

Die Osteoporose-Spritze Bonviva i.v.

Studiendaten

Stand Mai 2010

BONE

**IBandronate Osteoporosis trial
in North America and Europe**

Studiendesign

- **Multizentrische, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie über 3 Jahre**
- **Primärer Endpunkt:
neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren**
- **2.946 Patienten in Europa und Nordamerika**
- **3 Gruppen**
 - **Placebo**
 - **Ibandronat oral: 2.5 mg täglich**
 - **Ibandronat oral: 20 mg jeden 2. Tag, 12 Dosen alle 3 Monate**
- **500 mg Calcium und 400 IU Vitamin D**
- **60 Minuten Nahrungskarenz nach Medikamenteneinnahme**

Therapieregime mit einnahmefreien Intervallen > 2 Monate

12 x 20 mg Ibandronat oral jeden 2. Tag (240 mg in 3 Monaten)

⇒ annähernd gleiche kumulative Dosis in 3 Monaten wie mit 2.5 mg Ibandronat oral täglich (~ 225 mg in 3 Monaten)

Sun	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat
1 X	2	3 X	4	5 X	6	7 X
8	9 X	10	11 X	12	13 X	14
15 X	16	17 X	18	19 X	20	21 X
22	23 X	24	25	26	27	28
29	30	31				

Sun	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Sun	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

X = 20mg oral Ibandronat

Einschlußkriterien

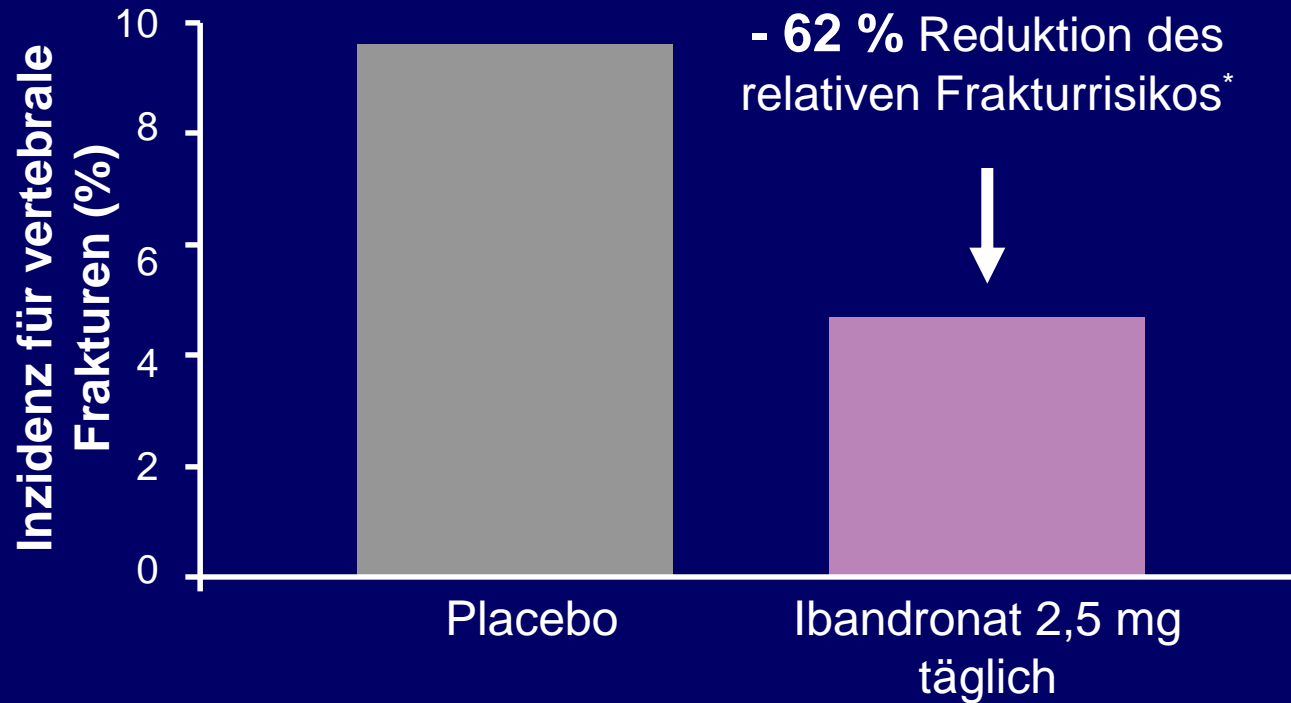
- Alter 55–80 Jahre
- Zeit nach der Menopause (TSM) ≥ 5 Jahre
- Prävalenz von 1–4 Wirbelkörperfrakturen
- Knochendichte (BMD) T-Score ≤ -2.0 in mindestens einem Wirbelkörper L1–L4

Kein Ausschluß von Patienten mit GI-Problemen

Primärer Endpunkt:

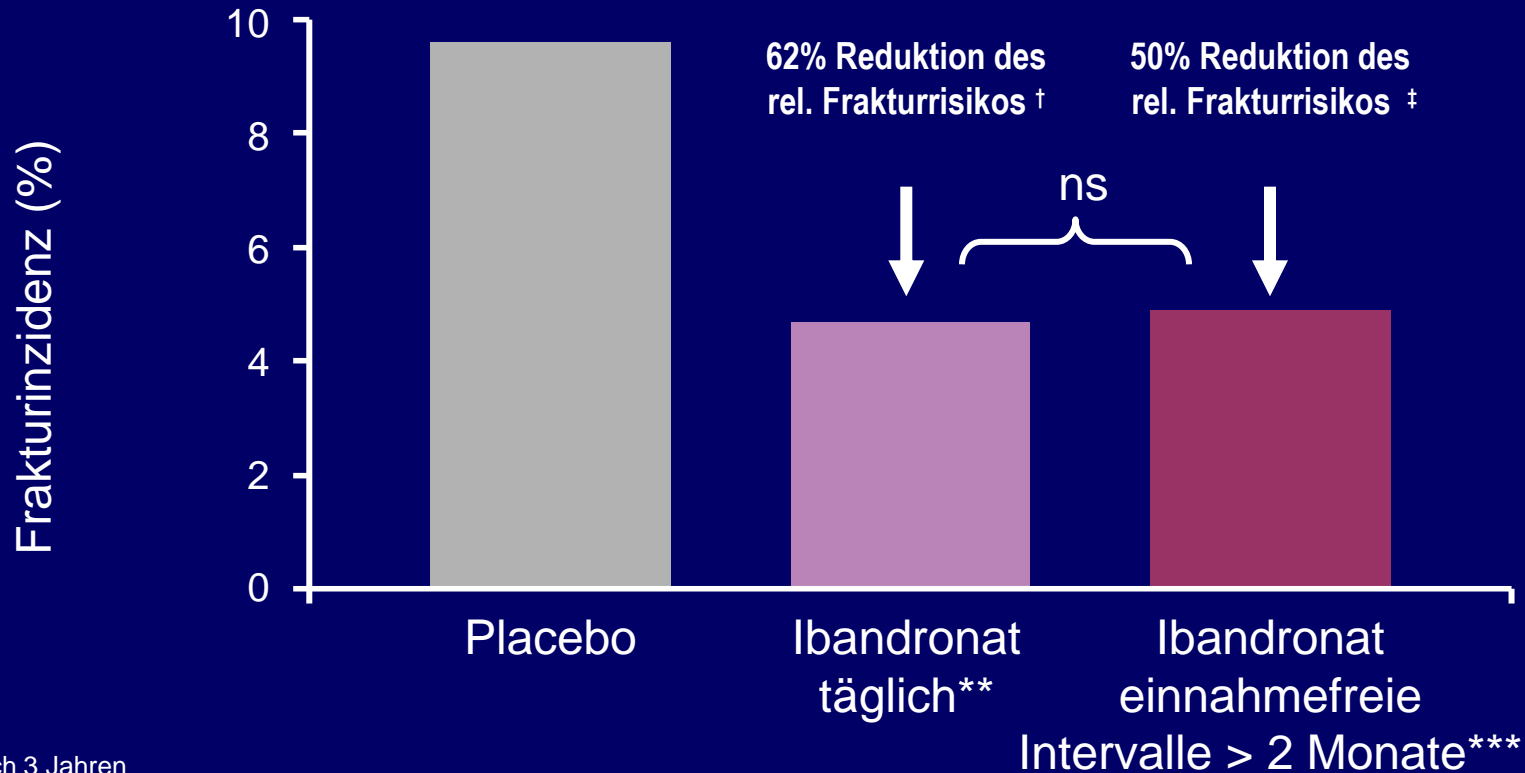
**Neu aufgetretene
Wirbelkörperfrakturen
nach 3 Jahren**

Senkung des vertebraalen Frakturrisikos nach 3 Jahren



*p=0.0001 vs Placebo
alle Patienten erhielten Vit. D und Calcium

Ibandronat senkt das Risiko für Wirbelkörper-Frakturen auch bei intermittierender Gabe*



* nach 3 Jahren

** Ibandronat 2,5 mg täglich

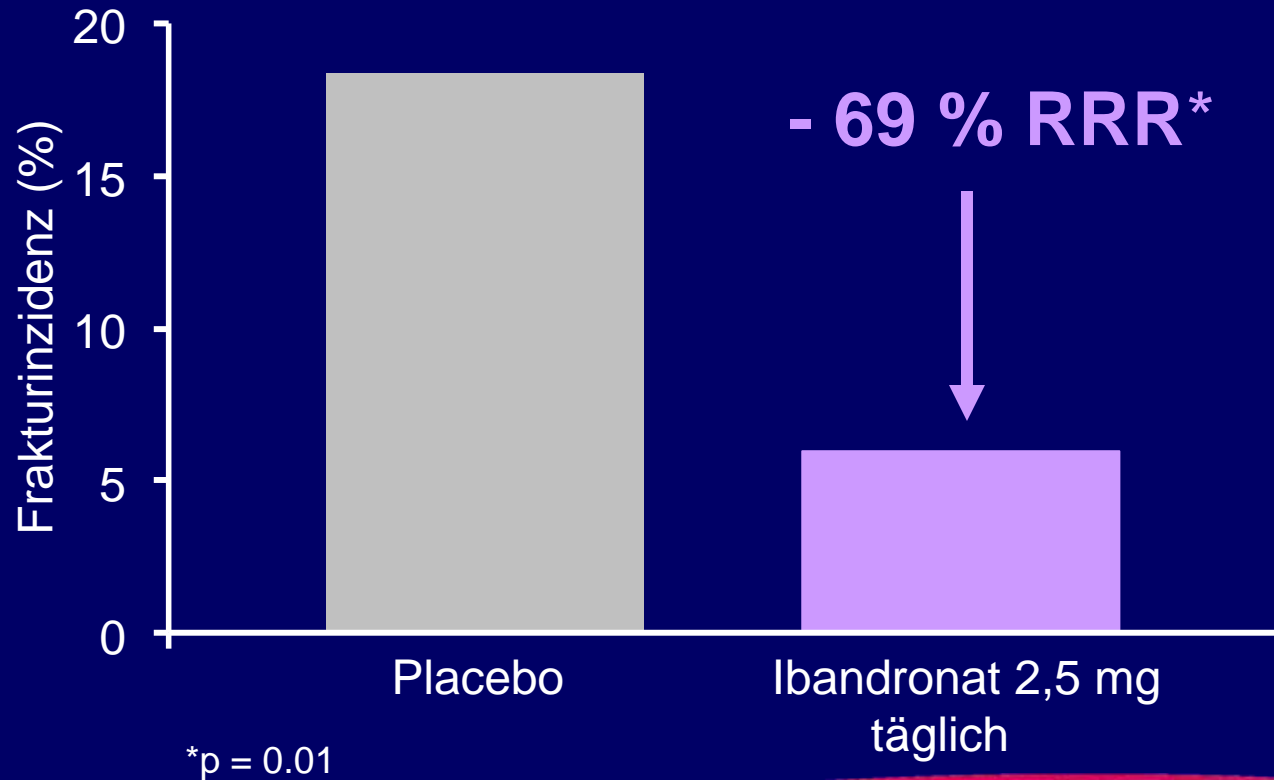
*** Ibandronat 12 x 20 mg an jedem 2. Tag, dann einnahmefreies Intervall > 2 Monate

† $p=0.0001$ und ‡ $p=0.0006$ vs Placebo; ns = nicht signifikant ($p=0.2785$ zwischen Gruppen)

BONE

Nicht-vertebrale Frakturen

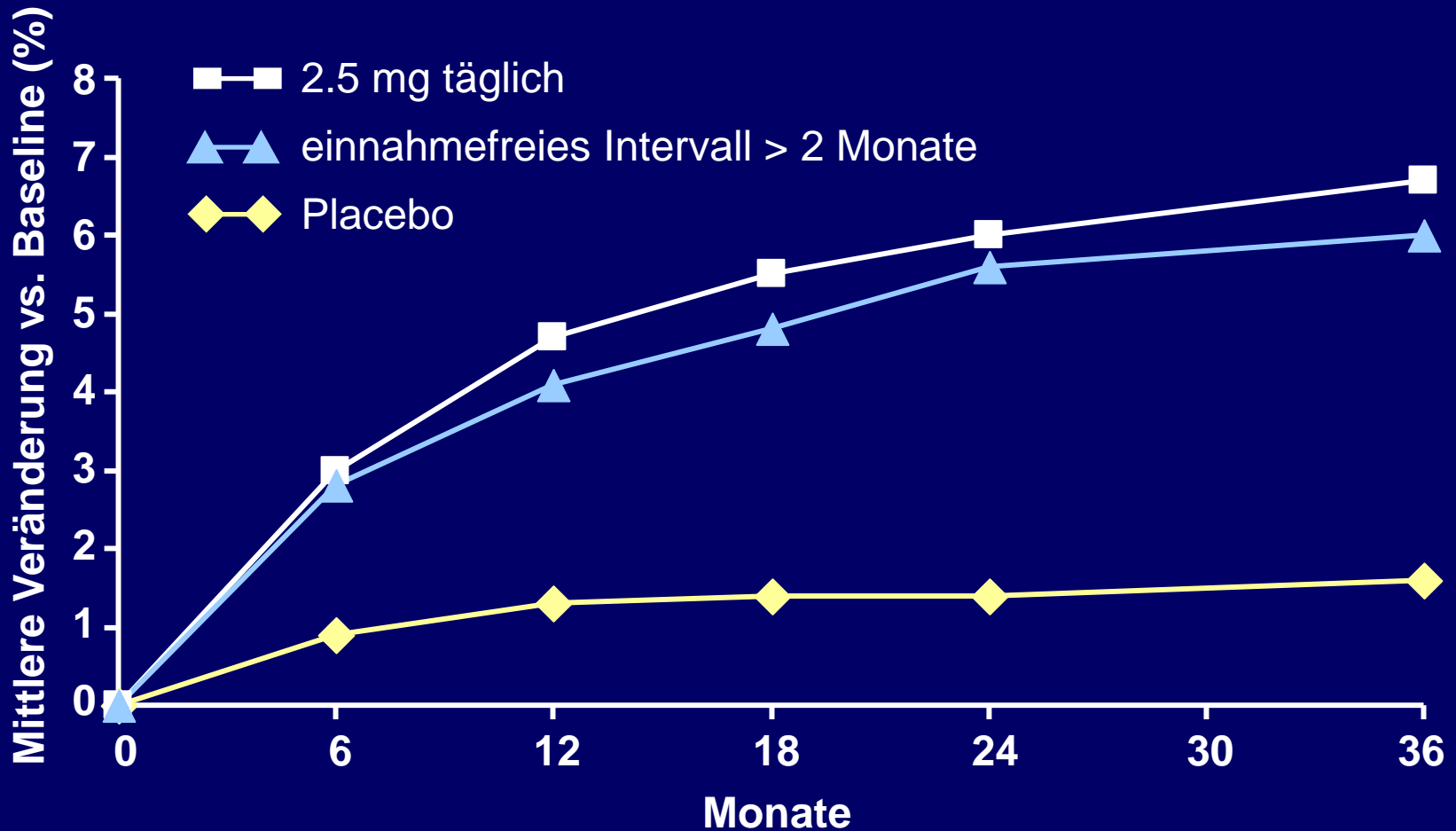
Signifikante Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko (Posthoc-Analyse bei **Patientinnen mit SH BMD < -3,0**)



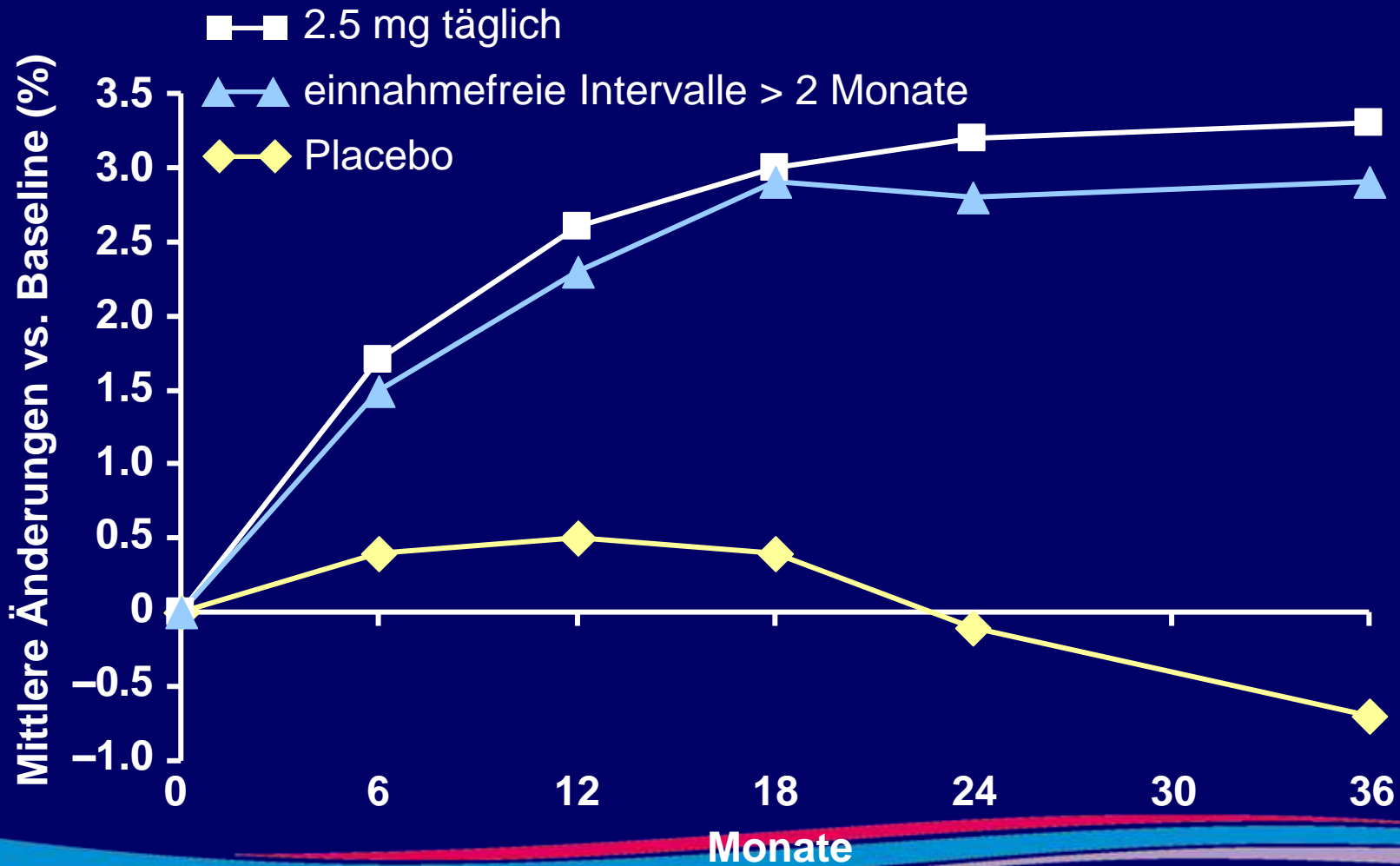
BONE

Zunahme der Knochendichte

Signifikante Zunahme der Knochendichte (LWS)



Signifikante Zunahme der Knochendichte (Hüfte)



DIVA

Bridgingstudie zu Ibandronat i.v.

Osteoporose-Spritze
Boniva® i.v.



Bridging

Nachweis der therapeutischen Gleichwertigkeit

↑ LWS BMD \Leftrightarrow ↓ vertebrale Frakturen

Ziel: Nachweis der “non-inferiority” bezügl. LWS-BMD



Frakturdaten
für
Ibandronat
2,5 mg* täglich

Ibandronat
i.v.
alle 2 bzw. 3
Monate

Fraktur-
daten für
einnahmefreie
Intervalle
> 2 Monate^o

* Relative Riskreduktion vertebraler Frakturen: 62% nach 3 Jahren¹

^o Relative Riskreduktion vertebraler Frakturen: 50% nach 3 Jahren¹

¹Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

DIVA

Studiendesign

- Randomisiert, doppel-blind, double-dummy, Phase III
- Non-inferiority Studie
- 1.395 Patientinnen, 5 Jahre nach Menopause, 55 – 80 Jahre, LWS (L2–L4) BMD T-score < -2.5 and ≥ -5 (wie *MOBILE*)
- Täglich Calcium (500mg) und Vitamin D (400 IU)
- 3 Arme:

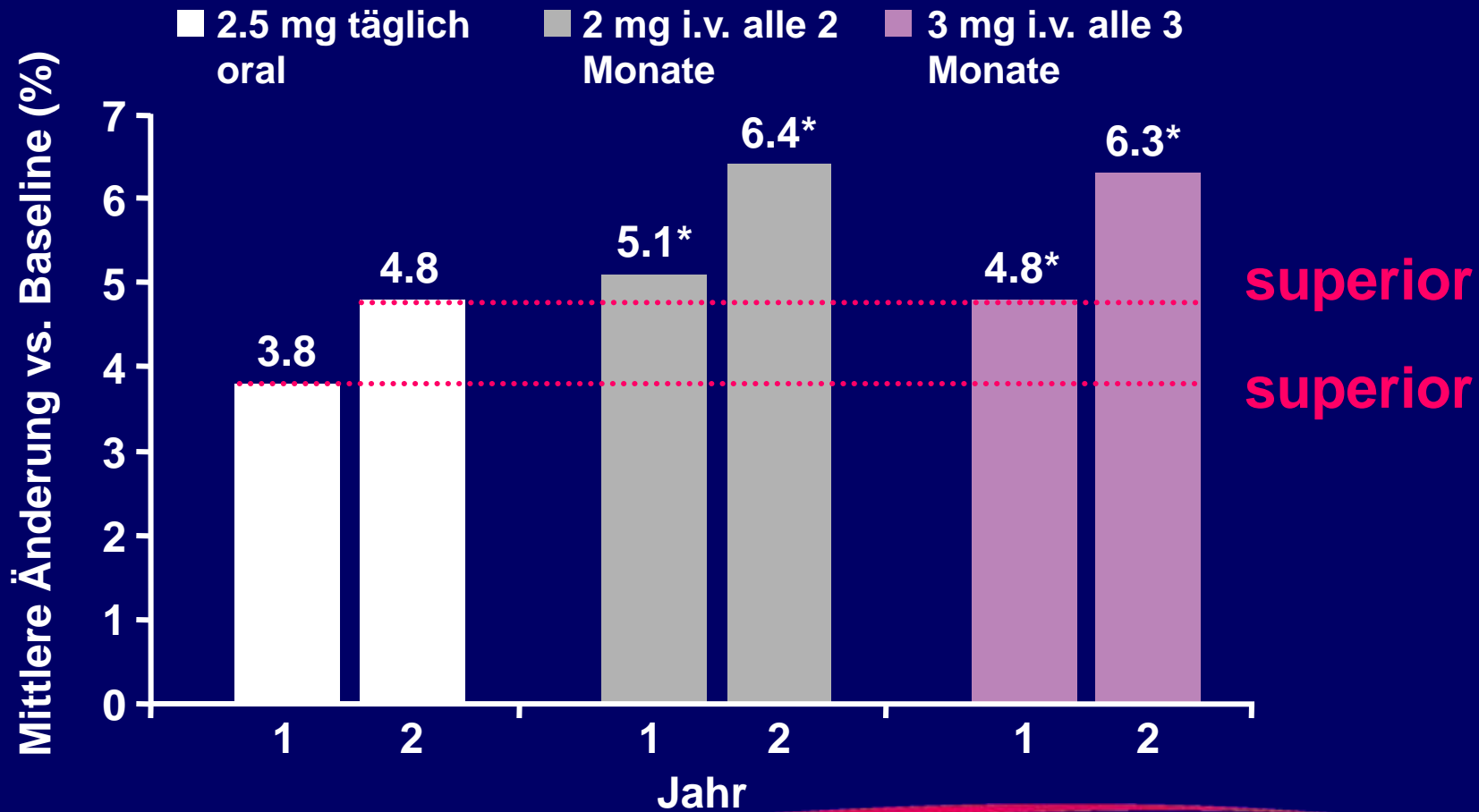
**2.5 mg
täglich
Ibandronat
oral**

**2 mg i.v.
alle 2 Monate
Ibandronat
Bolusinjektion**

**3 mg i.v.
alle 3 Monate
Ibandronat
Bolusinjektion**

LWS-BMD

Signifikant stärkere Zunahme mit i.v.

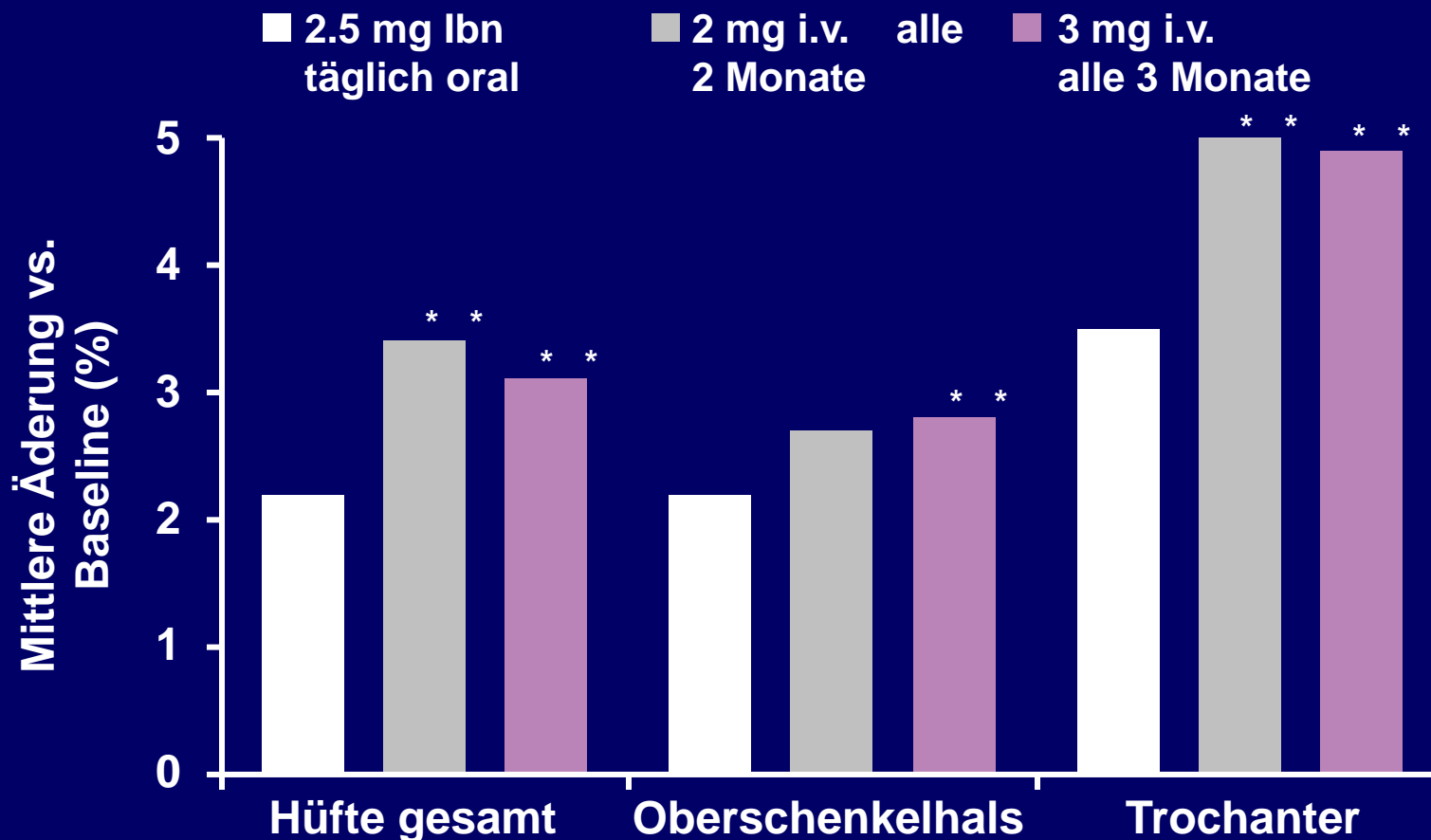


PP Analyse; *p<0.001 vs 2.5 mg Ibandronat oral täglich

¹Delmas et al. Arthritis Rheum 2006; 54:1838 - 1846

²Eisman et al. J Rheum 2008; 35 (3): 488 - 497/2005

Proximaler Femur: 2 – Jahresdaten - Stärkere Zunahme mit i.v.



*p<0.05 vs 2.5 mg täglich oral; superior

Emkey R, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52 (Suppl.): 4060

Posthoc-Analyse der DIVA Studie: Nicht-vertebrale Frakturen

- **Ziel**

- Vergleich der nicht-vertebralen Frakturraten im Hinblick auf die kumulierte Jahresexposition (ACE*) von Ibandronat

- **Methode**

- Unter Beibehaltung der Randomisierung von DIVA (ITT-Population)
- Sekundärer Endpunkt in DIVA:
Klinische osteoporotische Frakturen
(durch Röntgen bestätigt: Schlüsselbein, Oberarmknochen, Handgelenk, Becken, Hüfte, Bein)

Posthoc Analyse der DIVA Studie

Vergleich der nicht-vertebralen Frakturraten
im Hinblick auf die kumulierte Jahresexposition (ACE*) von Ibandronat

Höhere Dosis (ACE 12 mg)

3 mg i.v. alle
3 Monate



2 mg i.v. alle
2 Monate



Niedrigere Dosis (ACE 5.5 mg)

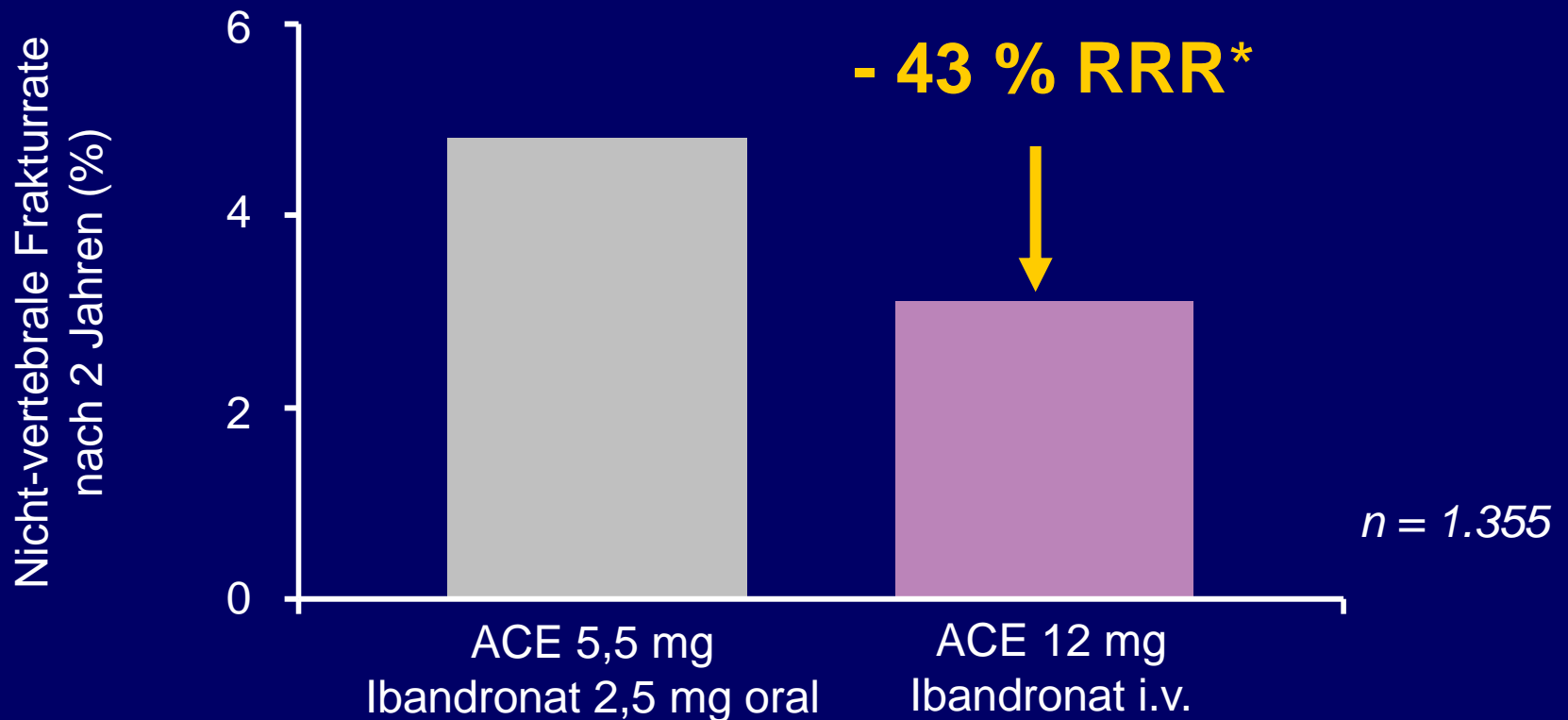
Täglich oral
2.5mg



*ACE = Dosis x Anzahl pro Jahr x Resorption (e.g. $2.5 \times 365 \times 0.6\% = 5.5 \text{ mg ACE}$)

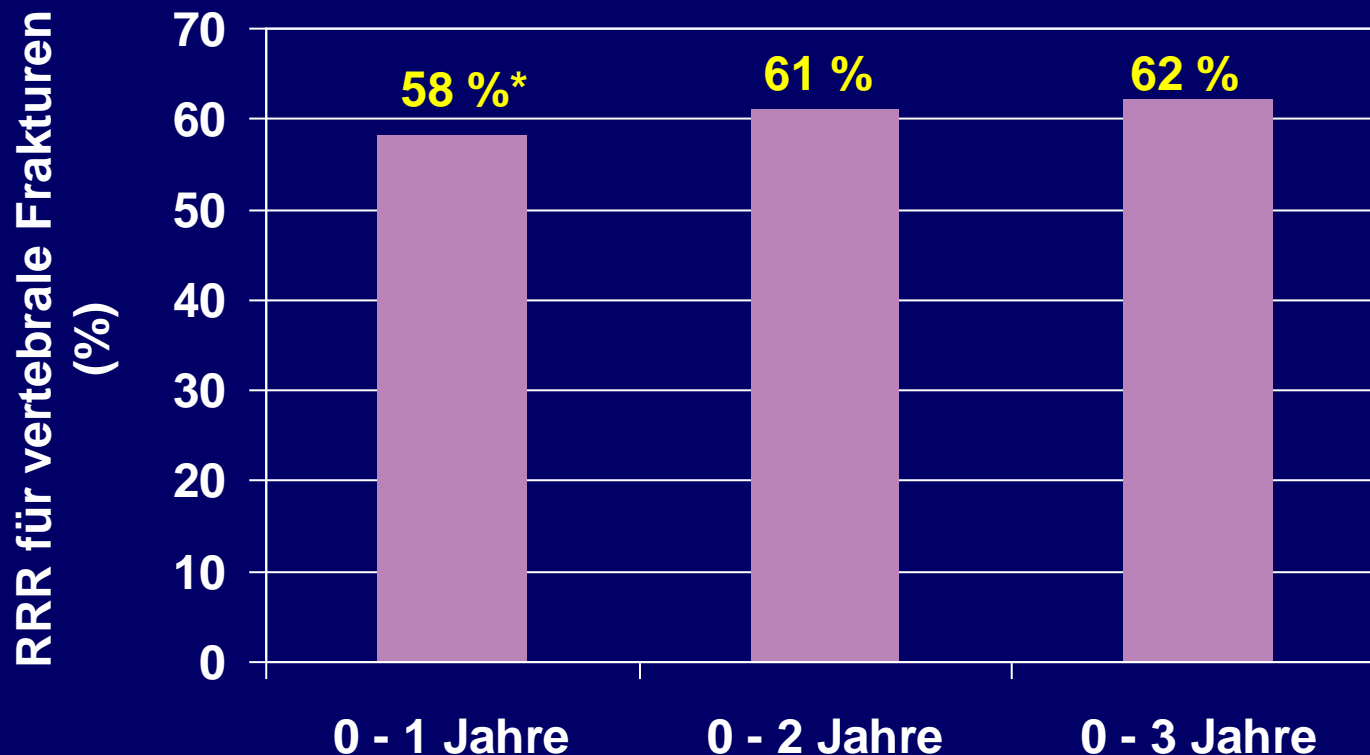
**Resorption für orales Ibandronat = 0.6% (Barrett J, et al. J Clin Pharmacol 2004;44:951-65)

Signifikante Risikoreduktion für nicht-vertebrale Frakturen (nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum)



Nachhaltige Wirksamkeit

Nachhaltige Senkung des Risikos für neue Wirbelkörperfrakturen mit Ibandronat

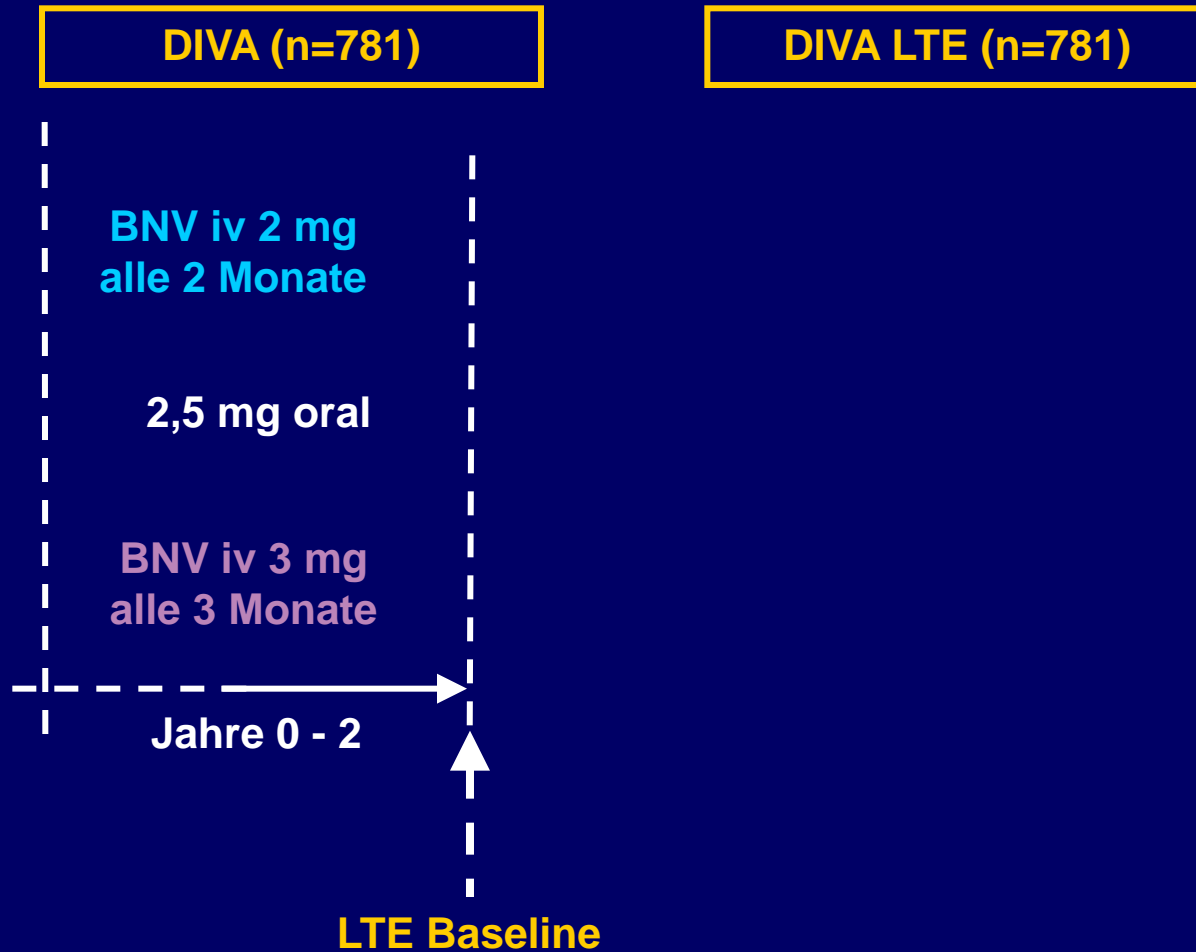


*nicht signifikant, $p = 0,0561$
Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9

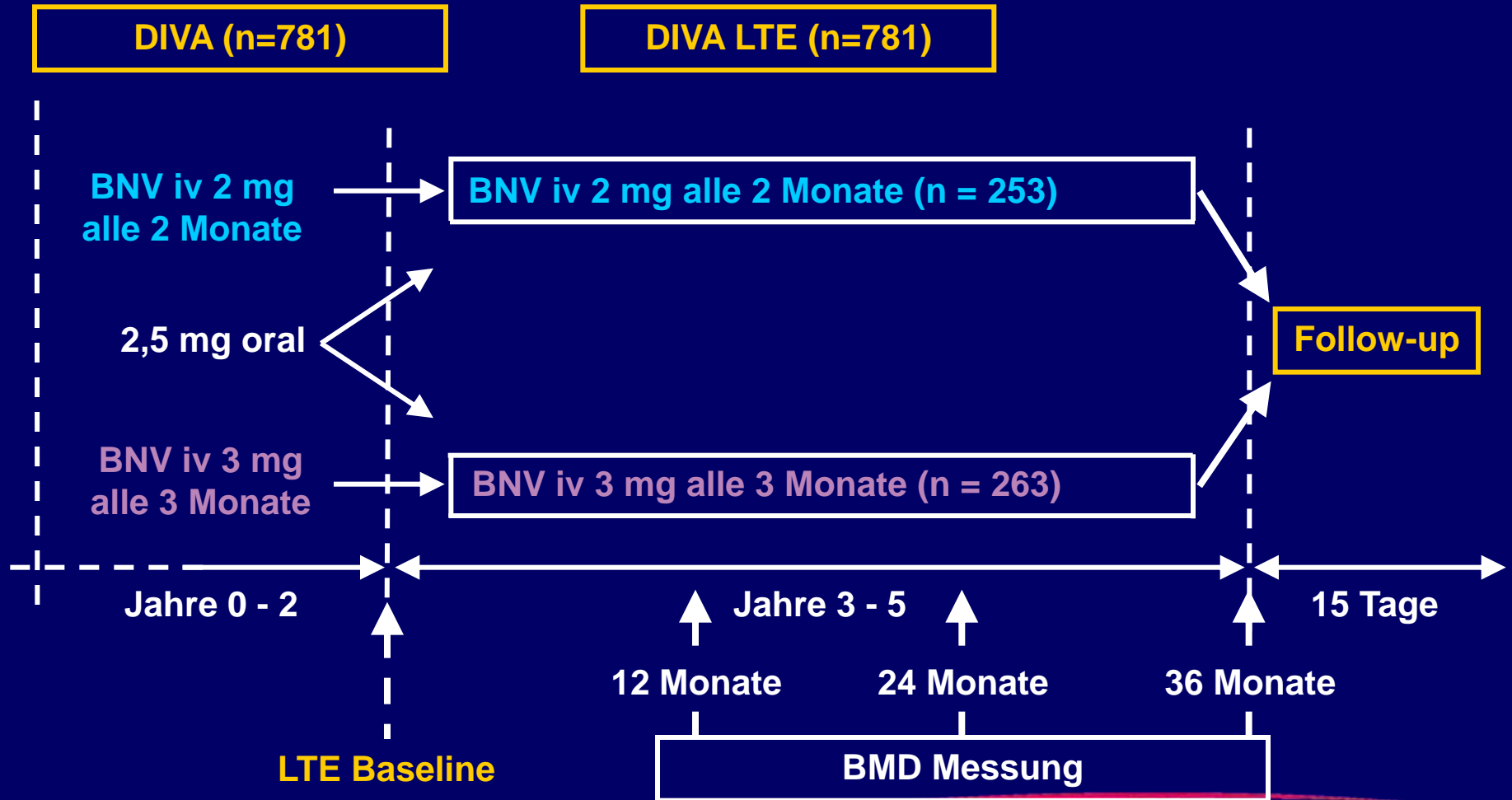
DIVA LTE

**5 – Jahresdaten zur
Zunahme der Knochendichte**

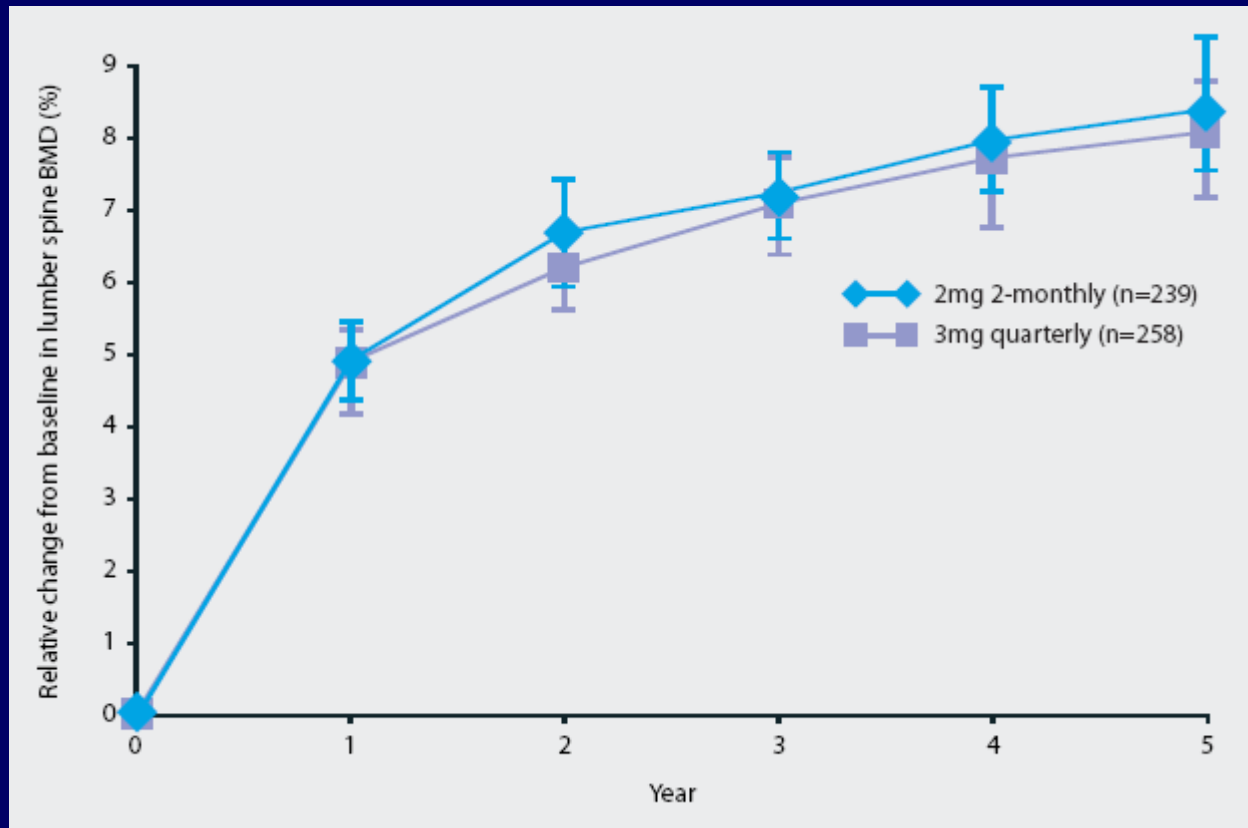
DIVA Long Term Extension - Design



DIVA Long Term Extension - Design



Kontinuierliche Zunahme der LWS- BMD DIVA LTE – 5 Jahresdaten



Verträglichkeit

BONE: Sicherheit und Verträglichkeit unter Ibandronat ist Placebo vergleichbar

	Placebo	2,5mg täglich	einnahme- freie Inter- valle >2 Mo.
Alle AE (%)	89	91	92
Alle kausalen AE (%)	18	20	19
Alle kausalen AE, die zum Abbruch führten (%)	6	5	6
Alle SAE (%)	22	23	25
Alle kausalen SAE (%)	3	3	3
Alle kausalen SAE, die zum Abbruch führten (%)	<1	<1	<1

AE = unerwünschtes Ereignis

SAE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ähnliches Sicherheitsprofil für Bonviva i.v. und 2,5 mg oral

	2,5 mg tgl. oral (n = 465)	3 mg / 3 Monate i.v. (n = 469)
Med.-bez. UE	37 %	42 %
Gastrointestinale UE	14,4 %	11,7 %
Kreatinin Änderung	0 %	0,4 %
Kieferosteonekrose	0 %	0 %
Grippeähnliche Erkrankung*	0,6 %	3,6 %

UE = unerwünschtes Ereignis

* Postinjektionssymptome (bis 3 Tage nach Injektion und Dauer \leq 7 Tage)

Renale Verträglichkeit von Ibandronat i.v.

Günstige pharmakokinetische Eigenschaften:

- Hohe Proteinbindung: 85 – 87 %¹
(Relativ langsamer, passiver Einstrom in Nieren-Tubuluszelle)
- Kurze Gewebehalbwertszeit: 24 Tage²
(Geringe Akkumulationsgefahr)

**Bonviva i.v. ist als einziges intravenöses Bisphosphonat
zugelassen als Bolusinjektion (15-30 Sek.)**

¹ Fachinformation Bonviva® 3 mg Injektionslösung

² Bauss F et al. Osteoporos Int (2004) 15: 423 - 433

Postinjektionssymptome: Grippe-ähnliche Erkrankung (ILI)

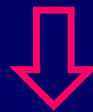
- ILI:
Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Knochenschmerzen, Kopfschmerzen.....
- Auftreten innerhalb 3 Tagen nach Injektion und Dauer ≤ 7 Tage
- etwas häufiger unter i.v. Applikation
(3,6 % Bonviva i.v. vs. 0,6 % 2,5 mg täglich oral)

Wichtig zu wissen:

- treten in der Regel nach der 1. Injektion auf
- meist leichter bis mäßiger Verlauf
- verschwinden spontan innerhalb der ersten Tage

Erleichterte Patientenführung mit Bonviva i.v.

- Bonviva i.v. sichert die Persistenz für ein Quartal
→ Grundlage für eine erfolgreiche Therapie
- Quartalsweiser Kontakt gibt dem behandelnden Arzt die Gelegenheit, den Therapieverlauf zu begleiten und ggf. die Therapie anzupassen
→ Erleichterte Patientenführung
- Regelmäßiger Patientenkontakt (einmal pro Quartal)



Unterstützung der Patientenführung durch Bonviva i.v.