

Évolution de l'incidence des métastases osseuses et de leur traitement par anti-résorbeurs en France entre 2009 et 2018 : étude OPTIMOS

Cyrille Confavreux¹, Béatrice Bouvard², Nicolas Girard³, Pauline Bosco-Levy⁴, Clarisse Marchal⁵, Manon Walter⁵, Eric Lehmann⁶, Gaelle Desameric⁶, Manon Belhassen⁵

*1) Centre Expert des Métastases Osseuses CEMOS Service de rhumatologie sud, Hospices Civils de Lyon, INSERM UMR 1033 LYOS - Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
2)CHU d'Angers 3)Institut Curie 4)CHU de Bordeaux 5)PEL Lyon 6)AMGEN*

11 décembre 2023 – SFR– Paris France

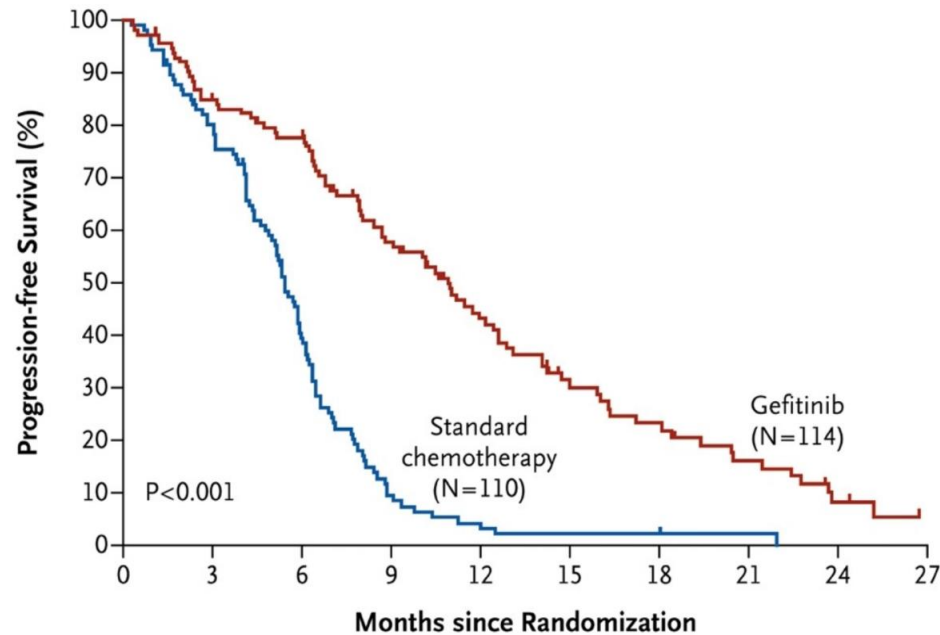


Déclaration d'intérêts

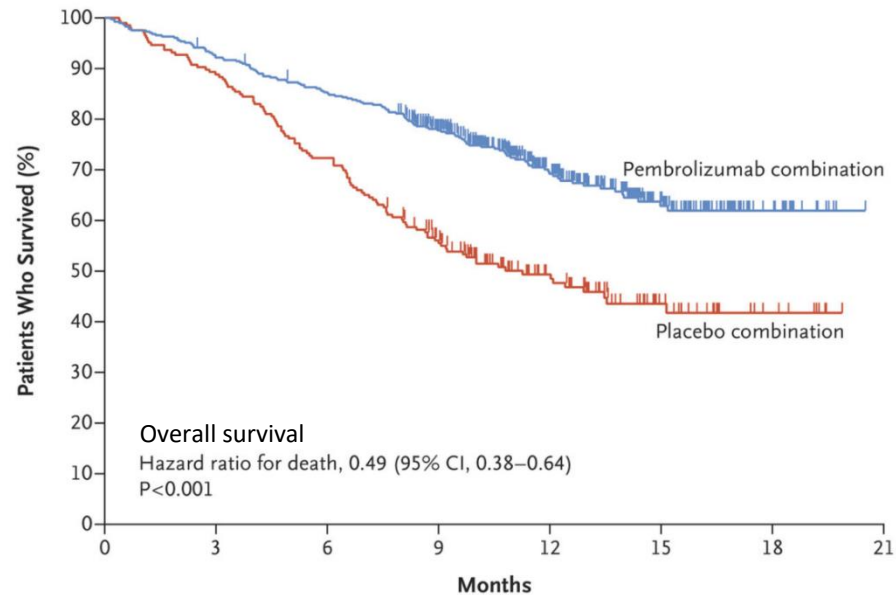
- Conférences oncologie: Amgen, Lilly
- Bourses de recherche:
 - Prix Amgen France pour la Science et l'Humain 2023
 - MSD Avenir
 - SFR Dreamer – Novartis
 - Bourse de Recherche Amgen
- Membre de la famille salarié de l'industrie pharmaceutique: 0
- Intérêt financier dans l'industrie pharmaceutique : 0

- Introduction -
nouvelle ère dans la prise en charge du cancer

Des progrès fantastiques en oncologie avec la médecine personnalisée qui transforme la survie de nombreux patients même au stade IV



Maemondo et al. NEJM 2010

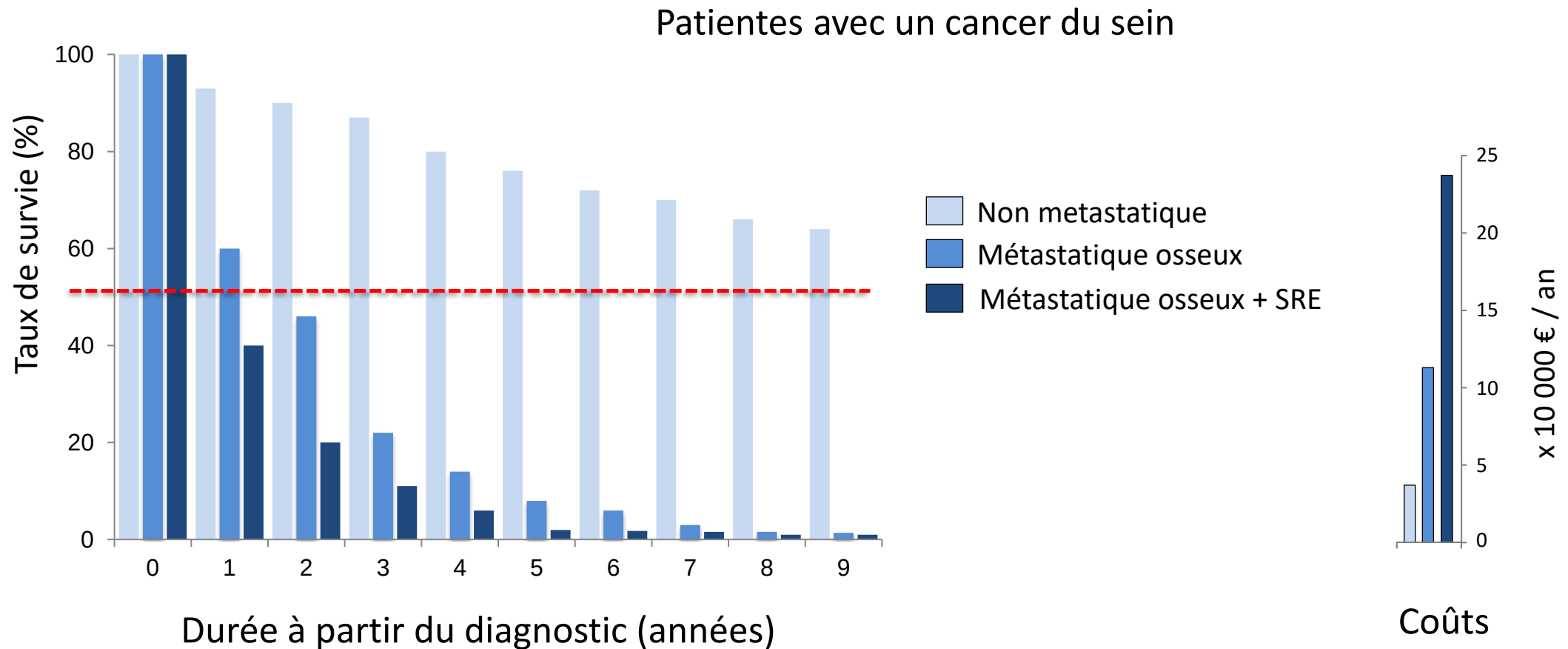


Ganghi et al. NEJM 2018

Exemple des patients avec un cancer du poumon non à petites cellules avec les inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR (gauche) et les inhibiteurs de check-points immunitaires (droite)

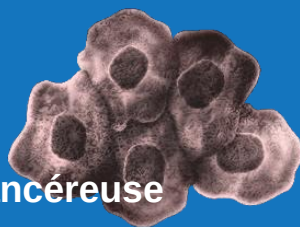
Chronicisation => locomotion, activité physique et risque fracturaire sont essentiels à prendre en compte dans les années à venir

Les métastases osseuses sont associées à un coût médical et socio-économique majeur

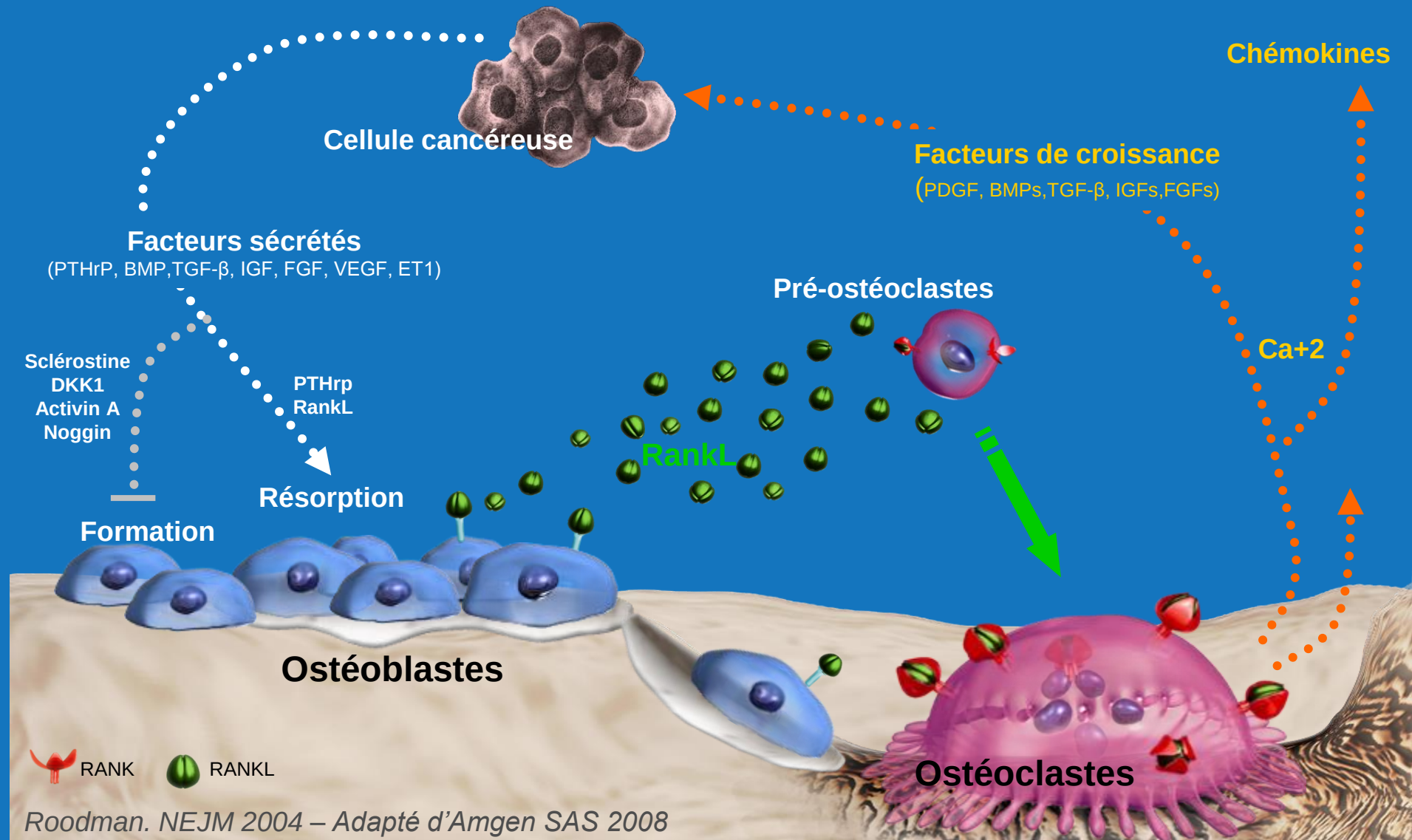


Quels sont les traitements systémiques
disponibles pour prévenir
les complications des métastases osseuses ?

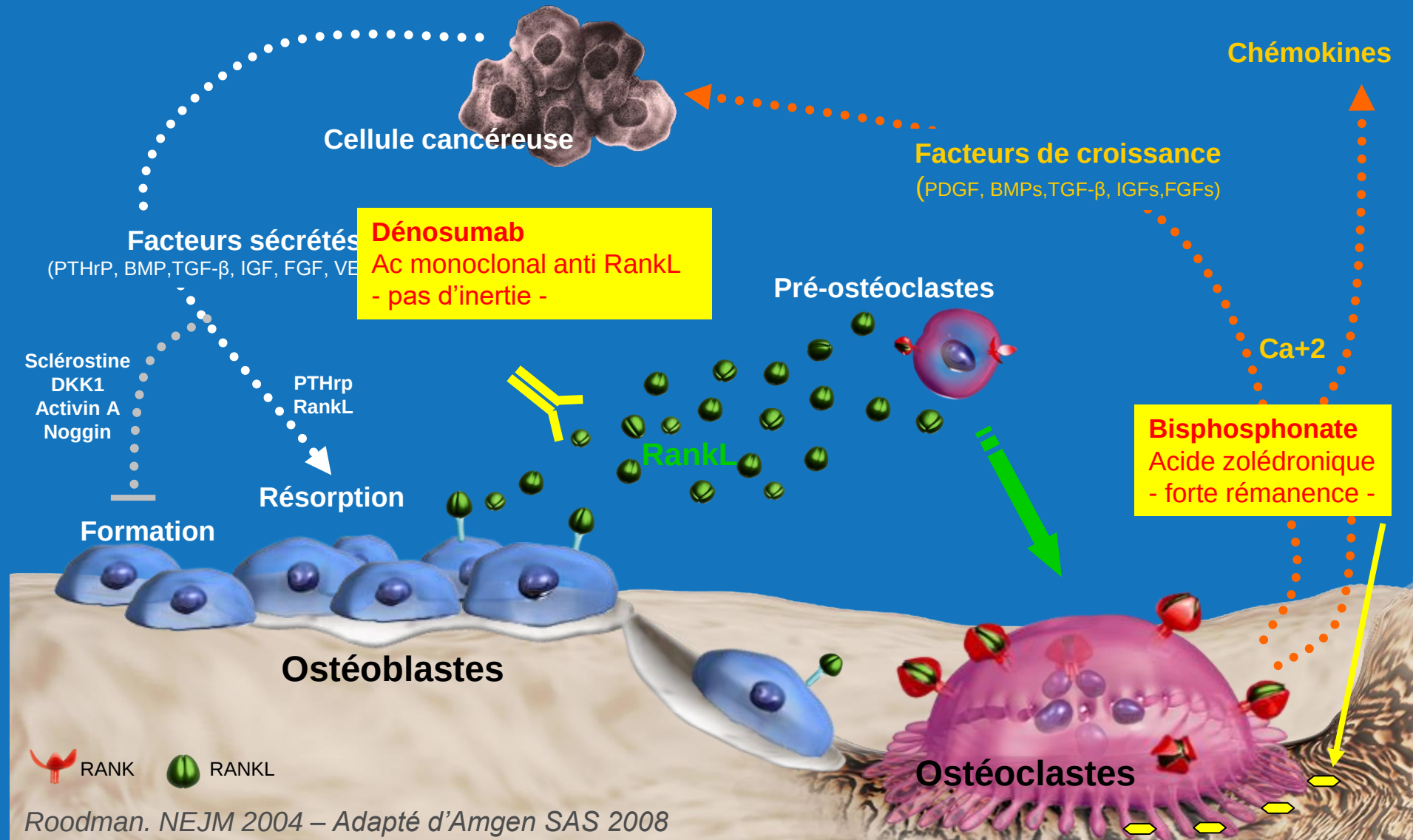
Cellule cancéreuse



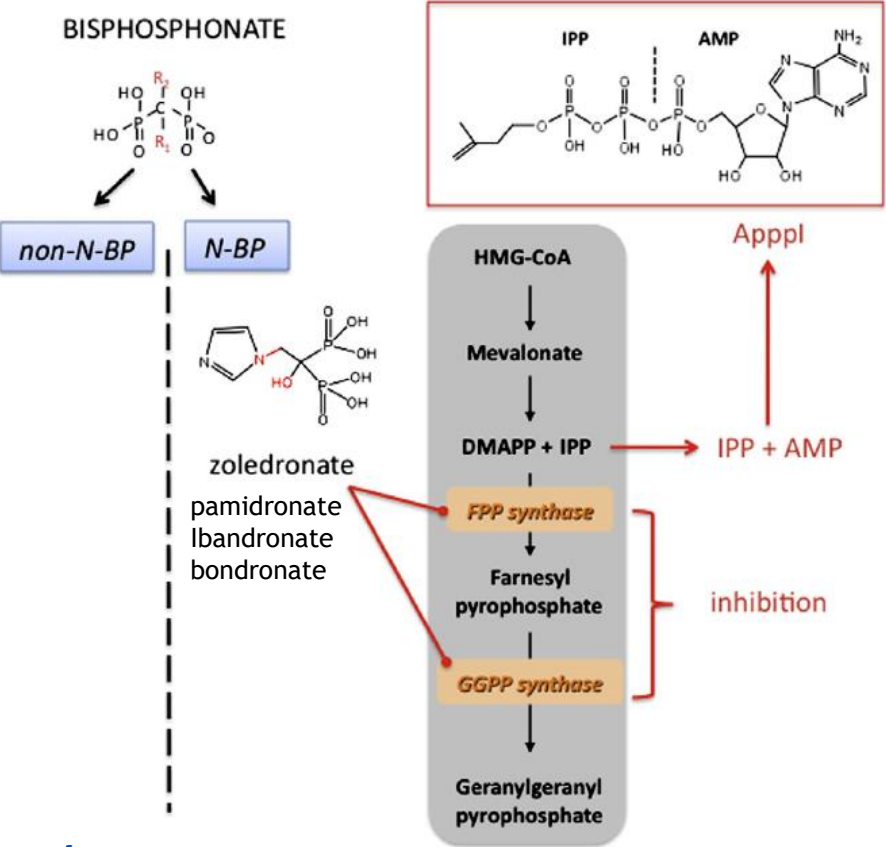
Le cercle vicieux des métastases osseuses



Bloquer le cercle vicieux des métastases osseuses en plus des traitements oncologiques

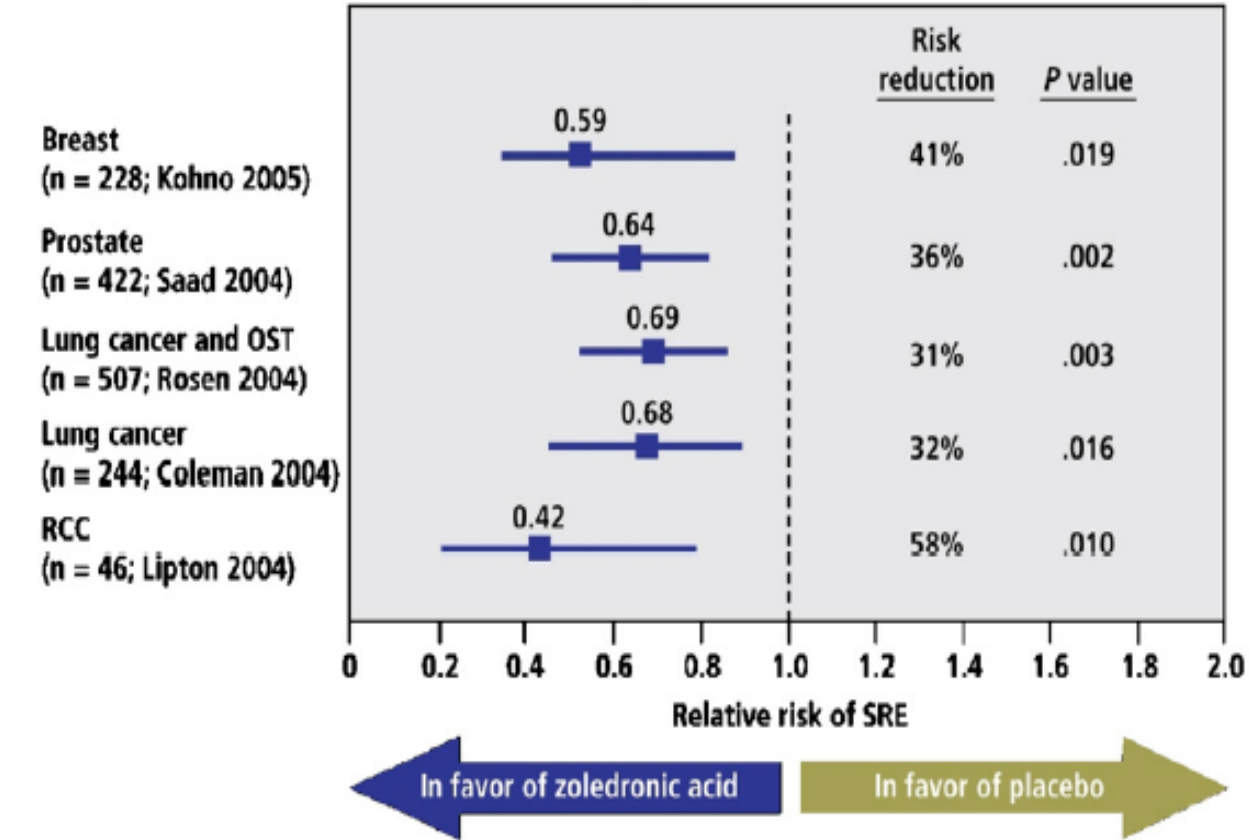


Essais cliniques randomisés acide zolédronique vs placebo



BP azotés

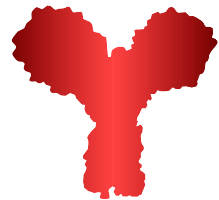
Analogue du pyrophosphate capable d’inhiber la voie des mévalonates (FPP synthase et la GGPP synthase) essentielle pour la prénylation des protéines liant le GTP.



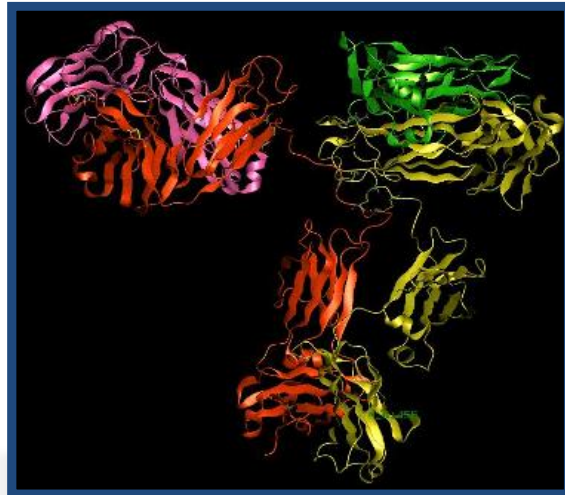
Acide zolédronique a démontré son efficacité pour la réduction des complications osseuses liées aux métastases osseuses des tumeurs solides

Essais phase 3 randomisés dénosumab vs acide zolédronique

Le dénosumab



DENse OS
hUman
Monoclonal
AntiBody



- Anticorps monoclonal entièrement humanisé
- Isotype IgG₂
- Haute affinité pour le RANK ligand humain

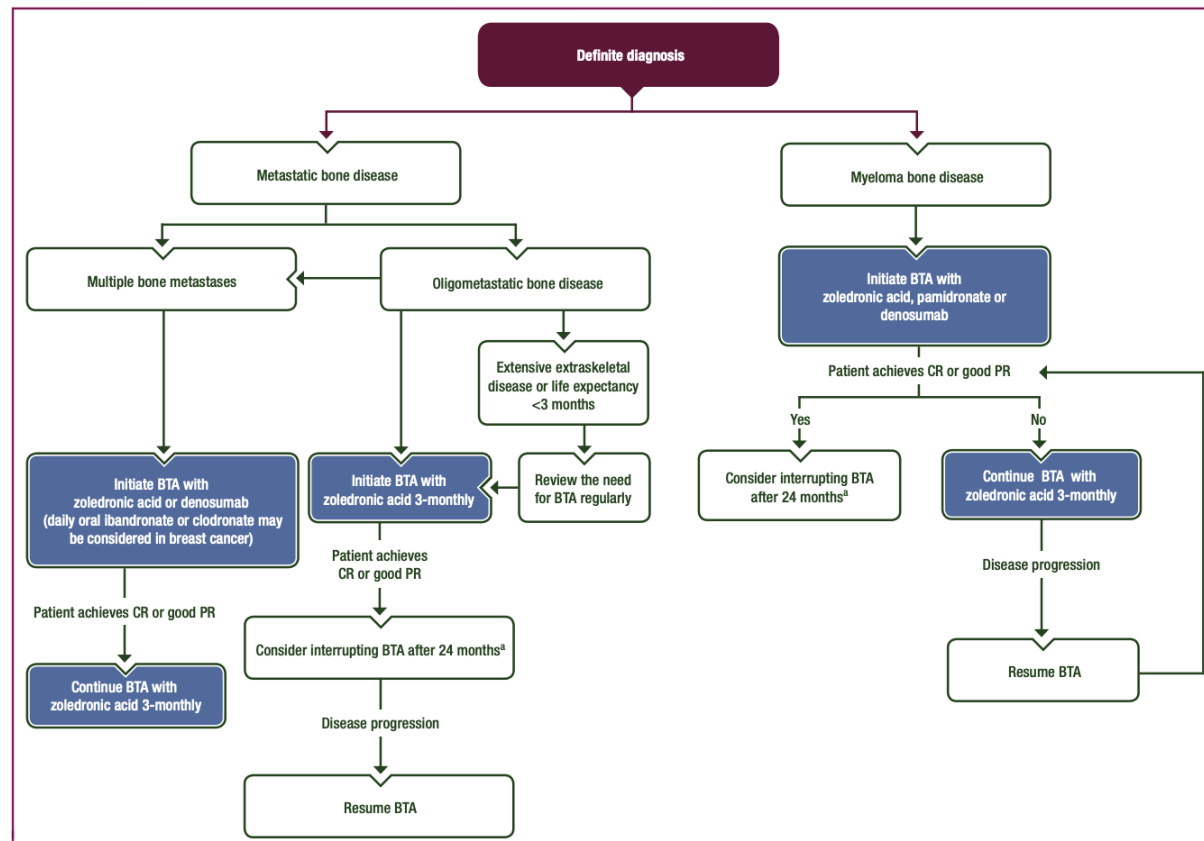
Origine des métastases osseuses	Référence	Intervention
Cancer du sein	Stopeck <i>JCO</i> 2010	Phase 3 RCT Zol 4mg/mois vs Dmab 120mg/mois 24 mois
Cancer de prostate hormono-résistant	Fizazi <i>Lancet</i> 2011	Phase 3 RCT Zol 4mg/mois vs Dmab 120mg/mois 24 mois
Cancer du poumon, myélome et autres tumeurs solides (hors sein et prostate)	Henry <i>JCO</i> 2011	Phase 3 RCT Zol 4mg/mois vs Dmab 120mg/mois 24 mois

- Les essais ont démontré l'efficacité du dénosumab dans la prévention des événements osseux liés aux métastases osseuses (non-infériorité).
- Il existe une supériorité du dénosumab vs l'acide zolédronique dans le cancer du sein et le cancer de la prostate hormono-résistant.
- Il n'a pas été démontré de bénéfice de survie en ITT.

Recommandations actuelles – ESMO 2020

Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

R. Coleman¹, P. Hadji^{2,3}, J.-J. Body⁴, D. Santini⁵, E. Chow⁶, E. Terpos⁷, S. Oudard⁸, Ø. Bruland^{9,10}, P. Flamen¹¹, A. Kurth^{12,13}, C. Van Poznak¹⁴, M. Aapro¹⁵ & K. Jordan¹⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}



« - Il est recommandé de débiter l'acide zolédronique ou le dénosumab chez tous les patients présentant **des métastases osseuses d'un cancer du sein ou de la prostate hormono-résistant** qu'elles soient symptomatiques ou non [I, A].

Les anti-résorbeurs doivent être considérés tout au long de l'évolution de la maladie [III, A].

- l'acide zolédronique ou le dénosumab est recommandé chez tous les patients présentant un cancer étendu du poumon, du rein ou d'une autre origine solide avec une espérance de vie ≥ 3 mois et des métastases osseuses cliniquement significatives [I, B].
- l'acide zolédronique, le pamidronate ou le dénosumab doit être débuté **au diagnostic du myélome multiple** [I, A]. »

L'épidémiologie des métastases osseuses est mal connue

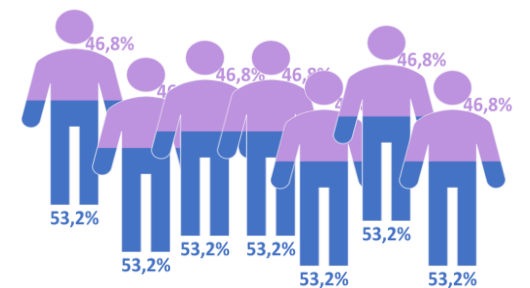
- ✓ Les données sont anciennes (1990-2000) et hors de France (R Coleman, Plunkett, Lipton A etc...)
- ✓ L'utilisation des anti-résorbeurs osseux (bisphosphonates, denosumab) semble hétérogène d'un centre à l'autre



Il apparaît nécessaire d'obtenir des données épidémiologiques fiables de vie réelle sur les métastases osseuses et sur l'utilisation des traitements anti-résorbeurs en France pour les confronter aux recommandations actuelles.

- Question de recherche –

Quelle est l'épidémiologie actuelle des
métastases osseuses en France
et leur prise en charge ?



OPTIMOS : étude de vraie vie en France



- **Méthodes**

- *Collaboration*

- M Belhassen et l'équipe de pharmaco-épidémiologie de Lyon

- Amgen : bourse de recherche (170 k€)

- *Population issue de la base de données de remboursement de soins EGB (Echantillon Général des Bénéficiaires) qui correspond à 1/97^{ème} du système national de santé français*

- Construire un algorithme pour *identifier et extraire* les nouveaux patients porteurs de métastases osseuses et leur complications

- *Période d'étude* : 10 ans entre 2009 et 2018

- **4 objectifs**

- Caractéristiques cliniques et socio-démographiques des patients

- Prescription des anti-résorbeurs osseux (initiation et durée)

- L'impact des anti-résorbeurs sur les complications osseuses

- La consommation de soins

OPTIMOS : critères d'inclusion

Hospitalisations

with ≥ 1 hospitalization for secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow as primary, related or associated diagnosis (ICD-10 code C795)

Skeletal-related events (SREs)

After, or in the **six months before** the start date of LTD Status or the date of a hospital admission for *Malignant Neoplasm*

Pathological fractures

Without diagnosis of *Osteoporosis with pathological fracture (M80)*

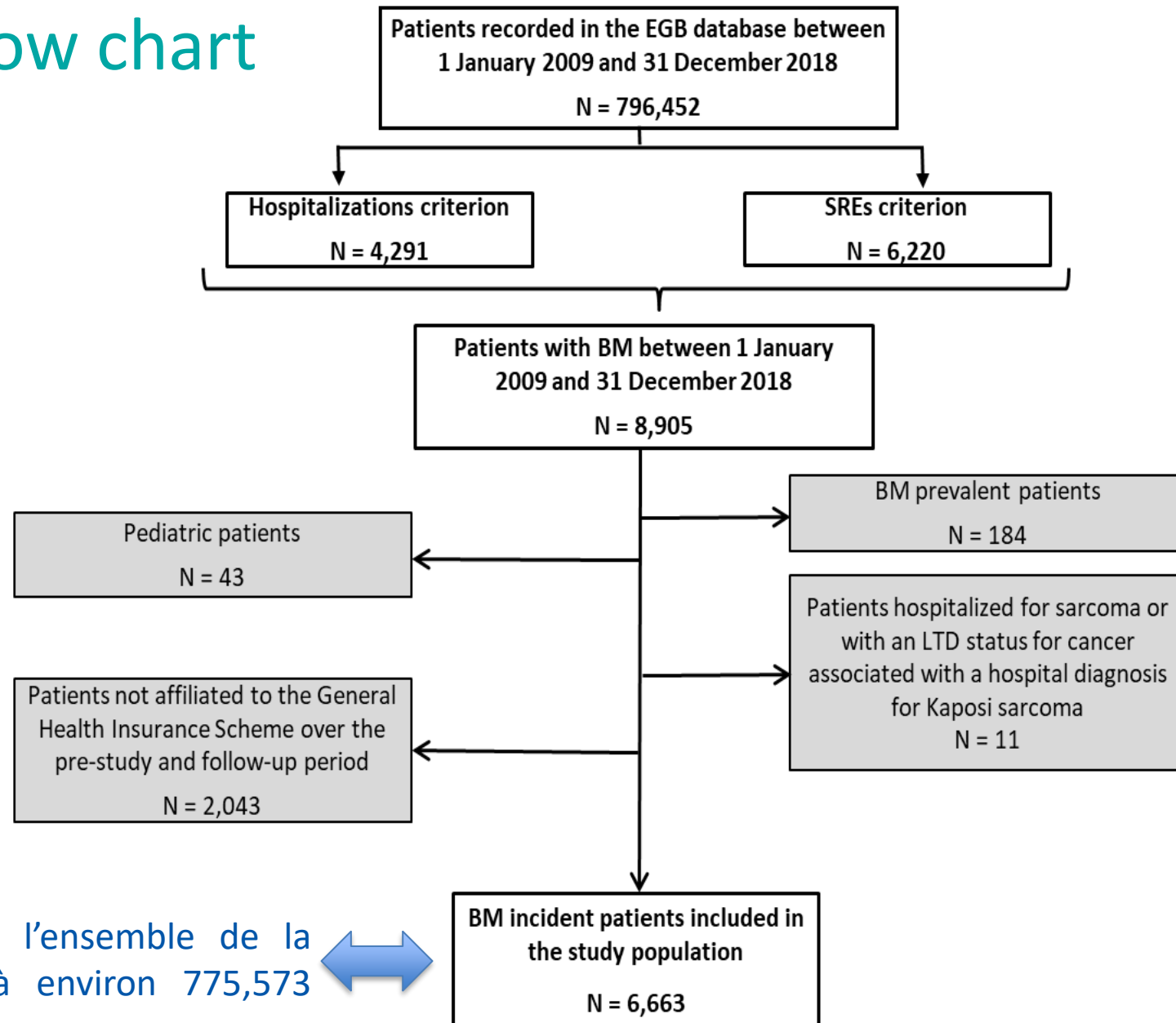
Spinal compression

Malignant hypercalcaemia

Bone pain

Bone surgery

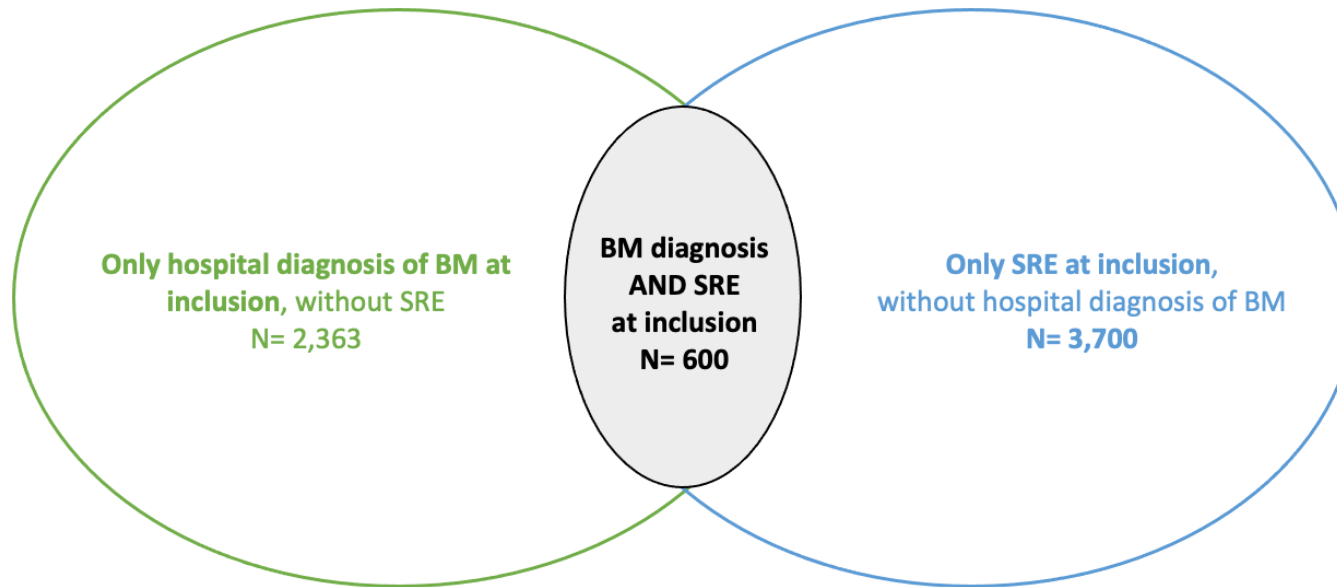
OPTIMOS flow chart



Correspond, ramené à l'ensemble de la population française, à environ 775,573 nouveaux cas sur 10 ans.

OPTIMOS : caractéristiques des patients

- Age moyen à l'inclusion : 69.7 ans +/- 13.2
- Sex ratio: 53% d'hommes
- Cancer primitifs : sein > prostate > poumon > organes digestifs
- Durée médiane de suivi [Q1-Q3] : 1.3 ans [0.3-3.4] principalement interrompu par le décès (63.5 %) ou par la fin du suivi (35.6 %)
- Délai médian entre le diagnostic du cancer et celui des métastases osseuses est plus long pour le cancer du sein et de la prostate (+ de 36 mois et 24 mois) que pour celui des cancers digestifs et du poumon (1.8 et 9 mois respectivement)
- 64.5 % des patients présentaient une complications osseuses à l'inclusion (n=4300)

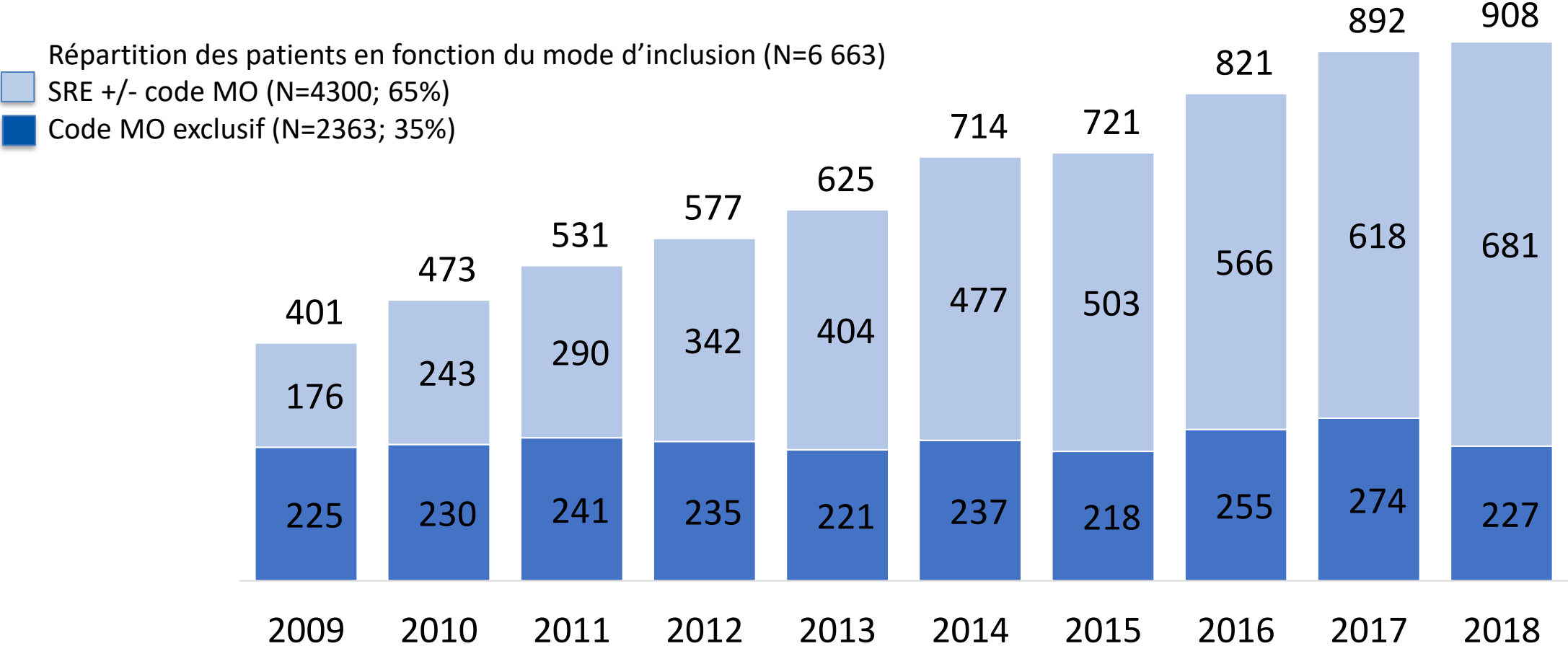


OPTIMOS : caractéristiques de base selon le cancer primitif

	<u>Breast</u> N=1,053		<u>Lung</u> N=839		<u>Prostate</u> N=890		<u>Digestive organs</u> N=707	
Male, n (%)	0	0%	579	69.0%	890	100%	392	55.4%
Age at inclusion date (in years)	69.0 (58.0-80.0)		66.0 (58.0-75.0)		75.0 (68.0-82.0)		72.0 (63.0-80.0)	
<u>Median (Q1 - Q3)</u>								
Age at inclusion date (in years), n (%)								
18 to 45	89	8.5%	20	2.4%	0	0%	20	2.8%
46 to 55	124	11.8%	116	13.8%	21	2.4%	57	8.1%
56 to 65	229	21.7%	282	33.6%	144	16.2%	156	22.1%
66 to 75	260	24.7%	221	26.3%	286	32.1%	201	28.4%
> 75	351	33.3%	200	23.8%	439	49.3%	273	38.6%
Patients with SREs, n (%)	765	72.6%	375	44.7%	647	72.7%	483	68.3%
Comorbidities at inclusion, n (%)								
<u>Diabetes (type 1 and 2)</u>	141	13.4%	146	17.4%	167	18.8%	123	17.4%
<u>Cardiovascular diseases</u>	388	36.8%	445	53.0%	450	50.6%	378	53.5%
<u>Disabling stroke</u>	35	3.3%	56	6.7%	49	5.5%	31	4.4%
<u>Chronic arterial diseases</u>	32	3.0%	146	17.4%	84	9.4%	68	9.6%
<u>Heart failure, arrhythmias, valvular and severe congenital heart disease</u>	132	12.5%	170	20.3%	168	18.9%	144	20.4%
<u>Severe hypertension</u>	301	28.6%	256	30.5%	287	32.2%	265	37.5%
<u>Coronary heart disease</u>	51	4.8%	115	13.7%	149	16.7%	99	14.0%
<u>Depression</u>	110	10.4%	85	10.1%	57	6.4%	65	9.2%
<u>Osteoporotic fracture*</u>	131	12.4%	42	5.0%	59	6.6%	88	12.4%

*humerus, femur, vertebra, pelvis

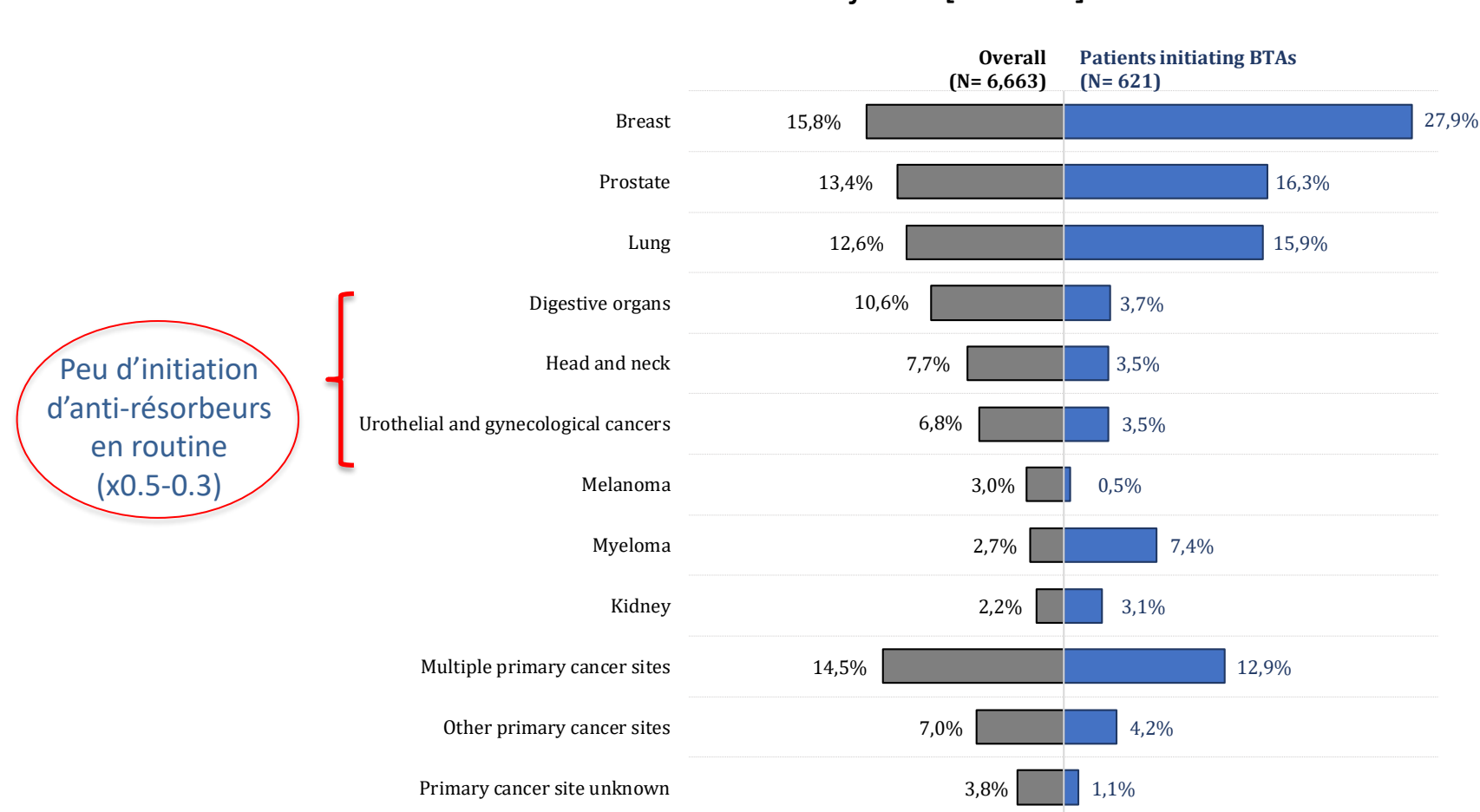
OPTIMOS : évolution de l'incidence des métastases osseuses sur 10 ans dans la population EGB



Stabilité des inclusions par le bras MO exclusive et forte progression (x3.9) du bras complications osseuses.

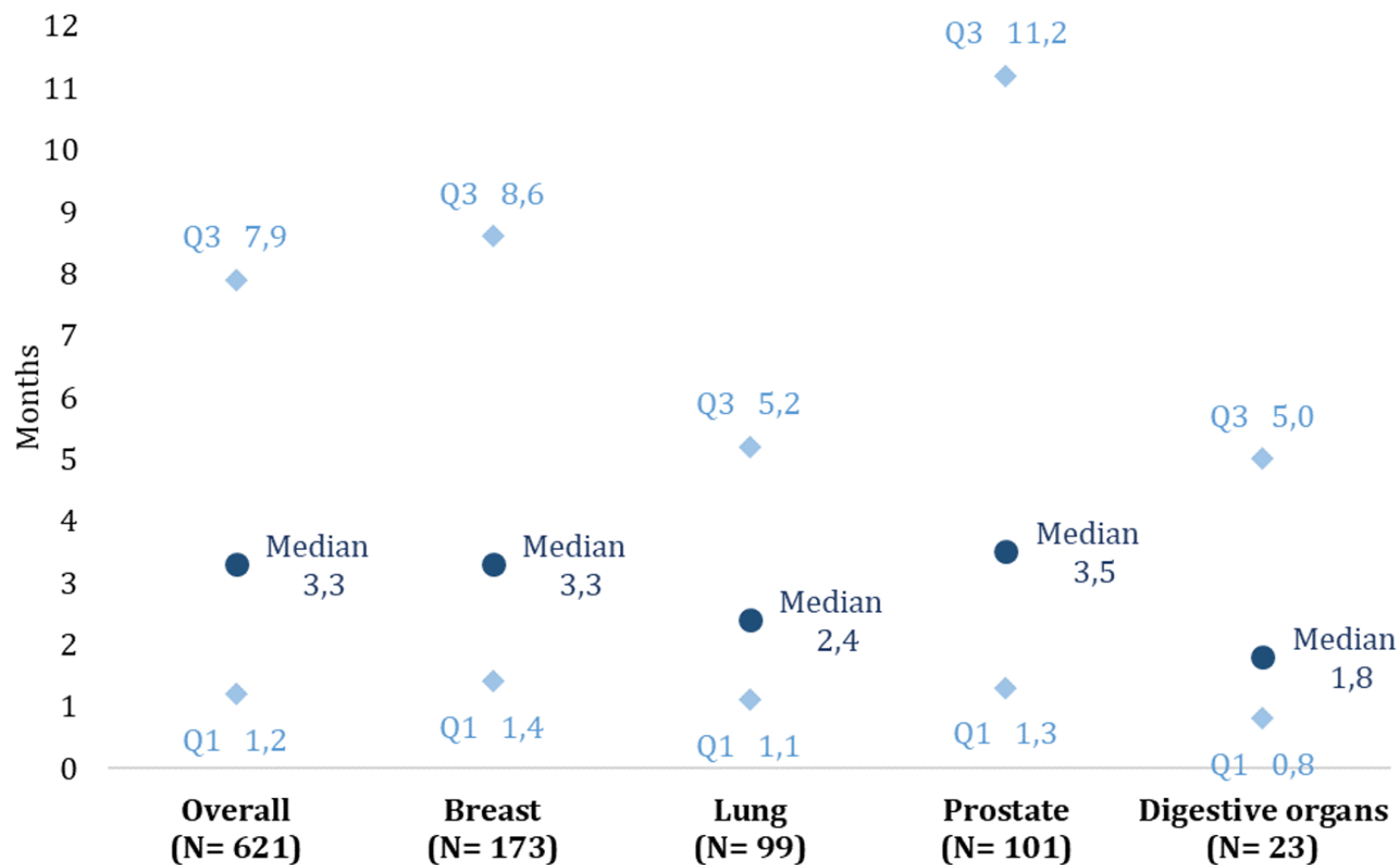
OPTIMOS : initiation des anti-résorbeurs osseux

- Parmi les 6663 patients avec une métastase osseuse incidente, seulement 621 (9.3%) ont initié des anti-résorbeurs (327 ont reçu du dénosumab)
- Le délai médian d'initiation était de 99 jours [37-241] similaire entre dénosumab et BP IV.



Oncologues mammaires
semblent
particulièrement
sensibles à l'initiation des
anti-résorbeurs (x2)

OPTIMOS : délai d'initiation des anti-résorbeurs



Le délai d'initiation médian en fonction du cancer primitif était similaire.

OPTIMOS : le timing d'initiation compte !

- Initiation précoce (100 jours) vs tardive (>100 jours)
- **Parmi les patients avec MO exclusive à l'inclusion et au moins une complications osseuses au cours du suivi (N=437),** ceux qui ont bénéficié d'une initiation précoce (N=73 vs 68) ont eu une réduction du nombre de second évènement osseux : 16.6% patients années [8.9-28.4] vs 25.4% [14.5-41,2]).
- **Parmi les patients avec un évènement osseux à l'inclusion (n=4300),** la prévention du second évènement osseux était plus efficace lors des initiations précoces.

Patients initiating BTA		
	Early initiation N=118	Late initiation N=125
Incidence rate of 2nd SRE, 100 person-years [95% CI]	12.9% [8.4% - 18.9%]	20.7% [15.7% - 26.7%]
Cumulative incidence of 2nd SRE (%), [95% CI]		
at 12 months	13.6% [8.1% - 20.4%]	21.6% [14.8% - 29.2%]
at 24 months	16.1% [10.1% - 23.4%]	34.2% [25.9% - 42.7%]

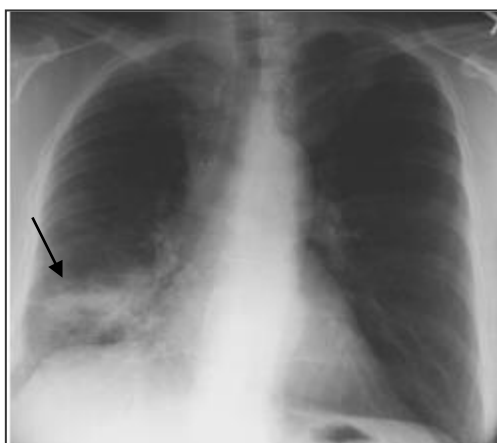
Conclusions et Perspectives en 2023

- Développement de la radiologie interventionnelle identifiée comme complications osseuses
- Approche conservatrice **source d'une probable sous estimation** du nombre réel de métastases osseuses
 - identifiées mais non symptomatiques et non codées
 - restriction via des codes interventionnels associés au code ostéoporose
- Sur la base de la physiopathologie: haut niveau de remodelage n'est sans doute pas bon pour la dormance tumorale.
- Efficacité des traitements anti-résorbeurs mais un déficit d'initiation par les oncologues. Manque de conviction ?

Conclusions et Perspectives en 2023

- Les essais cliniques princeps des anti-résorbeurs dans les métastases osseuses sont anciens (2000- 2010), ce qui crée :
 - une discordance entre la durée des essais (24 mois) et l'espérance de vie actuelle des patients
=> économiser et utiliser les anti-résorbeurs à bon escient
 - des zones « grises » avec les nouveaux médicaments anti-cancéreux (ICI, TKI, anti CDK4/6 etc...) qui peuvent agir sur l'ostéolyse

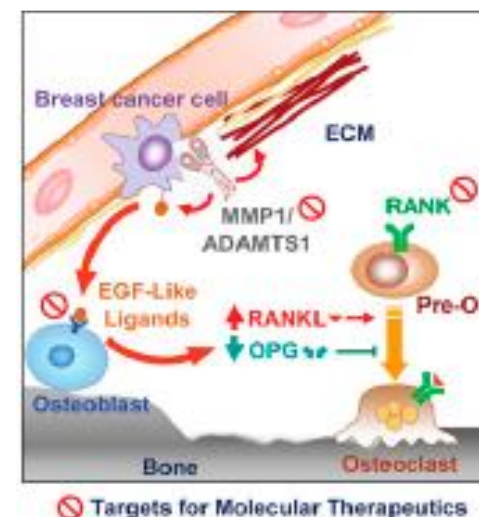
Cas clinique : condensation des métastases osseuses en réponse au Gefitinib-anti EGFR



Baseline



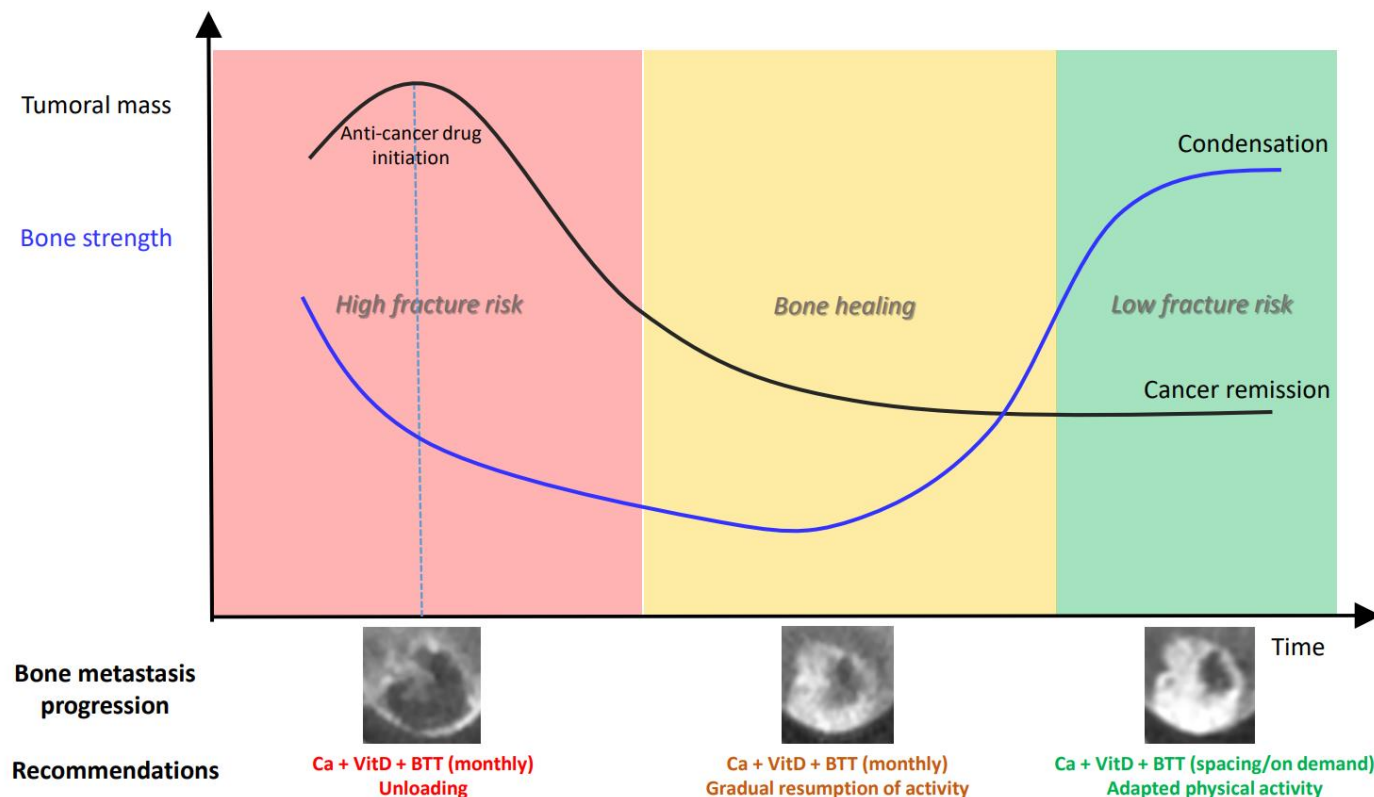
Evaluation après 4 mois de traitement
anti-EGFR



Facteur EGF-like agit
sur l'ostéoblaste
pour baisser la
production d'OPG
↓ OPG/RANKL ratio
=> ↑ ostéolyse

Conclusions et Perspectives en 2023

- Emergence de nouvelles questions



Approche dynamique et personnalisée
des métastases osseuses



Combien de temps traiter ?
Quelle intensité de dose ?
En cas de suspension, quelle modalité ?
Quelle place pour les marqueurs osseux
dans le guidage des séquences ?
Quand reprendre les anti-résorpteurs ?

Call to actions

1. Eduquer et inciter les initiations.
2. Vivre avec le temps des progrès oncologiques et l'allongement de la survie : faire évoluer les stratégies de prise en charge des métastases osseuses
 - Progresser dans l'évaluation du risque fracturaire des métastases osseuses
 - Appliquer les séquences : initier/verrouiller-suspendre/reprendre
 - Progresser dans l'approche prophylactique (prédiction des événements)
3. Systématiser la démarche devant les métastases osseuses pour définir les lésions cibles et proposer une prise en charge personnalisée au sein de la RCP-métastases osseuses.

Remerciements OPTIMOS



Manon Belhassen
Clarisse Marchal
Manon Walter
Faustine Dalon



Eric Lehmann
Gaelle Désaméricq
Laurence Bérerd

Conseil scientifique

Pr Béatrice Bouvard – Angers
Pr Nicolas Girard – Paris
Dr Pauline Bosco-Levy – Bordeaux





Merci de votre attention !

*See you in
Lyon!*

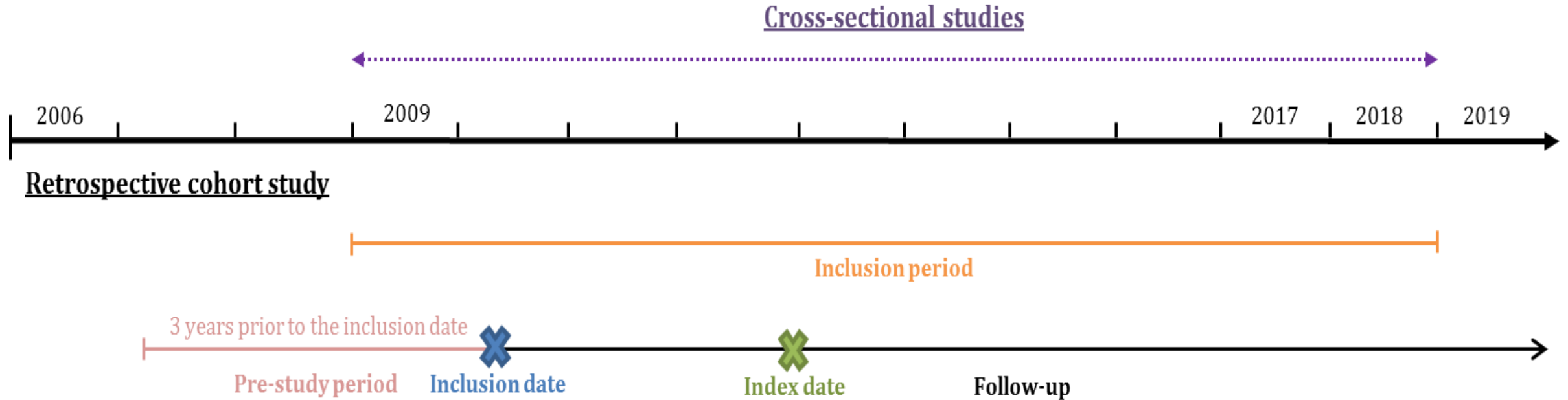


cyrille.confavreux@chu-lyon.fr



Back-up

OPTIMOS study design



Inclusion Date = Date of the first diagnosis of BM recorded between 2009 and 2018

Index Date = Date of the first dispensing of BTAs within the inclusion period