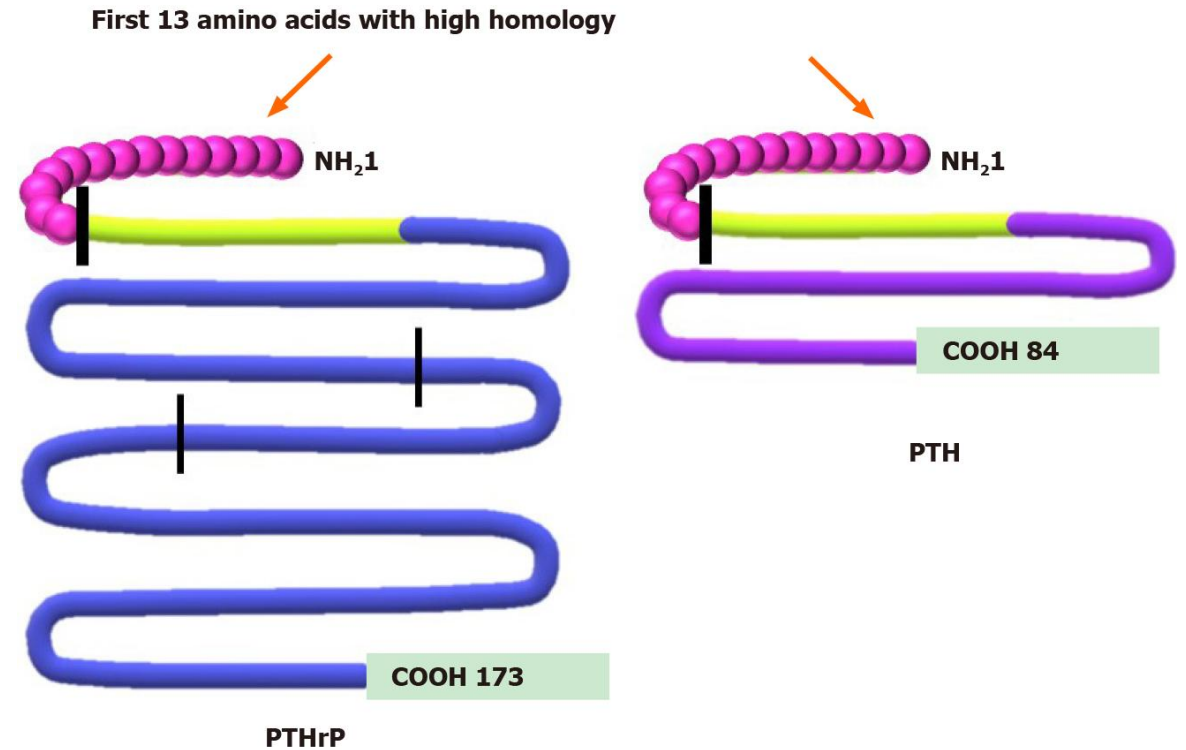


**Stimola la formazione
+ riduce il
riassorbimento**

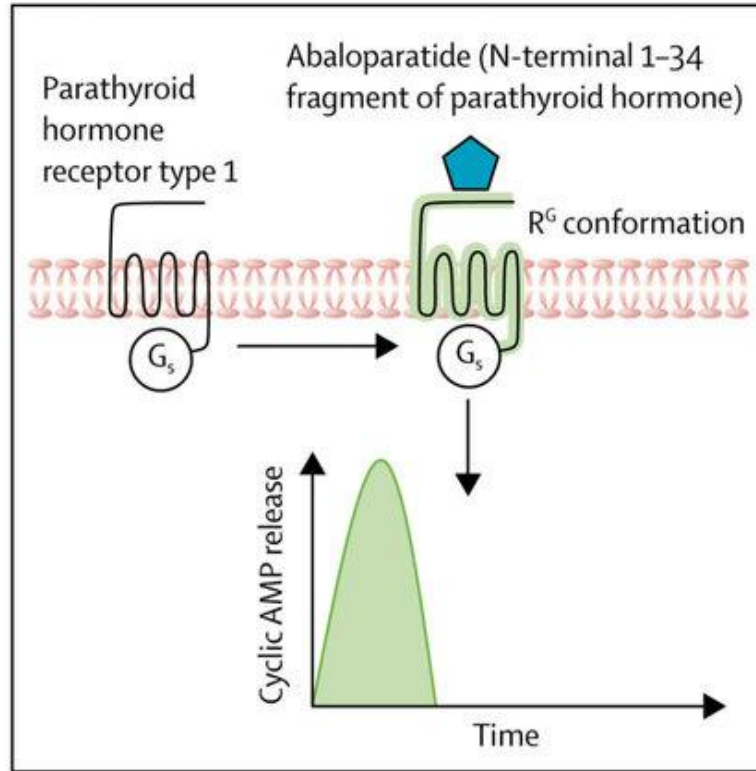
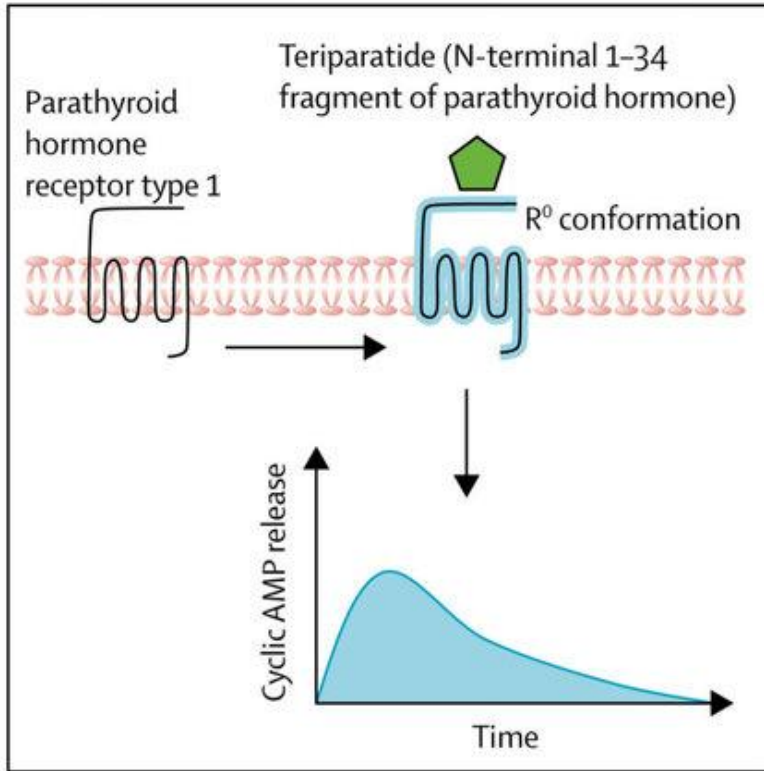
ANABOLICI

TERIPARATIDE ED ABALOPARATIDE

- Il teriparatide è un frammento N-terminale di 34 aminoacidi biologicamente attivo dell'ormone paratiroideo umano nativo di 84 aminoacidi [PTH(1-84)]. Il teriparatide geneticamente modificato possiede un'affinità per il recettore dell'ormone paratiroideo-1 (PTHr1) simile a quella del PTH(1-84).
- L'abaloparatide (PTHrP [1-34]) è un analogo sintetico del PTHrP con un'omologia del 76% che si lega in modo più selettivo del teriparatide alla conformazione RG del recettore del PTH di tipo 1 (PTH1R).

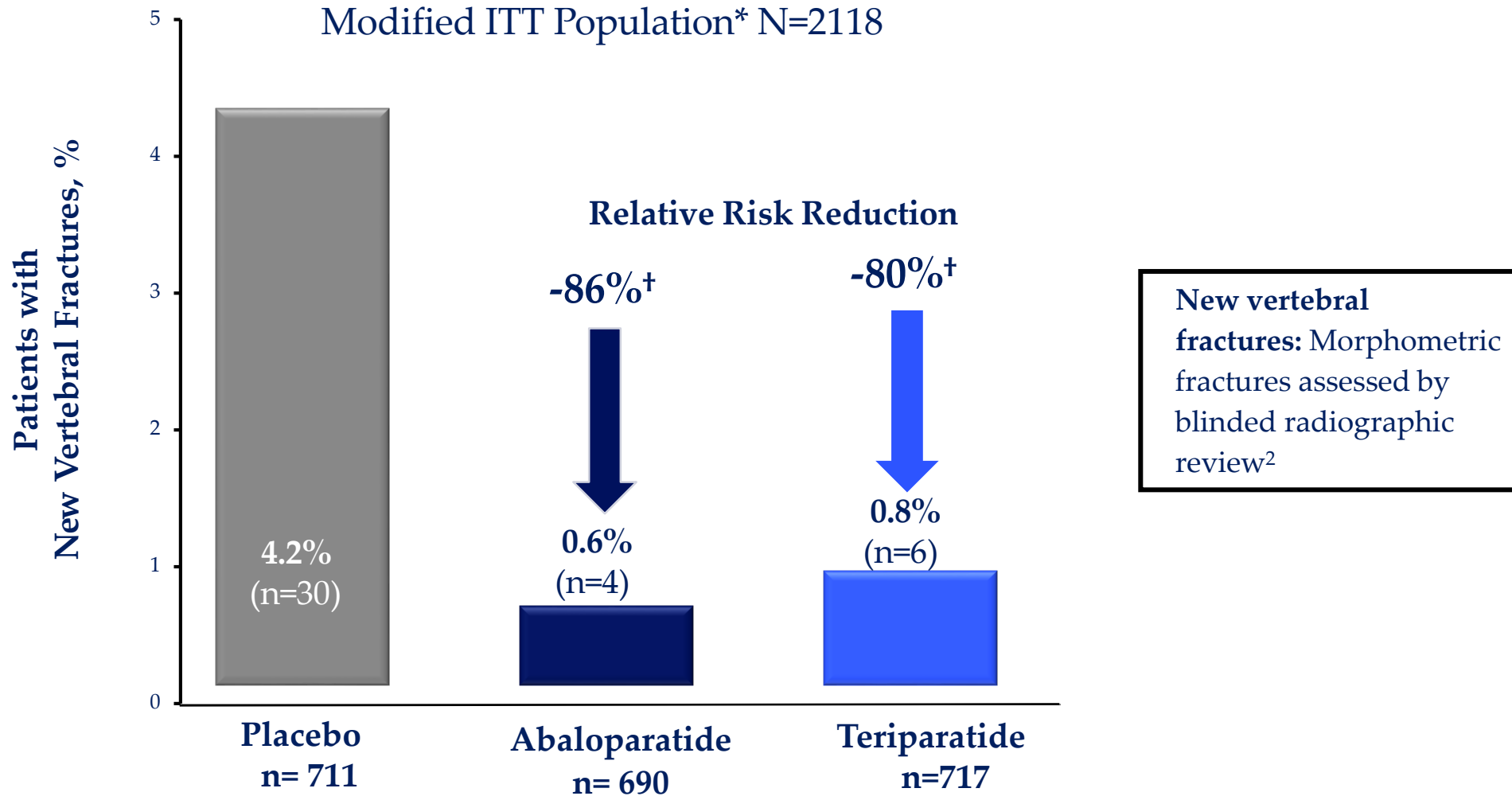


Meccanismo d'azione



L'abaloparatide presenta maggiore selettività per la conformazione R^G rispetto a R^0 e induce una risposta di segnalazione più rapida e transitoria, favorendo la formazione ossea e riducendo al minimo gli effetti di un'attivazione più prolungata (ad esempio, riassorbimento osseo, ipercalcemia), coerente con un effetto anabolico netto.

ACTIVE Study: Risk Reduction of New Vertebral Fractures (Primary endpoint)

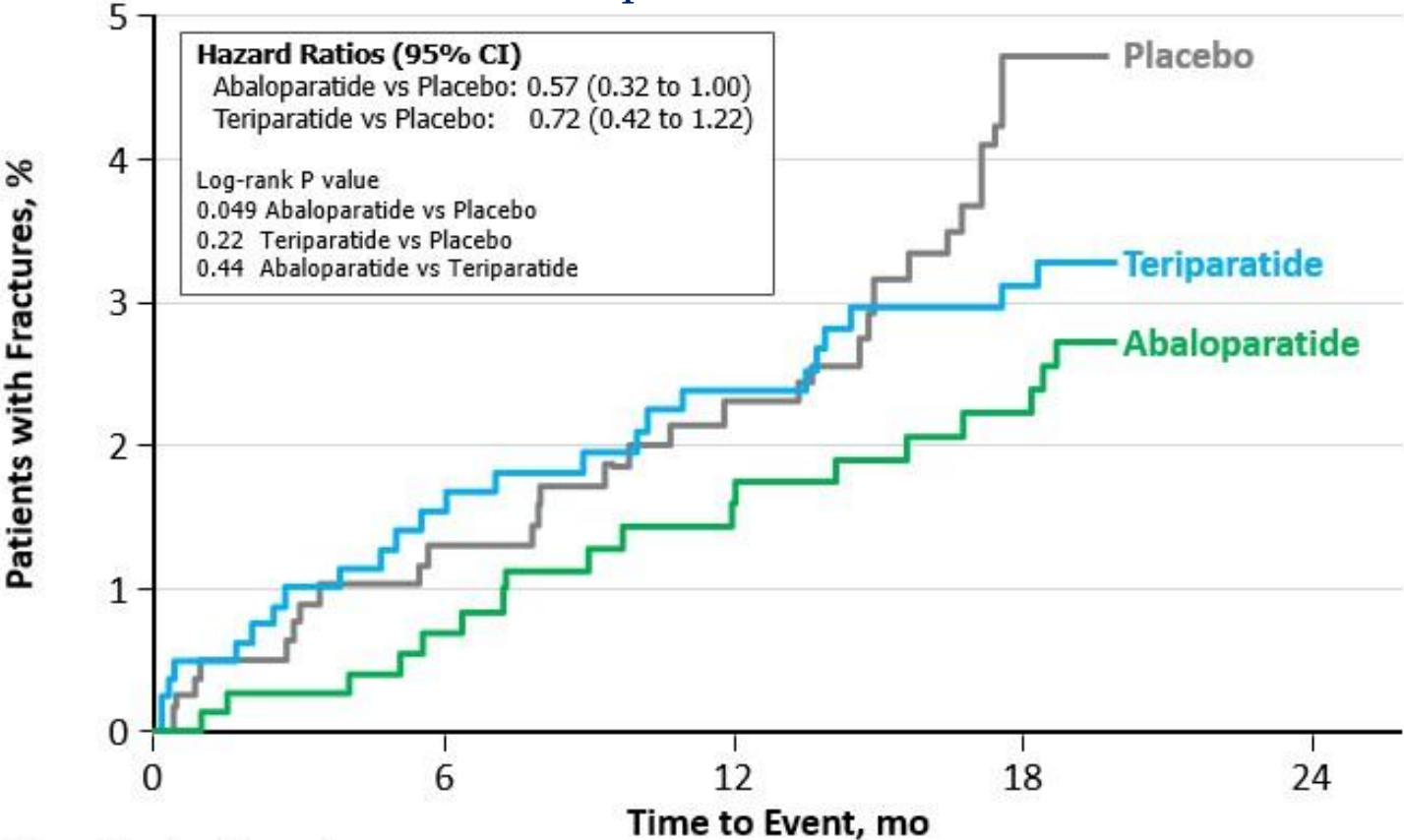


*Includes all ITT patients who had pretreatment and postbaseline evaluable radiologic assessments.

[†] $P < 0.001$ vs placebo. P values were not adjusted for multiple comparisons.

ACTIVE Study: Risk Reduction of Nonvertebral Fractures (Secondary endpoint)

ITT Population N=2463



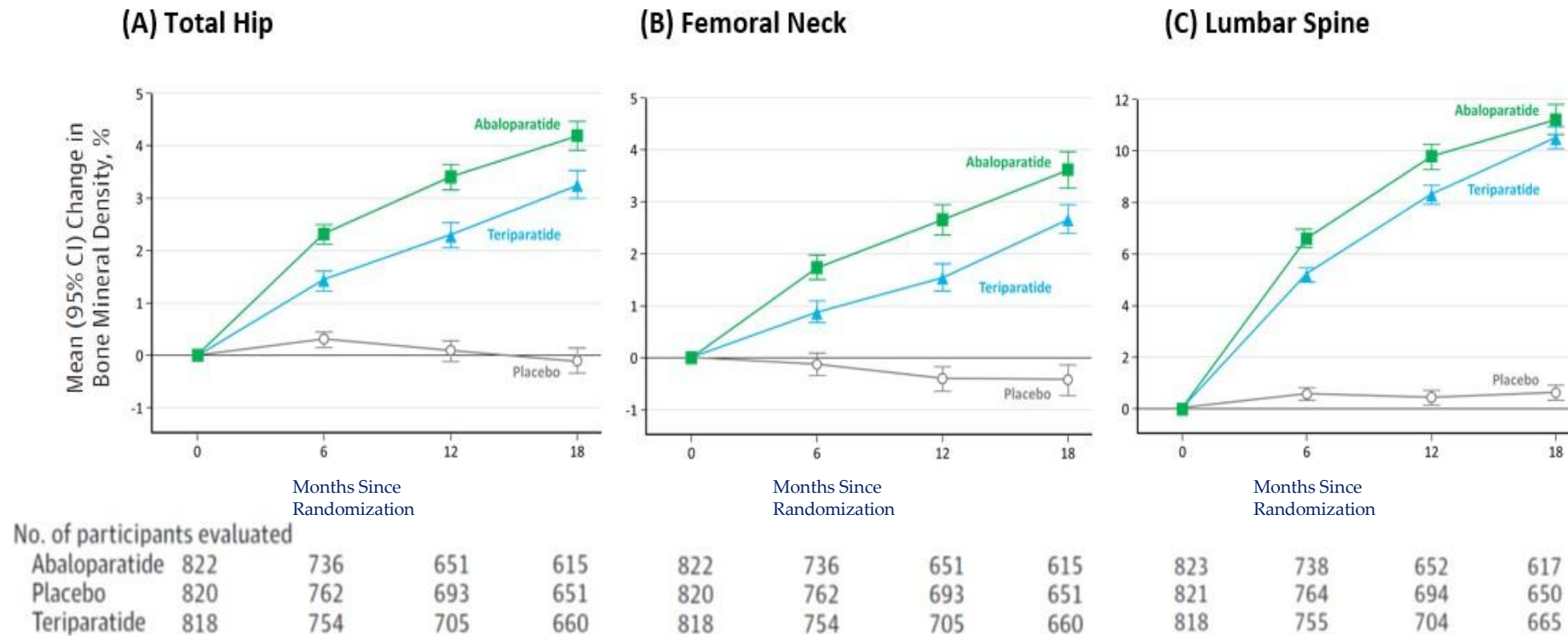
	No. at risk/cumulative No. with event	6 mo	12 mo	18 mo
Abaloparatide	824	692/5	638/12	602/15
Placebo	821	726/10	669/17	614/33
Teriparatide	818	730/12	677/18	637/23

Median follow-up time, mo: 18.93, abaloparatide; 18.93, placebo; 18.90, teriparatide.

P values were not adjusted for multiple comparisons.

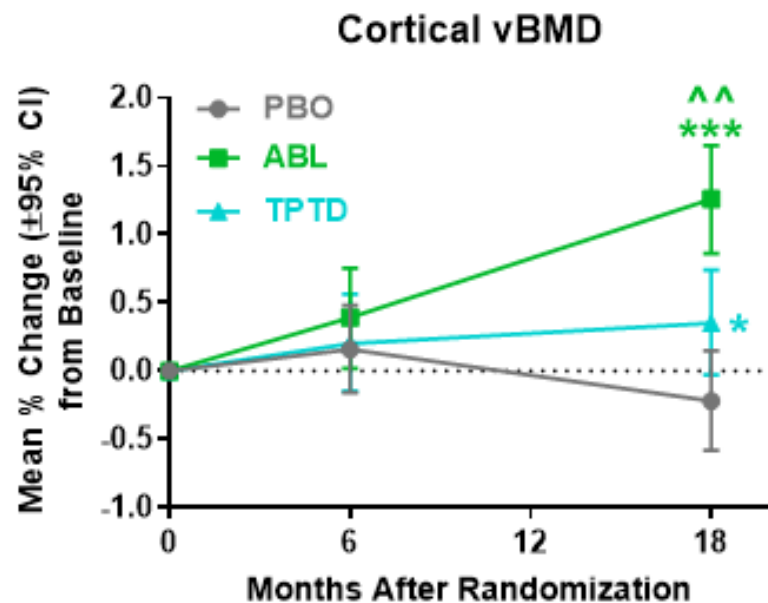
ACTIVE Study: Change from baseline in Bone Mineral Density (BMD)

ITT Population N=2463



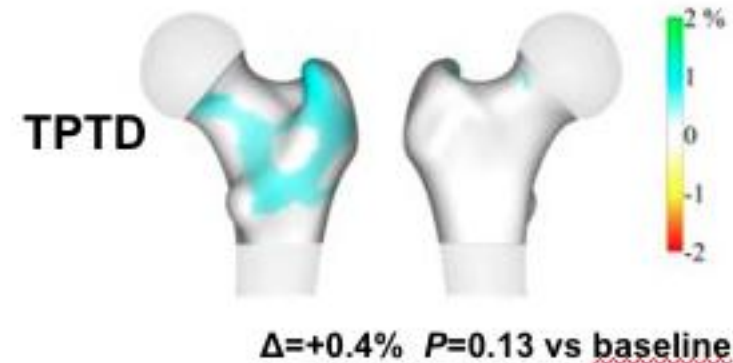
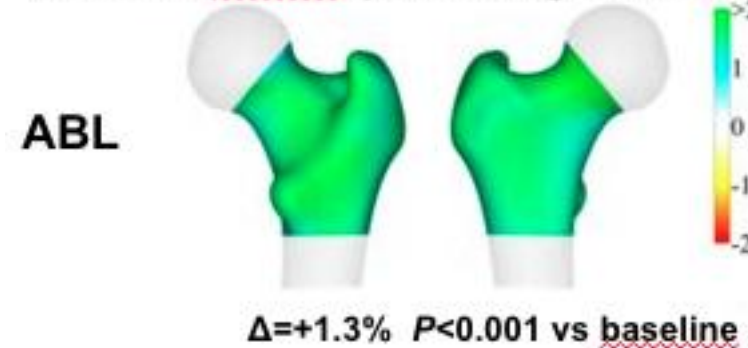
- I miglioramenti della densità minerale ossea associati ad abaloparatide sono stati significativamente maggiori rispetto al placebo in tutti e 3 i siti e a tutti i tempi di trattamento ($P < 0,001$).
- I miglioramenti con teriparatide sono stati significativamente maggiori rispetto al placebo in tutti e 3 i siti e a tutti i tempi di trattamento ($P < 0,001$).
- I miglioramenti con abaloparatide sono stati significativamente maggiori rispetto a quelli con teriparatide a livello del femore totale e del collo femorale a tutti i tempi di trattamento ($P < 0,001$) e a livello della colonna lombare a 6 e 12 mesi ($P < 0,001$).

Differential Effects of Abaloparatide and Teriparatide on Hip Cortical Volumetric BMD (Study BA058-05-003): 3D DXA Analysis



*P<0.05 vs PBO; ***P<0.001 vs PBO; ^^P<0.01 vs TPTD.
vBMD, volumetric bone mineral density; ABL, abaloparatide; CI, confidence interval; PBO, placebo; TPTD, teriparatide

Cortical vBMD (% Change at month 18)



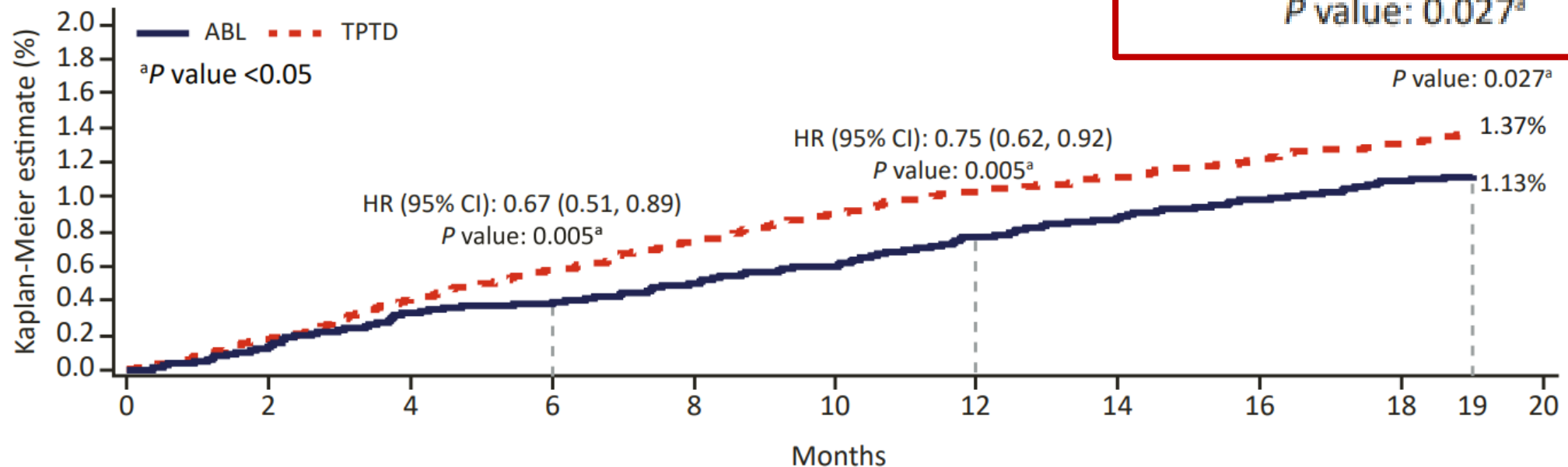
Comparative effectiveness and cardiovascular safety of abaloparatide and teriparatide in PM women new to anabolic therapy: A US administrative claims database study

Abaloparatide significantly reduced the risk for hip fractures compared to teriparatide

Hip fracture, HR 0.78 (0.62, 1.00), p-value=0.045

Osteoporosis International (2022)

HR (95% CI): 0.83 (0.70, 0.98)
P value: 0.027^a

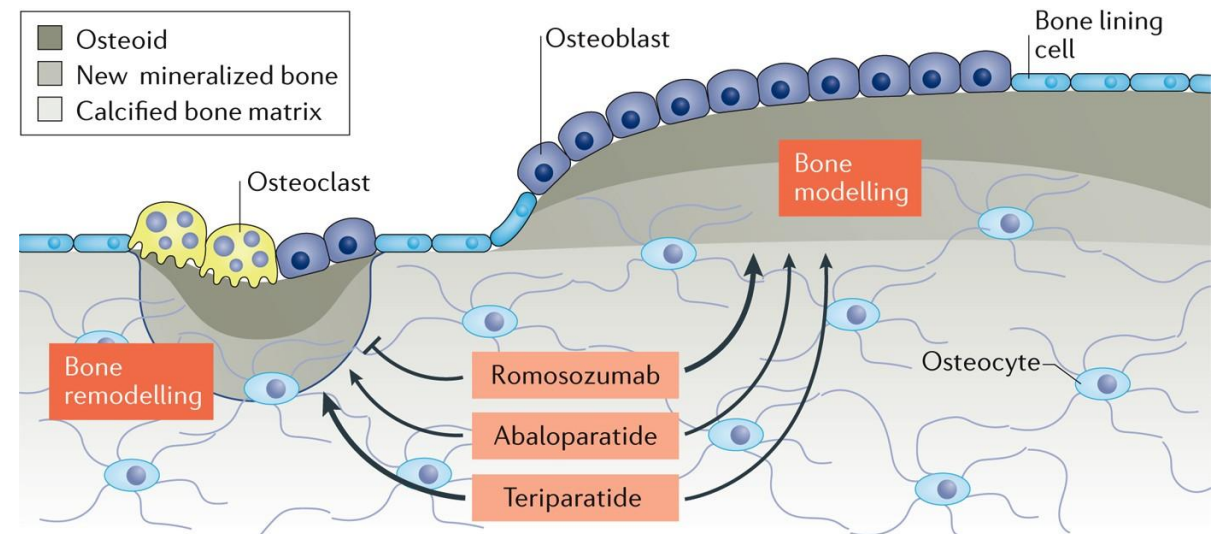
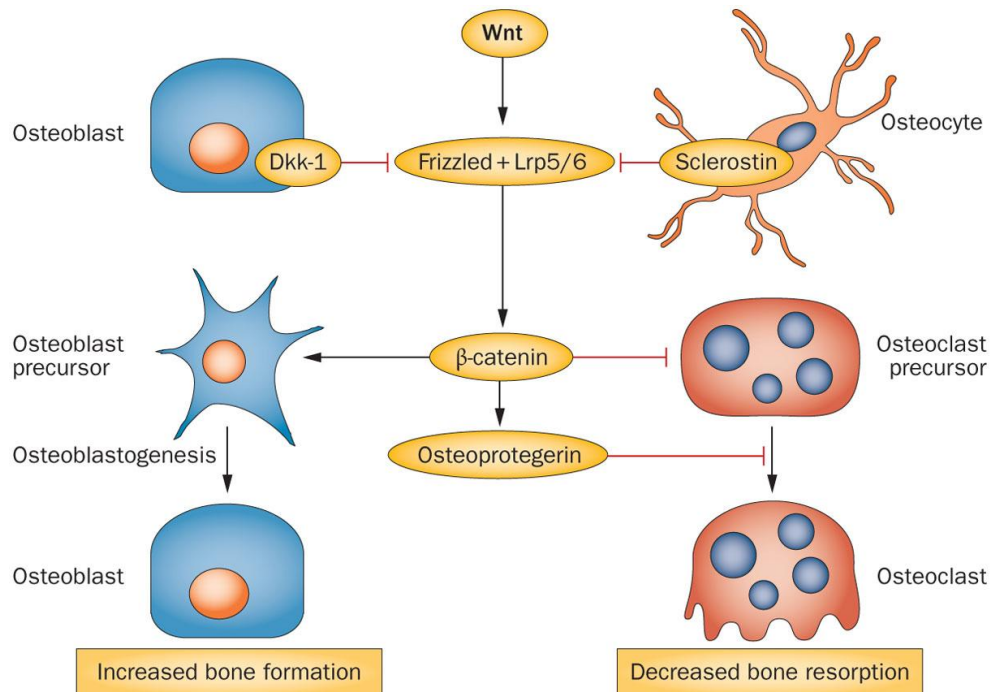


Il rischio di fratture del femore è stato ridotto del 17% per abaloparatide.

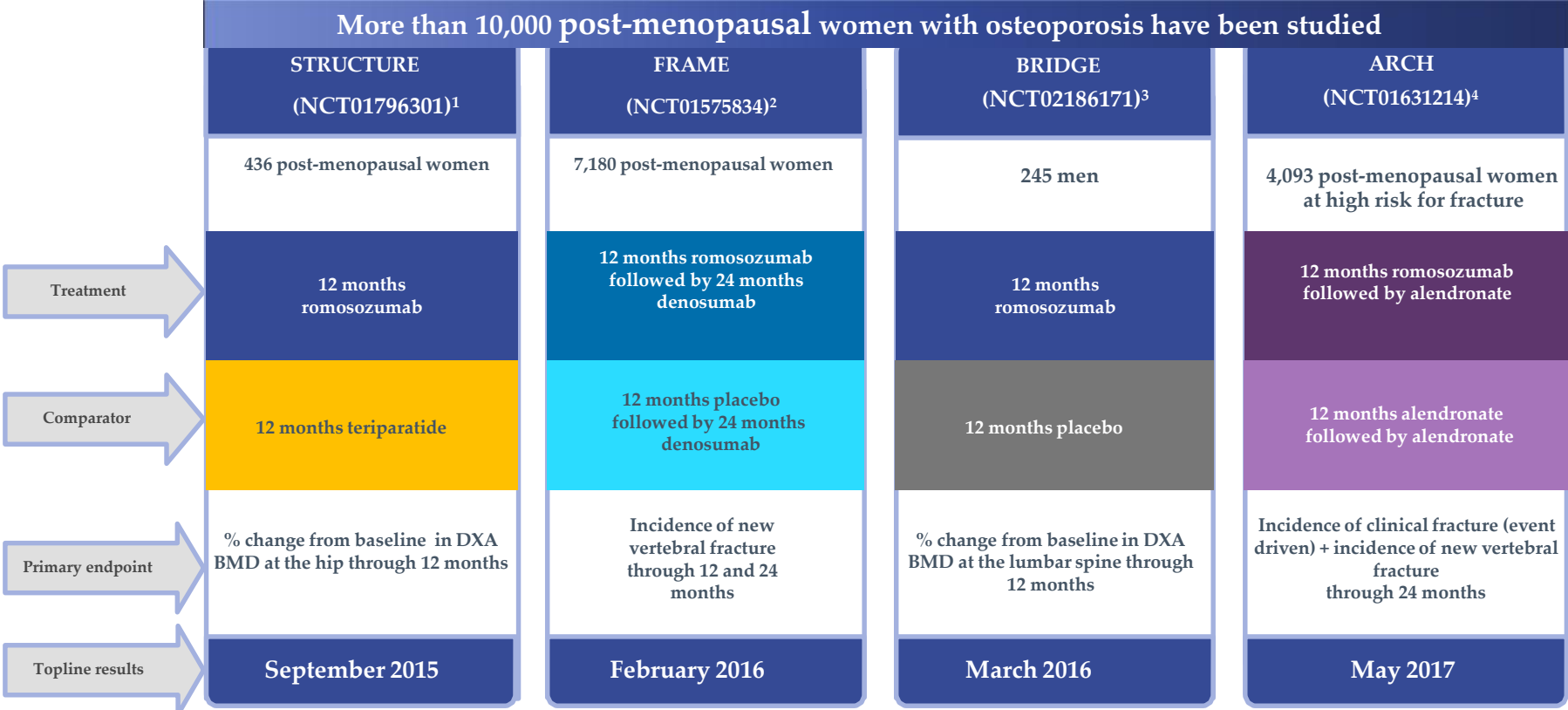
BONE BUILDER/ DUAL ACTION

ROMOSUZUMAB

- Anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2) legante la sclerostina
- La mancata inibizione della via Wnt/ β -catenina da un lato stimola la proliferazione degli osteoblasti e dall'altro inibisce l'attività degli osteoclasti



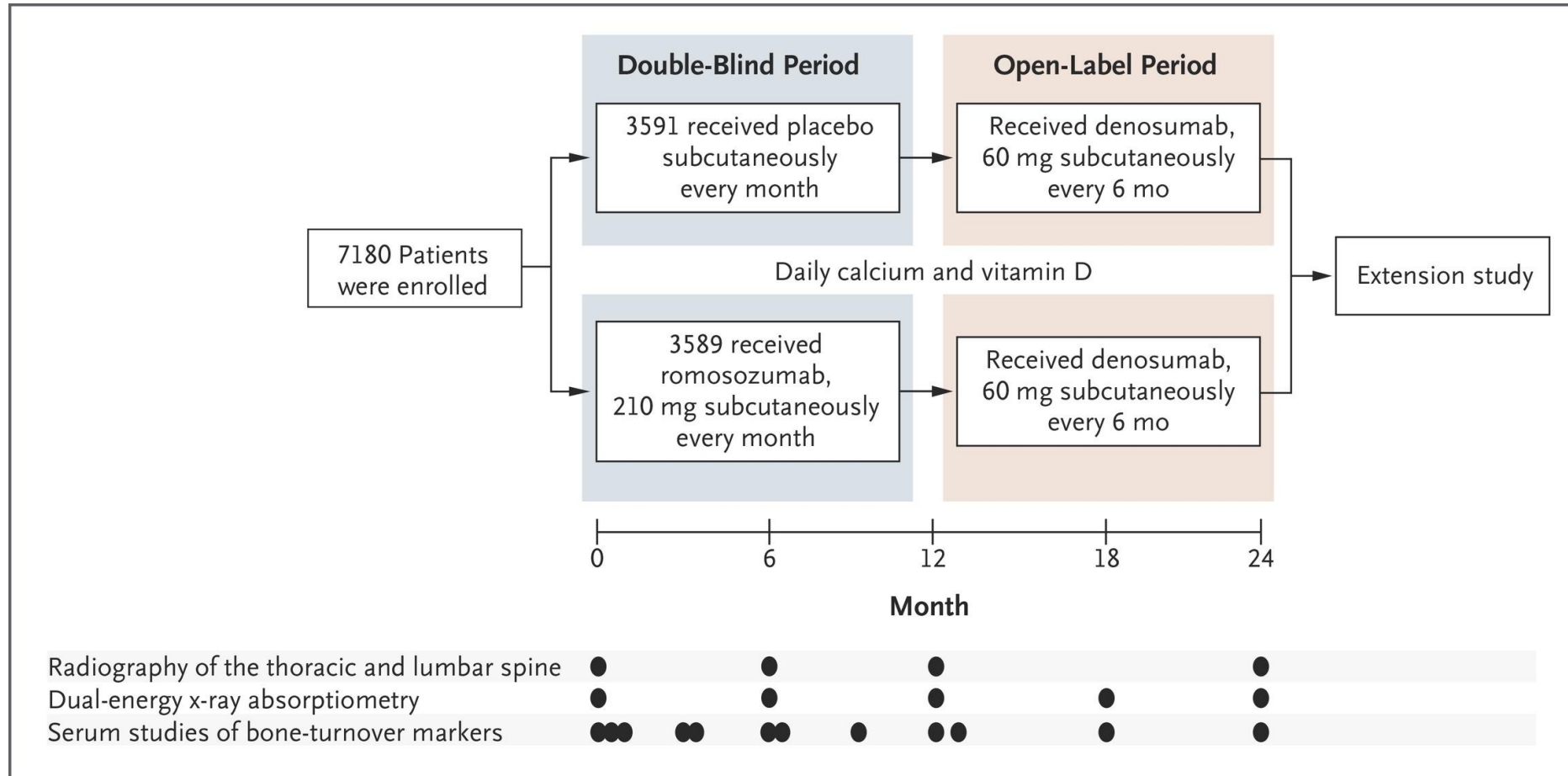
Overview of the Romosozumab Phase 3 Clinical Program



Phase 3 program in bone loss disorders

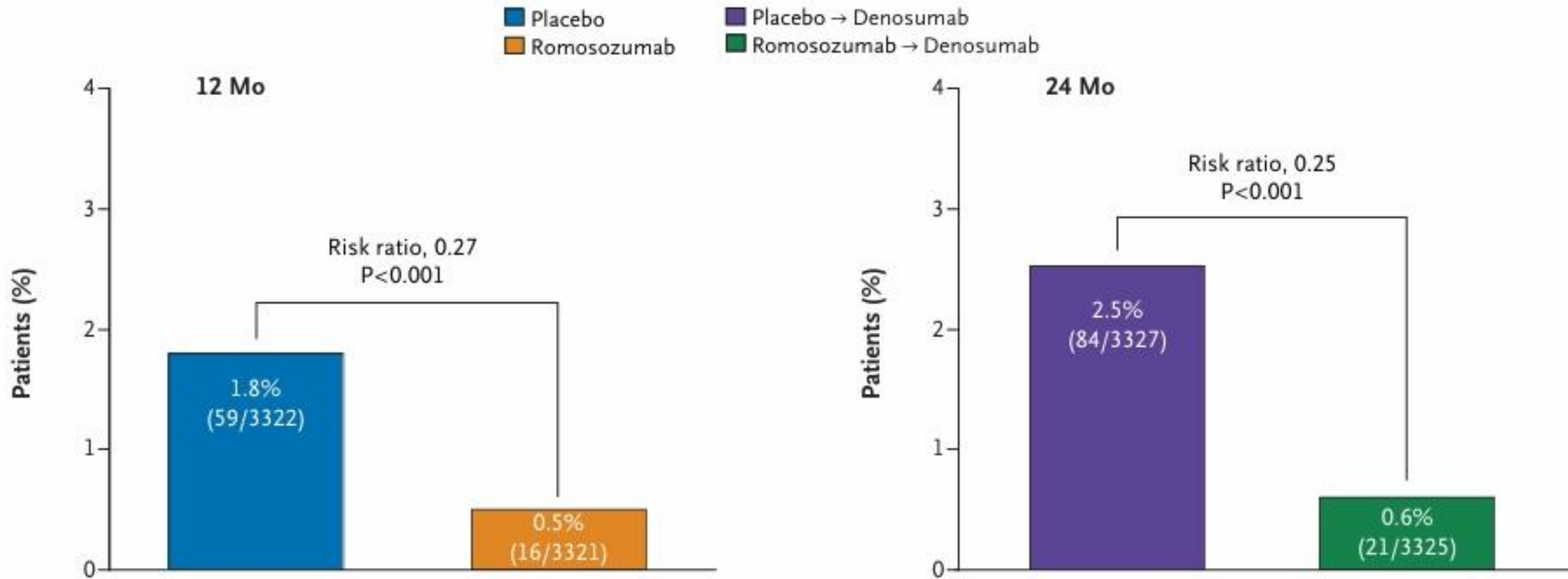
1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796301?term=romosozumab&rank=13>.
 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575834?term=romosozumab&rank=15>.
 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02186171?term=romosozumab&rank=5>.
 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214?term=romosozumab&rank=4>.

Romozozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME study)



Incidence of New Vertebral Fractures.

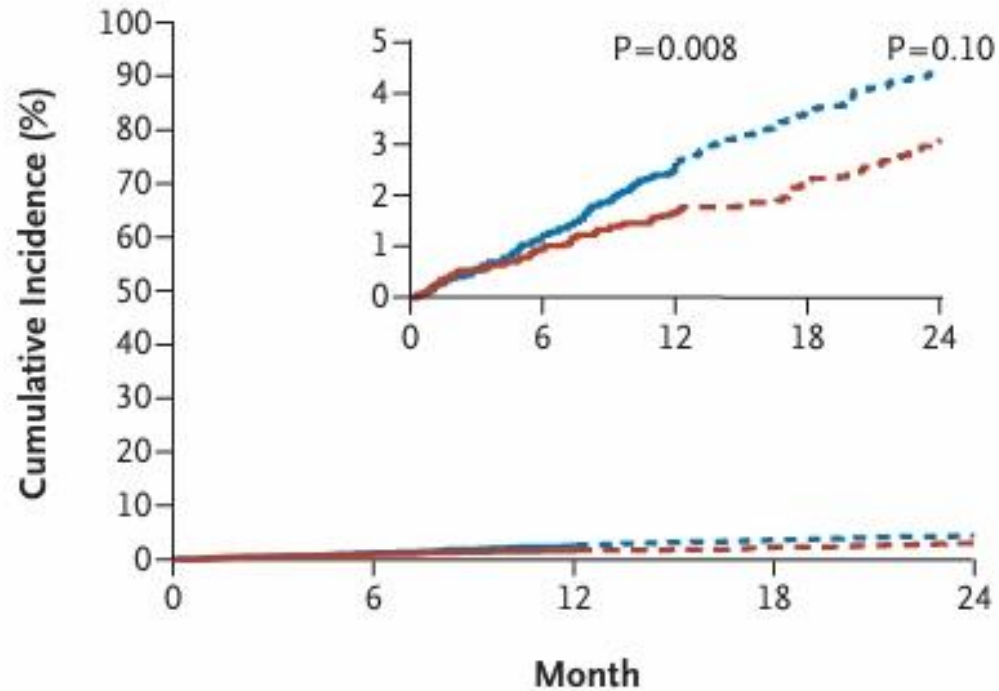
A Incidence of New Vertebral Fracture



Incidence of New Clinical and Nonvertebral Fractures.

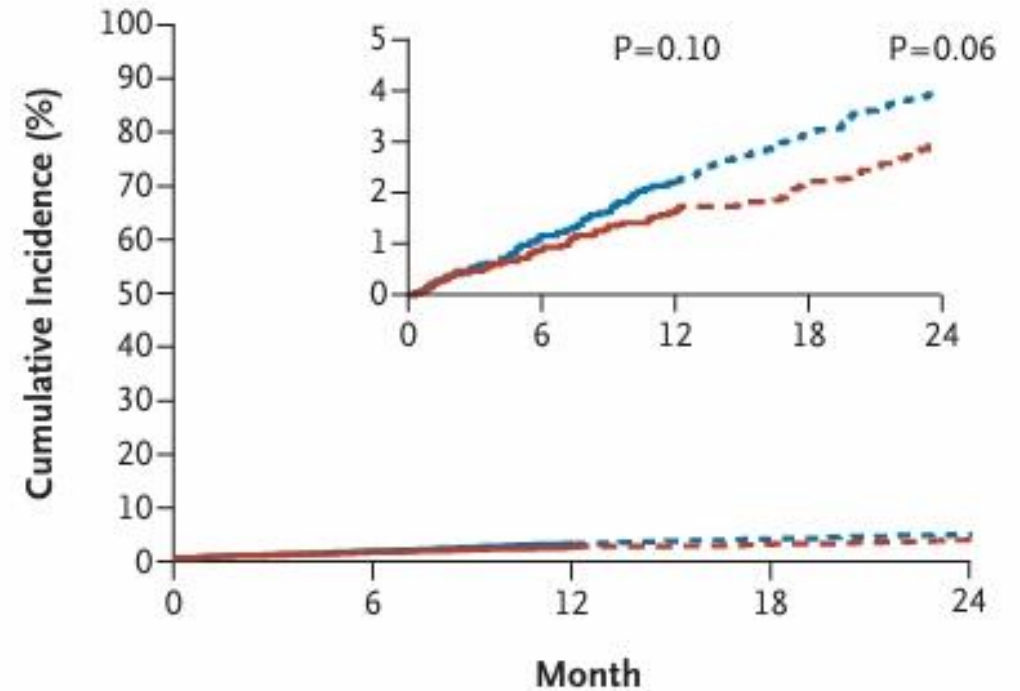
— Placebo — Romosozumab - - - Placebo → Denosumab - - - Romosozumab → Denosumab

B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk		0	6	12	18	24
Placebo		3591	3316	3134	3037	2955
Romosozumab		3589	3317	3148	3050	2968

C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis

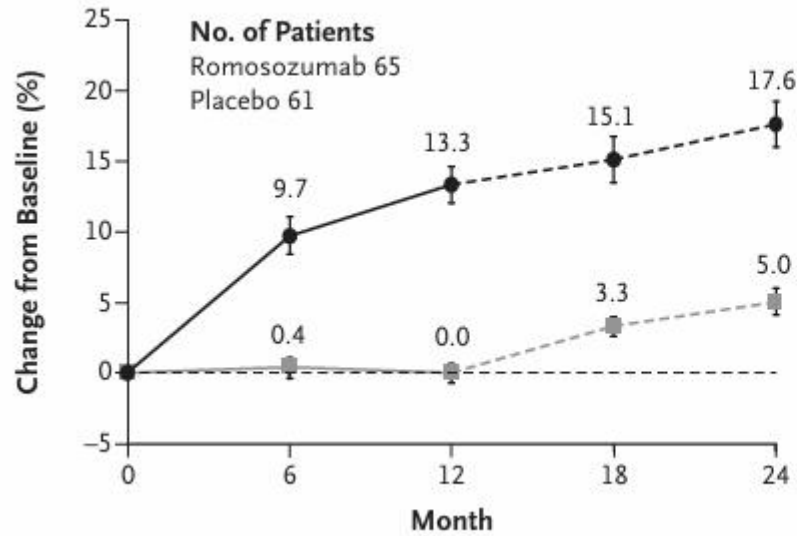


No. at Risk		0	6	12	18	24
Placebo		3591	3318	3145	3052	2967
Romosozumab		3589	3318	3149	3051	2970

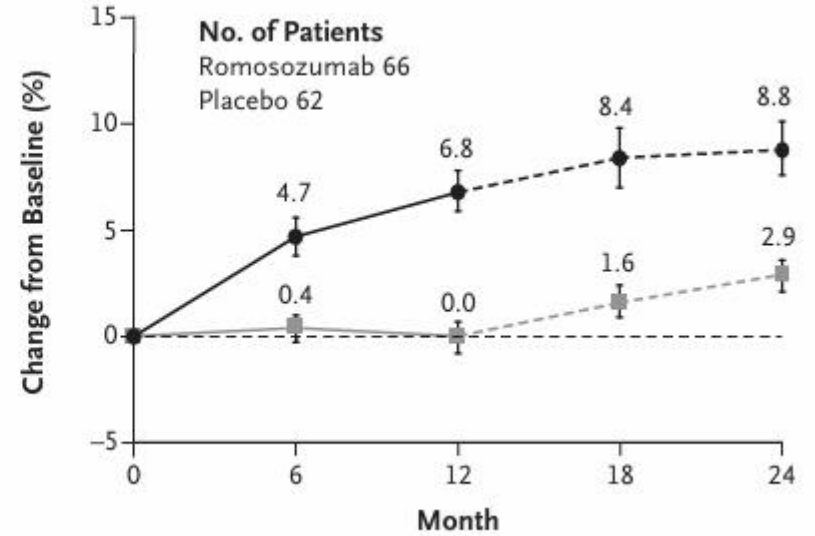
Percentage Change from Baseline in Bone Mineral Density

— Placebo - - - Placebo → Denosumab — Romosozumab - - - Romosozumab → Denosumab

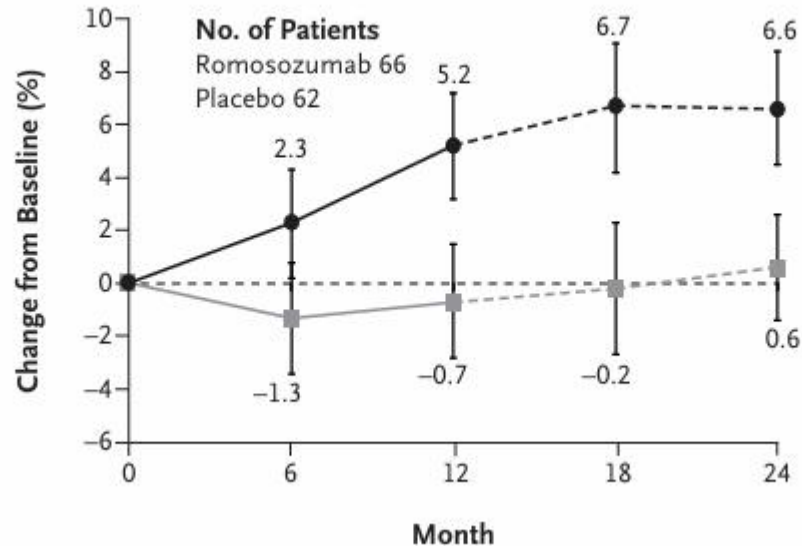
A Change in Bone Mineral Density at Lumbar Spine



B Change in Bone Mineral Density at Total Hip



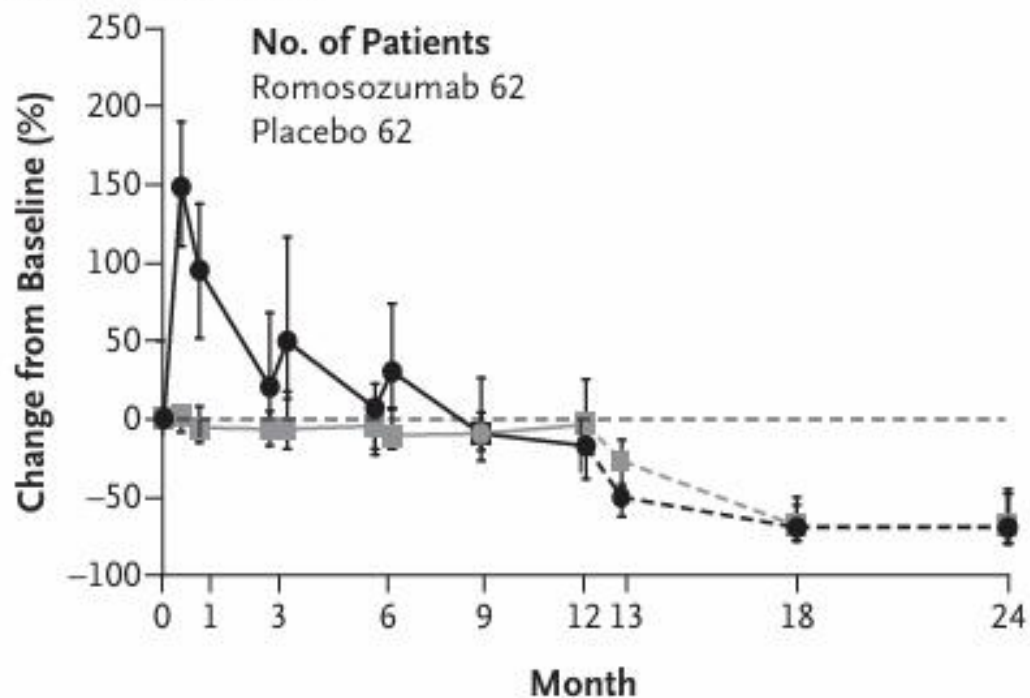
C Change in Bone Mineral Density at Femoral Neck



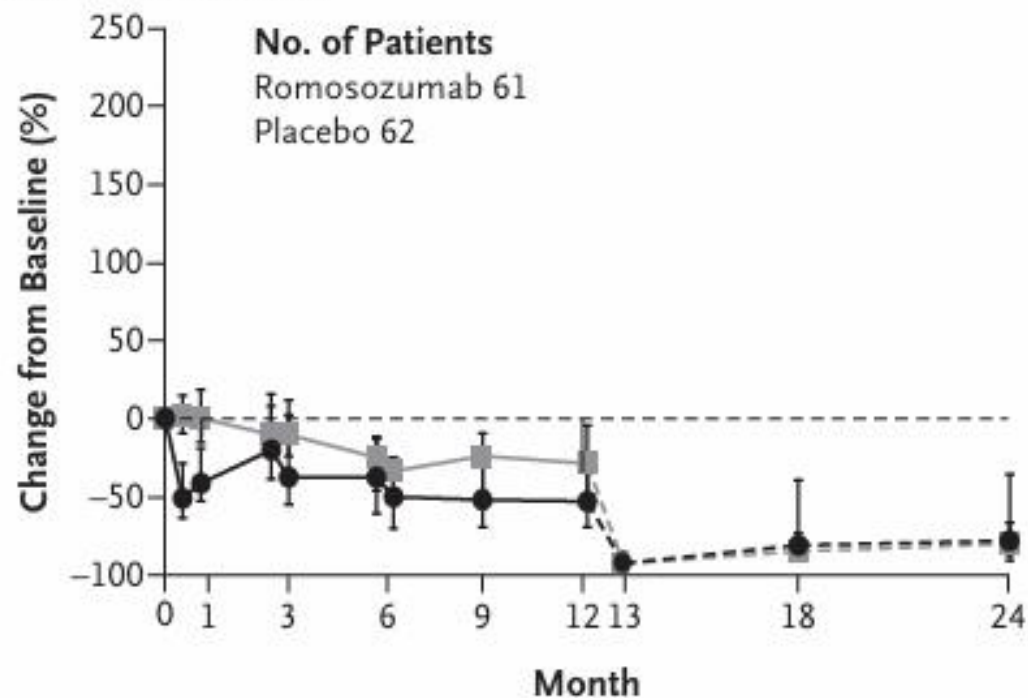
Percentage Change from Baseline in Levels of Bone-Turnover Markers

— Placebo - - - Placebo → Denosumab — Romosozumab - - - Romosozumab → Denosumab

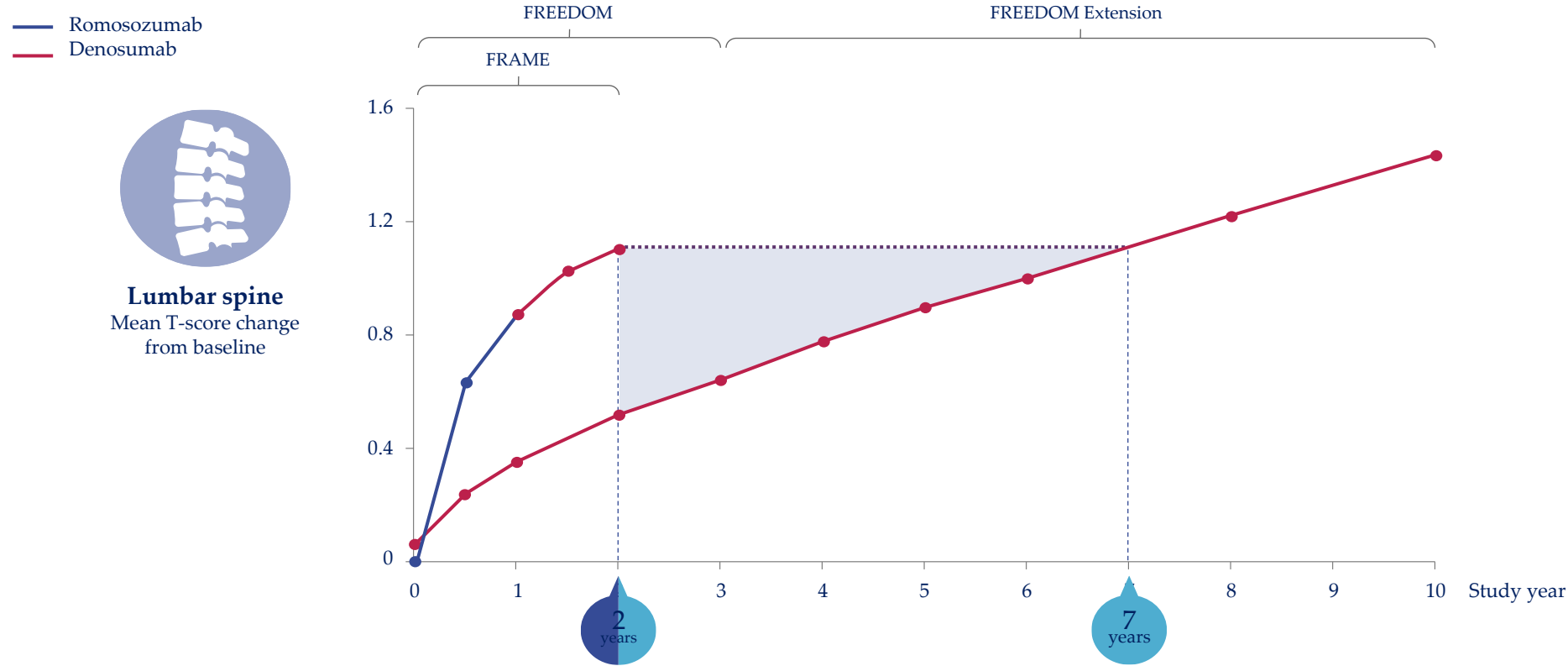
D Change in P1NP Level



E Change in β -CTX Level



FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab



BMD T-score increases at the lumbar spine relative to FREEDOM and FREEDOM Extension

FRAME n =	3170	150	3141	59	2855						
FREEDOM n =	3261	224	222	212	206	3758	2166	2059	1605	1565	1263

Lumbar spine BMD gains with a 2-year romosozumab-to-denosumab sequence approximated the effect of 7 years of denosumab alone¹

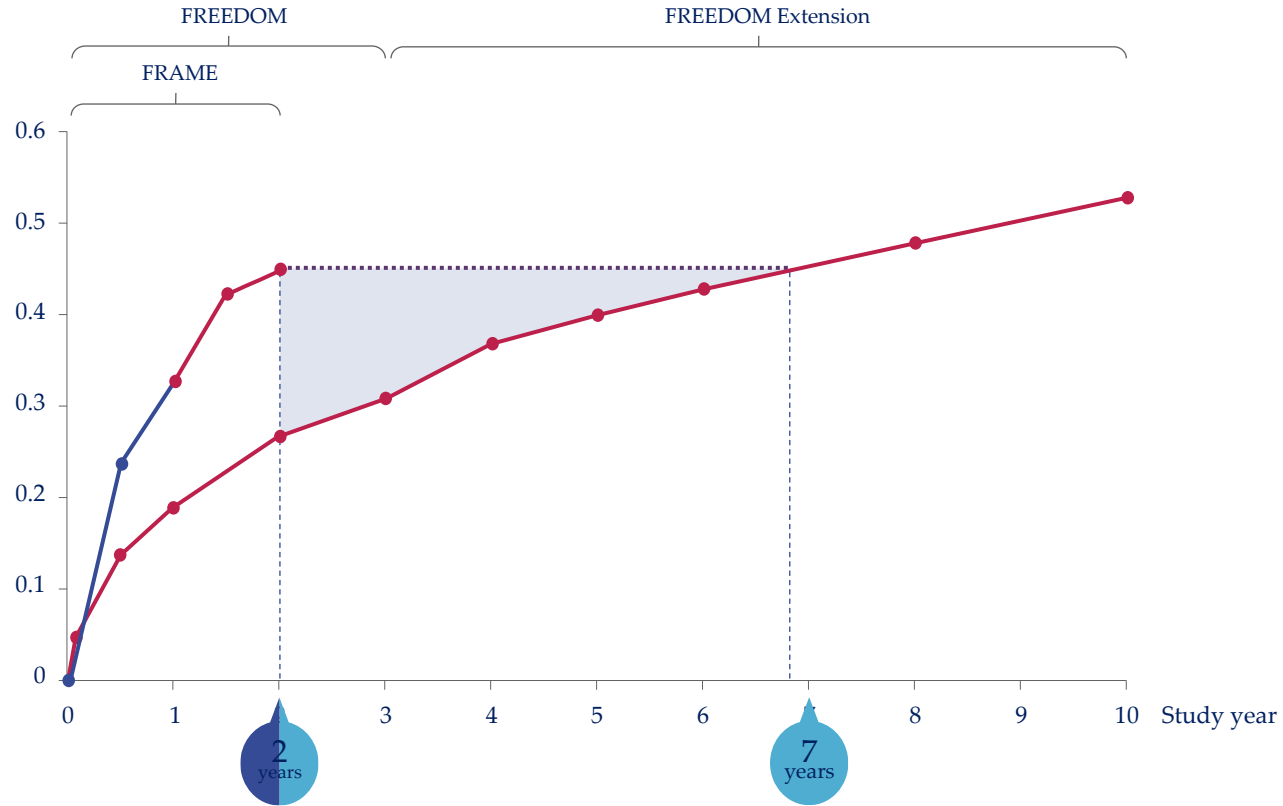
Cosman F et al , J Bone Miner Res, 2018

FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab

— Romosozumab
— Denosumab



Total hip
Mean T-score
change from
baseline

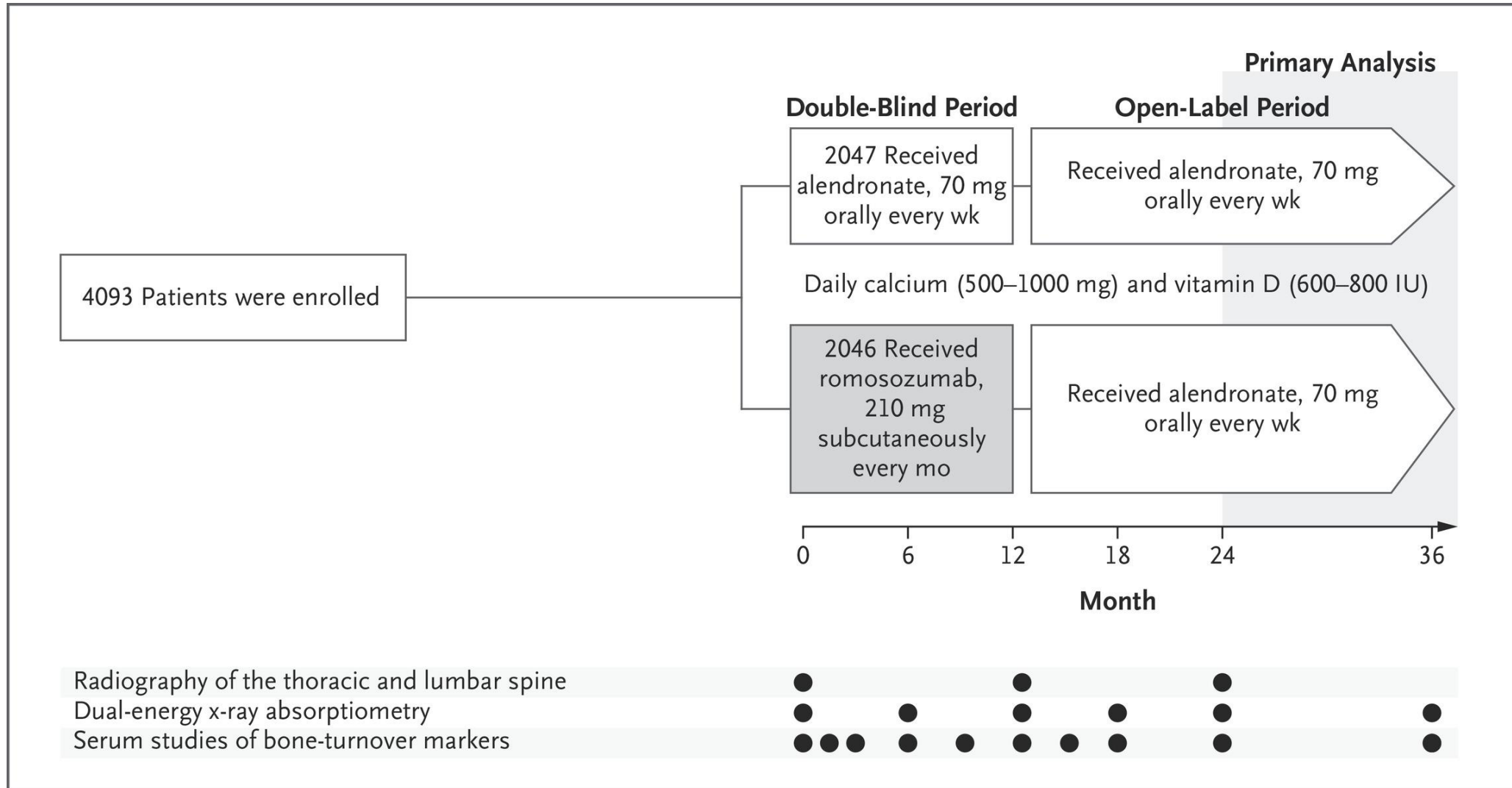


BMD T-score increases at total hip relative to FREEDOM and FREEDOM Extension

FRAME n = 3238	150	3187	61	2895						
FREEDOM n = 3612	224	221	3569	3352	3119	2155	2039	1585	1534	1229

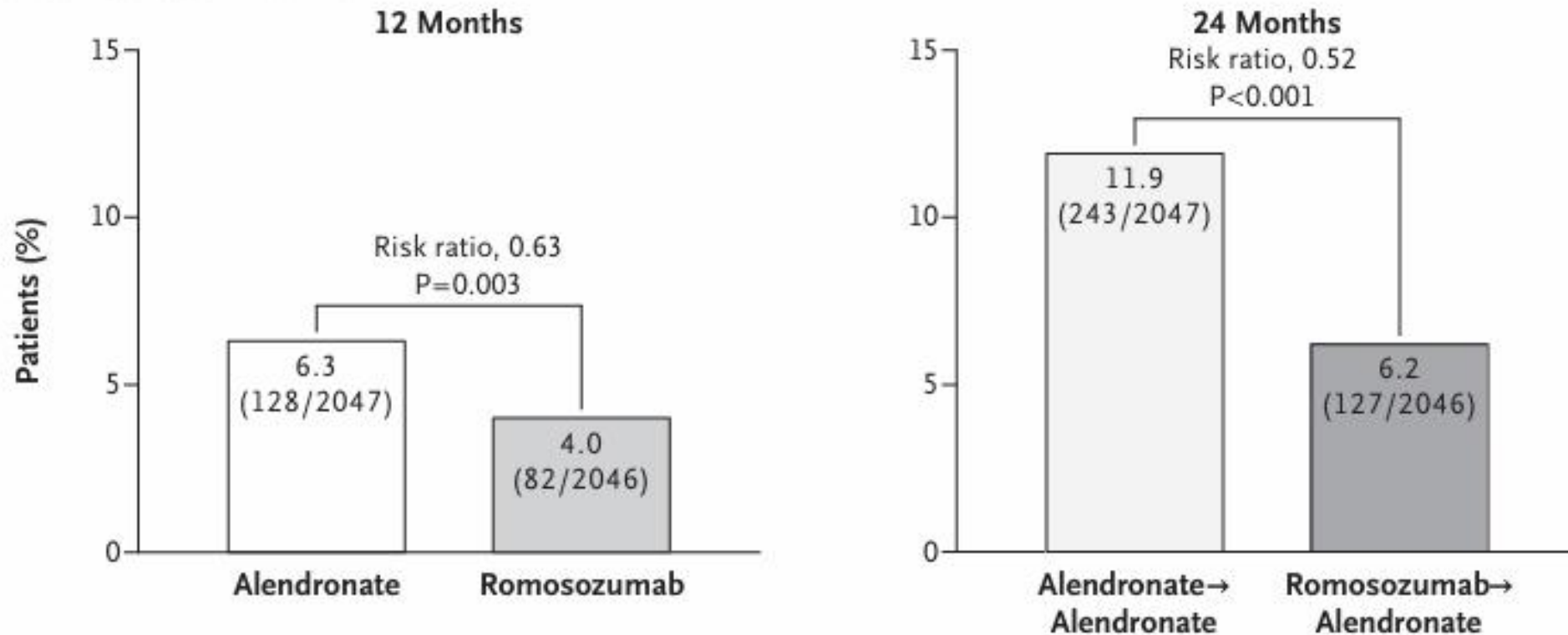
Total Hip BMD gains with a 2-year romosozumab-to-denosumab sequence approximated the effect of 7 years of denosumab alone¹

Romozozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis (ARCH study)



Romozozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis (ARCH study)

A Incidence of New Vertebral Fracture

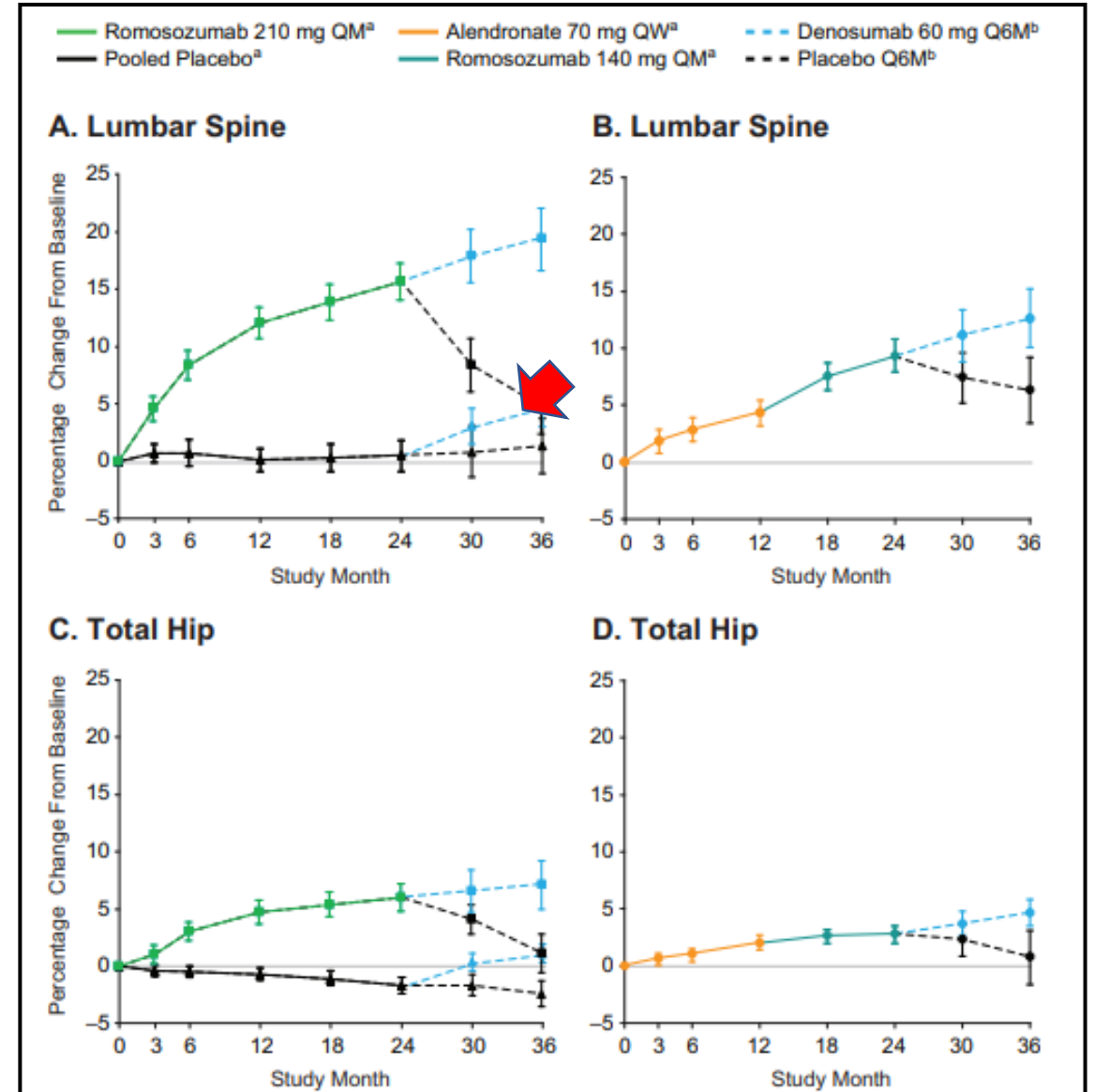


Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study

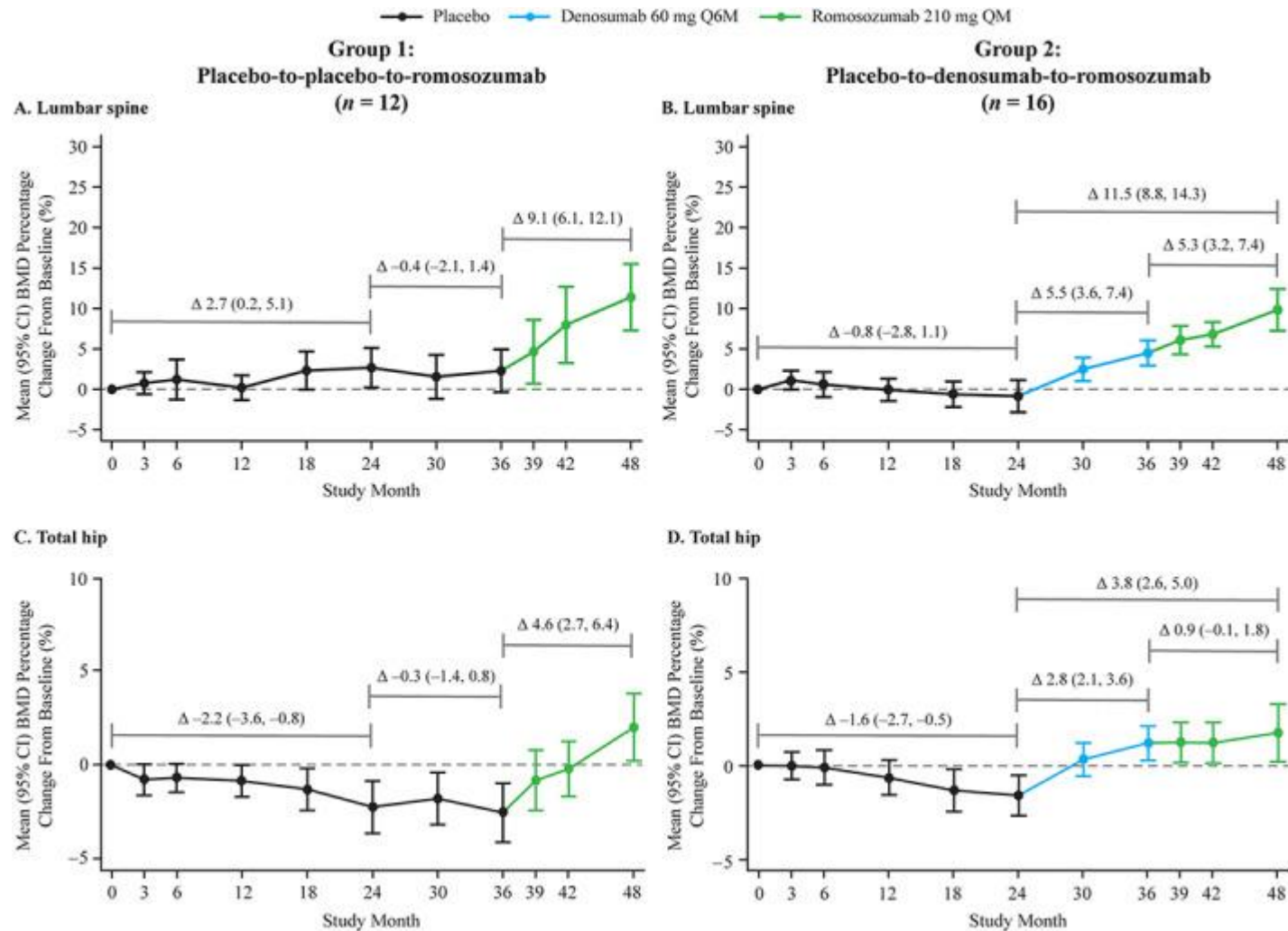
Michael R McClung,^{1,2} Jacques P Brown,³ Adolfo Diez-Perez,⁴ Heinrich Resch,⁵ John Caminis,^{6*} Paul Meisner,⁶ Michael A Bolognese,⁷ Stefan Goemaere,⁸ Henry G Bone,⁹ Jose R Zanchetta,¹⁰ Judy Maddox,¹¹ Sarah Bray,¹² and Andreas Grauer¹¹

✓ Dopo 12 mesi di trattamento l'efficacia del romosozumab raggiunge un plateau, con successiva perdita di BMD in caso di sospensione → **necessità di prosecuzione con antirassorbitivo**

✓ Passaggio da alendronato a romosozumab potrebbe ridurre la risposta terapeutica.

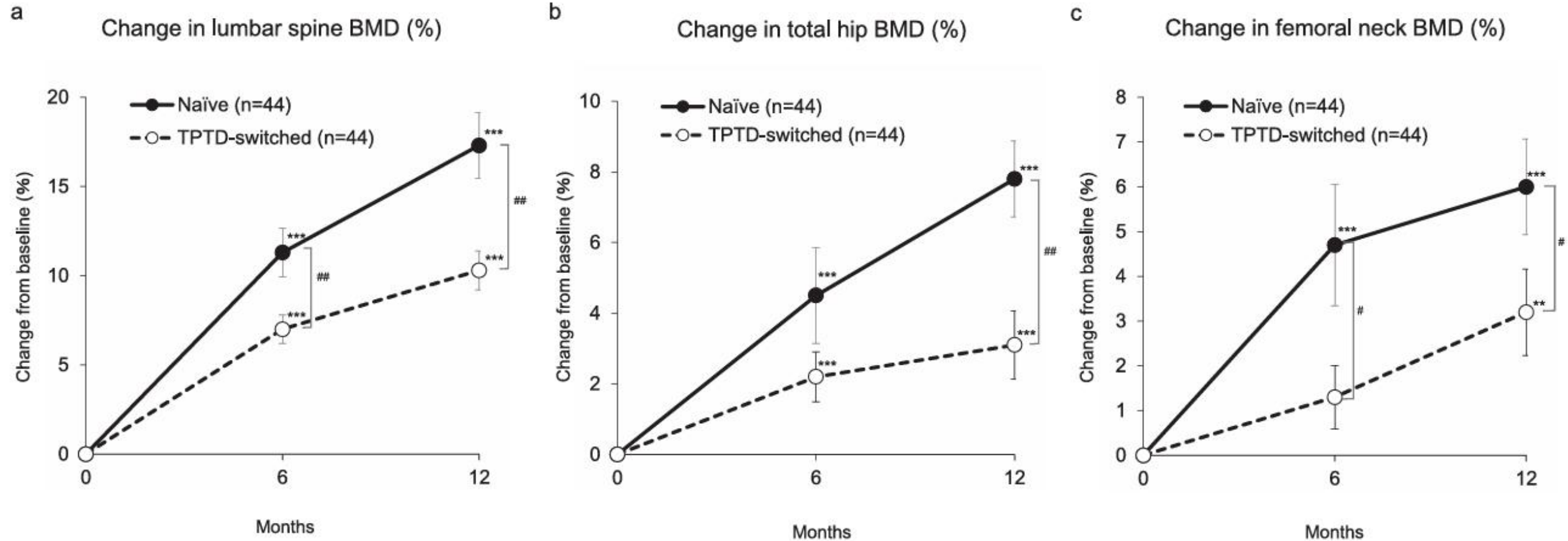


Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab



- ✓ Nel passaggio da denosumab a romosozumab non si assiste alla perdita di BMD che si ha con la TRPD
- ✓ Il guadagno resta cmq inferiore rispetto al trattamento dei pz naive

Impact of prior teriparatide treatment on the effectiveness of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis: A case-control study

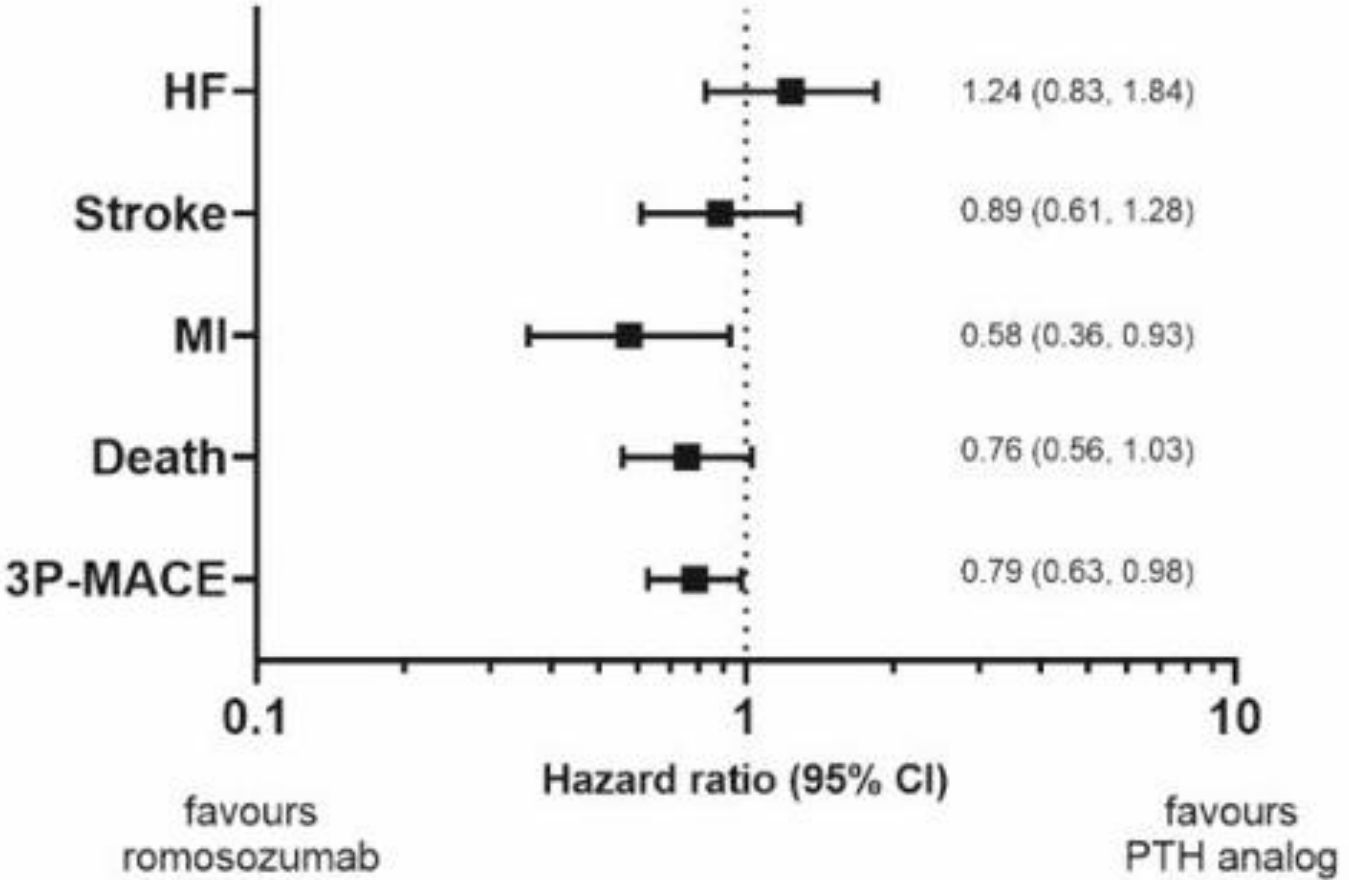


Cardiovascular Safety of Romosozumab vs PTH Analogues for Osteoporosis Treatment: A Propensity-Score-Matched Cohort Study

Sono stati analizzati i dati ottenuti da TriNetX, una rete globale di ricerca sanitaria che include cartelle cliniche elettroniche di 113 organizzazioni sanitarie con 136.460.930 pazienti in 16 paesi. I criteri di inclusione erano età ≥ 40 anni, diagnosi di osteoporosi e prescrizione di romosozumab o di un analogo del paratormone (PTH) (teriparatide/abaloparatide) tra agosto 2019 e agosto 2022.

Sono state create coorti abbinata per propensity score con rapporto 1:1 utilizzando variabili demografiche, comorbidità e farmaci per un totale di 5.610 pazienti per gruppo. **Gli eventi 3P-MACE sono stati significativamente meno frequenti nella coorte trattata con romosozumab rispetto all'analogo del PTH (158 vs 211 pazienti con un esito; $P = 0,003$), così come gli eventi ischemici miocardici (31 contro 58; $P = 0,003$) e quelli cerebrovascolari (56 vs 79; $P = 0,037$).**

Cardiovascular Safety of Romosozumab vs PTH Analogues for Osteoporosis Treatment: A Propensity-Score-Matched Cohort Study



Evaluation of the risk of cardiovascular events by romosozumab (genetical recombination) using NDB

- Studio retrospettivo osservazionale che ha usato il database nazionale giapponese dell'Health Insurance Claims and Specific Health Checkups (NDB).
- Confronto tra eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in 251.219 pazienti trattati con romosozumab vs 500.445 trattati con teriparatide da marzo 2019 a marzo 2023.
- **L'uso del romosozumab non ha aumentato l'incidenza di infarto miocardico o stroke**
- Risultato confermato in tutti i sottogruppi, inclusi quelli con e senza pregressa malattia cardiovascolare, e per sesso. Il rischio CV non era diverso per età o comorbidità.
- I dati sulla sicurezza sono stati in linea con quelli degli studi clinici e con la sorveglianza post-marketing.
- *Limitazioni:* mancanza di validazione delle definizioni MACE nel NDB e assenza di dati sui fattori legati allo stile di vita e al fumo, i risultati potrebbero non essere generalizzabili al di fuori del Giappone.



Evaluation of the risk of cardiovascular events by romosozumab (genetical recombination) using NDB

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) incidence

Patient category	Romosozumab Events	Teriparatide Events	Incidence (/100 PY)	aHR (95% CI)	Interpretation
Overall	1,853	3,427	1.09 vs. 1.22	1.00 (0.94–1.06)	No increased risk
No prior MACE	1,565	2,696	0.97 vs. 1.02	1.01 (0.95–1.08)	Neutral risk
Recent past MACE	71	258	7.76 vs. 8.90	0.93 (0.72–1.21)	Numerically lower, not statistically sig.
Distant past MACE	217	473	3.18 vs. 3.21	1.00 (0.85–1.18)	Neutral risk
Male	258	758	1.81 vs. 2.07	0.93 (0.81–1.07)	No increased risk
Female	1,595	2,669	1.03 vs. 1.09	1.02 (0.96–1.09)	No increased risk

TERAPIA SEQUENZIALE

TERAPIA SEQUENZIALE: QUANDO E PERCHE'

- ✓ Raggiungere il target terapeutico in termini di BMD quanto prima possibile nei pz ad alto rischio fratturativo
- ✓ Mantenere i guadagni in termini di BMD ottenuti con TPTD, DNS O RMZ essendo noto che alla sospensione si assiste ad una progressiva perdita della BMD
- ✓ Ottimizzare l'effetto antifratturativo del TPTD e del RMZ
- ✓ Proteggere dal rischio di frattura da rebound dopo interruzione del denosumab
- ✓ Proteggere da eventi avversi (ONJ, fratture atipiche, problemi di safety/tollerabilità)
- ✓ Migliorare la prevenzione di fratture nei pz non responders ai trattamenti di prima linea
- ✓ Consolidare i risultati di una terapia combinata

The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence

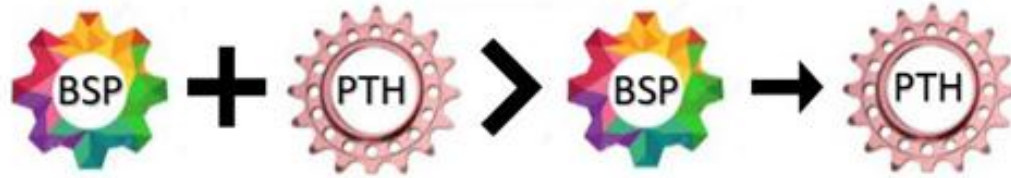


The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence

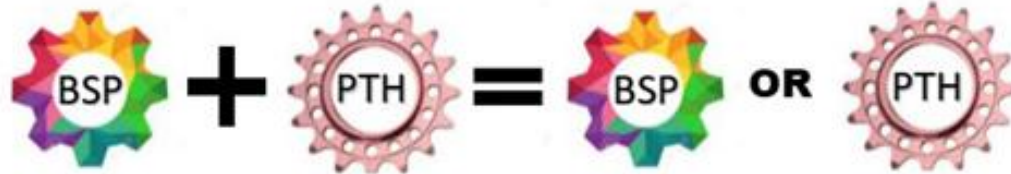
Combination Therapy

At Spine

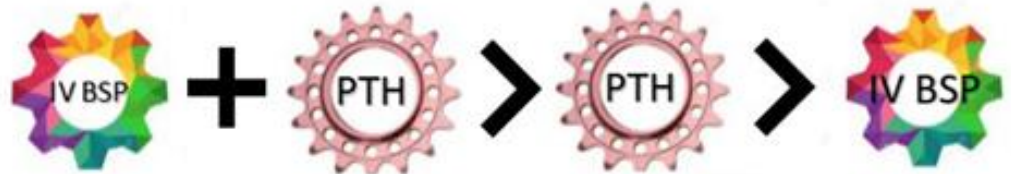
At Hip



Cosman F et al. JCEM 2009;94(10);3772



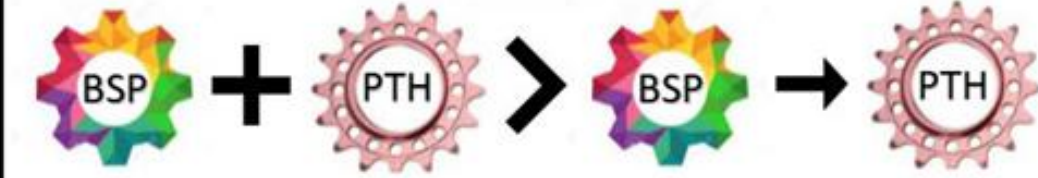
PaTH Black DM et al. NEJM 2005;353



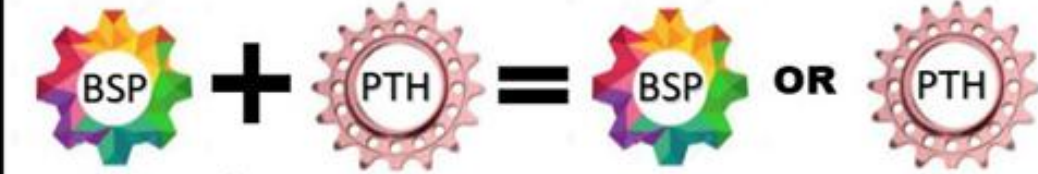
Cosman F et al. JBMR 2011;26(3);503



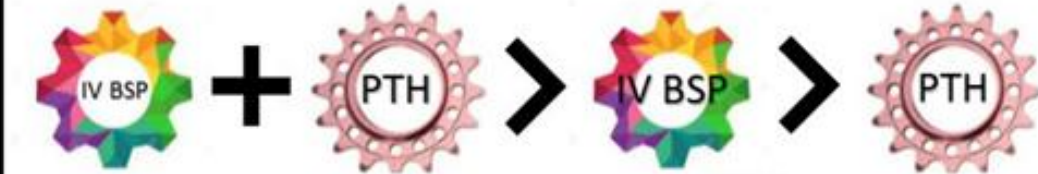
DATA - Tsai JN et al. Lancet 2013;382
DATAswitch - Leder BZ et al. Lancet 2015;386



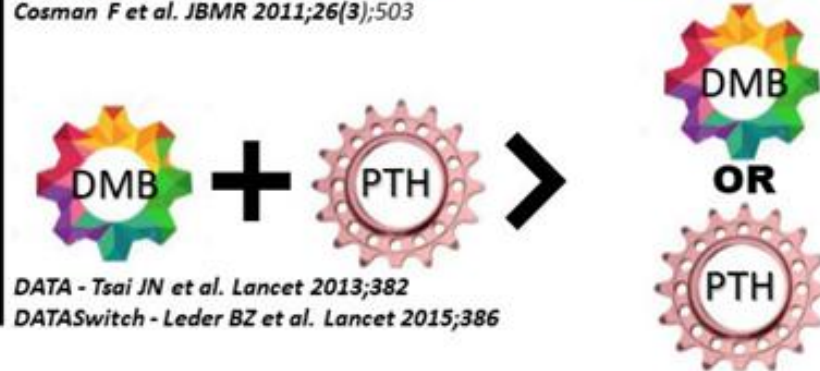
Cosman F et al. JCEM 2009;94(10);3772



PaTH Black DM et al. NEJM 2005;353

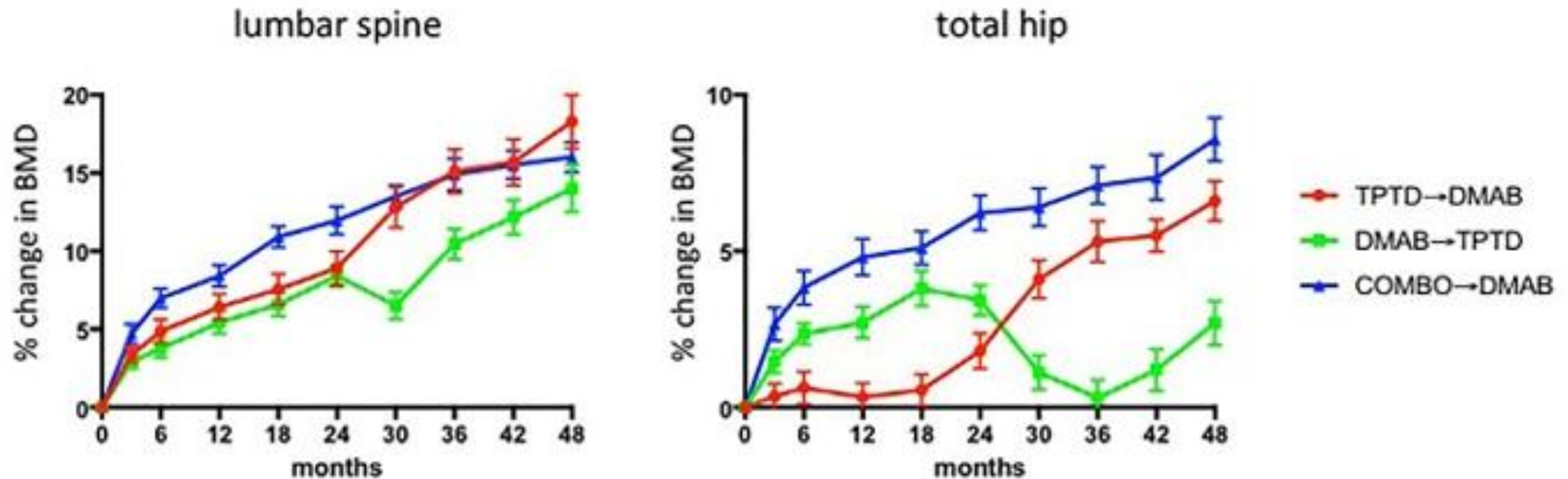


Cosman F et al. JBMR 2011;26(3);503



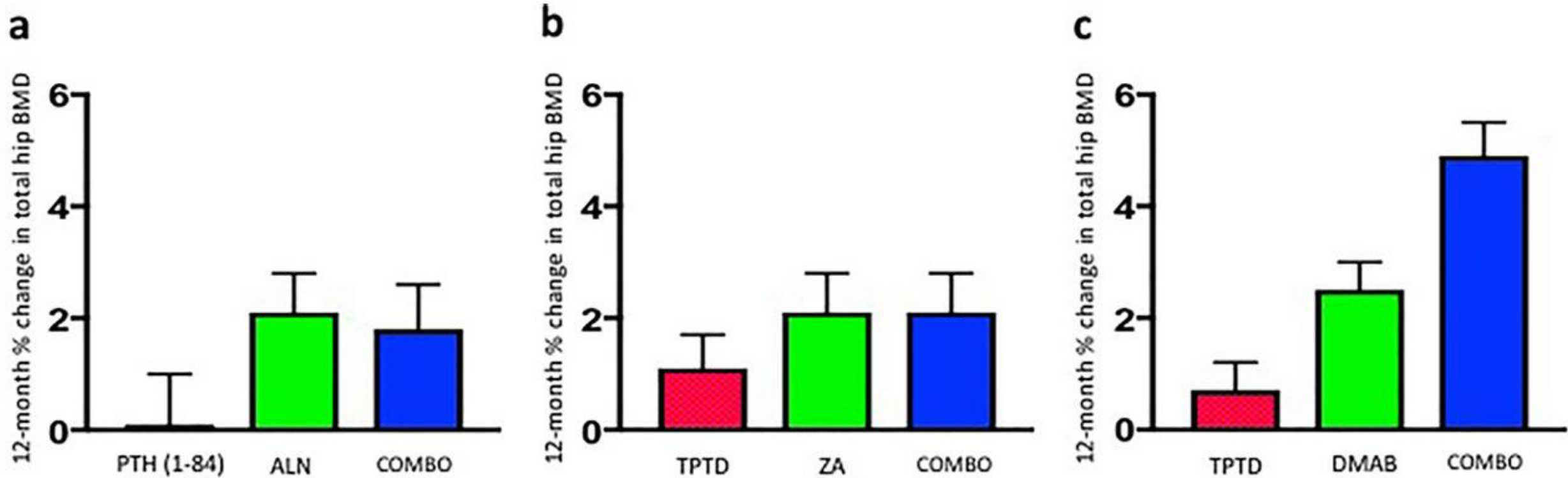
DATA - Tsai JN et al. Lancet 2013;382
DATAswitch - Leder BZ et al. Lancet 2015;386

Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy



Change in lumbar spine and total hip BMD in osteoporotic women who received 2 years of TPTD followed by 2 years of DMAB, 2 years of DMAB followed by 2 years of TPTD, and 2 years of both drugs followed by 2 years of DMAB (blue triangles). All groups differ significantly at the hip, but not the spine, at month 48

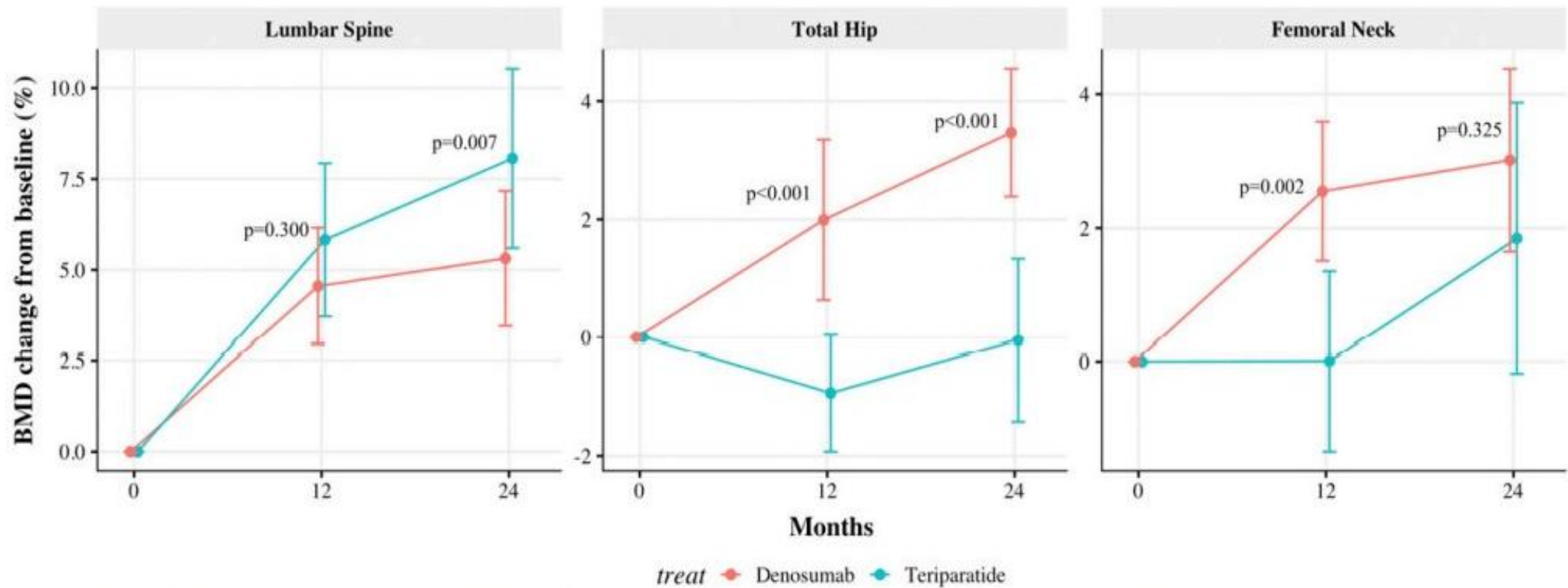
Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy



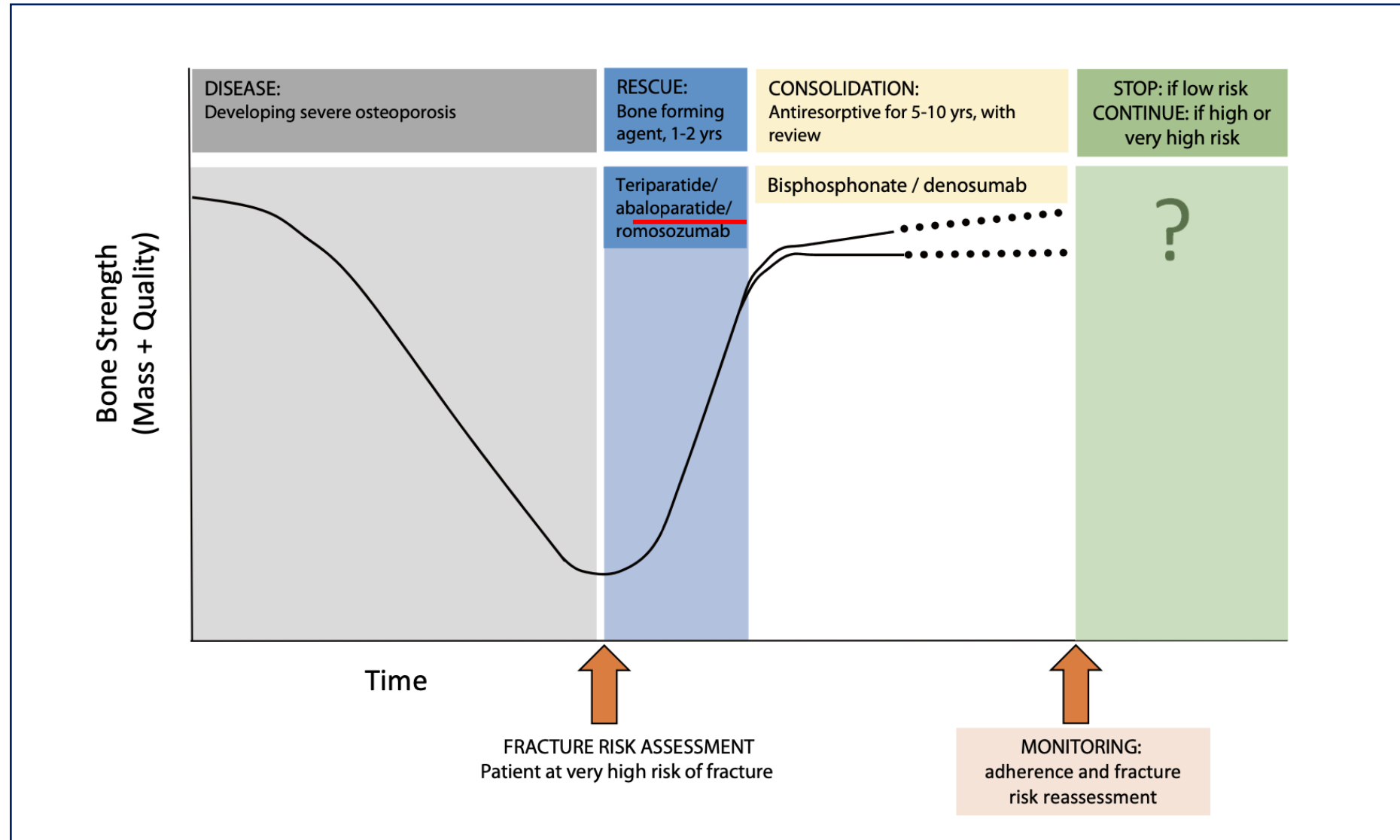
One-year change in total hip BMD in osteoporotic women treated with (A) PTH (1-84), alendronate (ALN) and both drugs (COMBO), (B) teriparatide (TPTD), zoledronic acid (ZA) and both drugs (COMBO), and (C) teriparatide (TPTD), denosumab (DMAB) and both drugs (COMBO). (Adapted from Reeve and colleagues, Cosman and colleagues, and Finkelstein and colleagues.)

Comparison of Teriparatide and Denosumab in Patients Switching From Long-Term Bisphosphonate Use

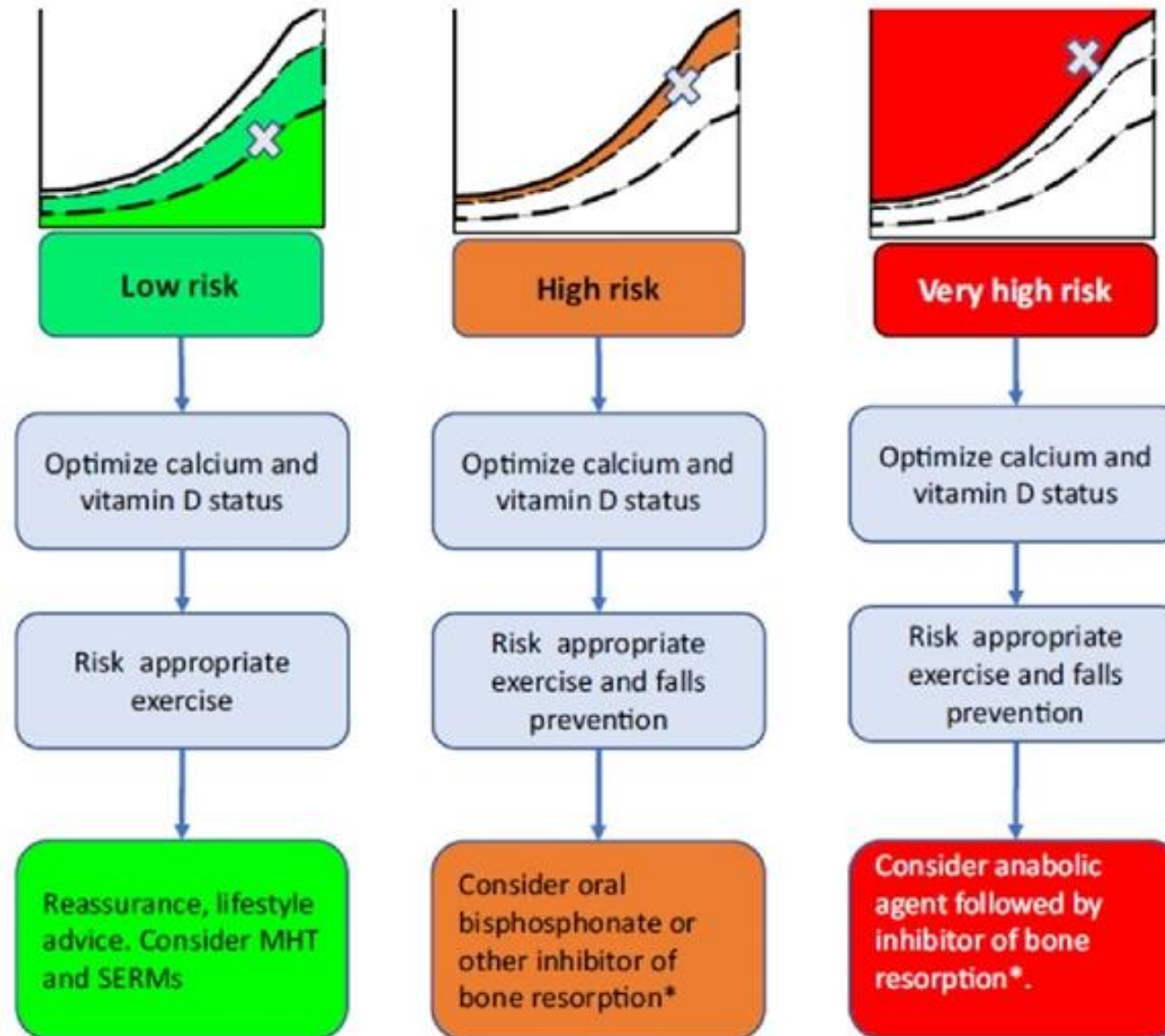
BMD change from baseline of denosumab vs teriparatide



Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments



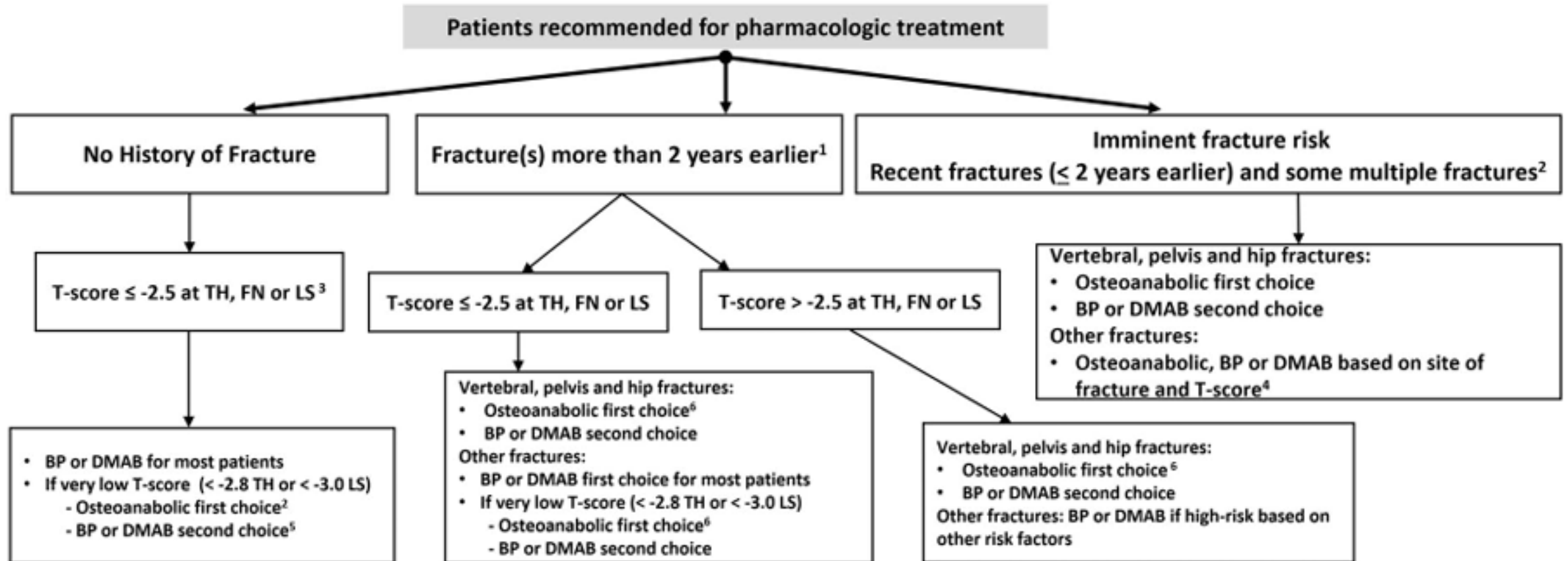
Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures



Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024

Treatment Targets:

- For imminent risk patients, maximal rapid reduction in fracture risk
- For patients with T-score ≤ -2.5 , minimal target is to increase T-score to > -2.5 , higher for patients with fracture history, or other major risk factors
- For patients with T-score > -2.5 , increase TH T-score by 0.2 (3%) and LS by 0.5 (6%)



Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS

Differente strategia di consolidamento farmacologico a seconda della durata di trattamento pregresso con DNS:

- In caso di sospensione dopo un periodo di trattamento < 2.5 aa → alendronato orale per 12-24 mesi da iniziare a 6 mesi dall'ultima somministrazione di DNS con monitoraggio del CTX sierico a 3 mesi e poi ogni 6 mesi se in range
- In caso di sospensione dopo un periodo di trattamento >2.5 aa → infusione di zoledronato 5 mg ev a 6 mesi dall'ultima somministrazione di DNS con monitoraggio del CTX sierico a 3 e 6 mesi e indicazione a una seconda infusione di zoledronato 5 mg ev in caso di CTX > 0,280 ng/ml.

CONCLUSIONI

- Attualmente abbiamo a disposizione 3 classi di farmaci che con meccanismi diversi riducono il rischio di frattura
- La valutazione del rischio e del sito di frattura sono dirimenti per impostare il trattamento farmacologico idoneo
- La terapia sequenziale influisce sull'efficacia in termini di BMD e riduzione del rischio di fratture