

***Impacto cardiovascular del
Ranelato de Estroncio .
Análisis post-hoc vs Estudios
Observacionales***

Dra. Beatriz Oliveri

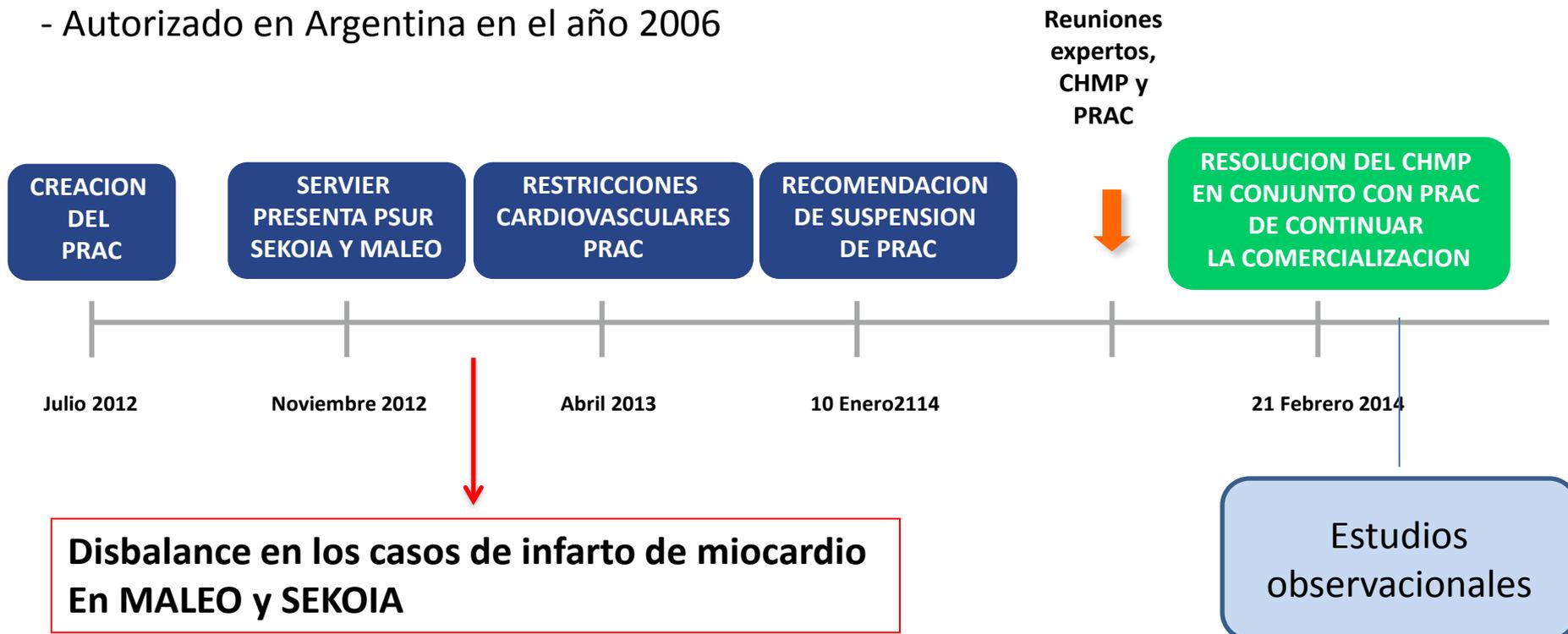
Servicio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas
INIGEM-UBA-CONICET Hospital de Clínicas

Directora Médica Asociada

Mautalen Salud e Investigación

SECUENCIA DE EVALUACIÓN DEL RANELATO DE ESTRONCIO

- Autorizado en la Unión Europea en el año 2004
- Autorizado en Argentina en el año 2006



CHMP: Comité de Medicamentos para Uso Humano
PRAC: Comité de Farmacovigilancia

ESTRONCIO Y RIESGO CV

Seguimiento post-marketing (3 402 769 PA sept 2004-feb 2013)

16 casos IM reportados espontáneamente (0.5/100.000 pa)

Cohorte seguimiento prospectivo observacional sobre 3 años en 7 países europeos

12 076 tratados con Ranelato de Estroncio (24 956 PA) no aumento de incidencia eventos CV (1.3/1000 IM)

ANÁLISIS POST-HOC ESTUDIOS CLINICOS *

OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention n=1649

TRreatment Of Peripheral Osteoporosis n=5091

OSTEOPOROSIS EN HOMBRES

MALEOsteoporosis

OSTEOARTRITIS

Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis trial (SEKOIA)

ESTUDIOS OBSERVACIONALES RETROSPECTIVOS RANELATO STR/ OTROS TRATAMIENTO OP (REAL LIFE)

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Ann Rheum Dis 2013;72:179–186.

Jean-Yves Reginster,¹ Janusz Badurski,² Nicholas Bellamy,³ William Bensen,⁴ Roland Chapurlat,⁵ Xavier Chevalier,⁶ Claus Christiansen,⁷ Harry Genant,⁸ Federico Navarro,⁹ Evgeny Nasonov,¹⁰ Philip N Sambrook,¹¹ Timothy D Spector,¹² Cyrus Cooper¹³

(SEKOIA)

Objetivo: evaluar efecto Ran Str sobre progresión radiológica OA rodilla

Población H+M : Ran Str 1g/d (558) 2g/d(n=566)/placebo(559) -3 años

Conclusión : menor progresión y mejoría síntomas OA rodilla

EF adversos: similar TEV (<1%), IM : 5 en Ran Str vs 1 en Placebo

Efficacy and Safety of Strontium Ranelate in the Treatment of Osteoporosis in Men

J Clin EndocrinolMetab 2013,98:592-601

J.-M. Kaufman, M. Audran, G. Bianchi, V. Braga, M. Diaz-Curiel, R. M. Francis, S. Goemaere, B. Josse, S. Palacios, J. D. Ringo, D. Felsenberg, and S. Boonen*

(MALEO)

Objetivo: eficacia y seguridad en tratamiento OP primaria hombres

Población: Ran Str (n=174) vs Placebo (n=87)- 2a

Conclusión: efecto sobre DO similar al del tratamiento Ran Str en PMO en mujeres

EF adversos: Enf Cardiacas : 16.2% Ran Str vs 13.8% Placebo. HR 1.21 (0.58;2.51)

IM : 3 Ran Str vs 1 en Placebo

(Grupo RS tenía > número factores de riesgo para enfermedad coronaria : anteced enf isquémica, HTA, medicación específica, etc)

EVENTOS CARDIOVASCULARES EN MUJERES OSTEOPOROSIS PM

	Ranelato Estroncio N=3803 (11269.6 PY)	Placebo N=3769 (11250.1 PY)	
INFARTO MIOCARDIO NO FATAL (Standard MedDRA Queries)			
n (%)	64 (1.7)	40 (1.1)	
Per 1000 PY	5.7	3.6	
OR [95% CI]	1.60 [1.07; 2.38]		
INFARTO MIOCARDIO FATAL . n (%)	10 (0.3)	10 (0.3)	
ENFERMEDAD ISQUEMICA CARDIACA			
n (%)	325 (8.5)	299 (7.9)	
Per 1000 PY	28.8	26.6	
OR [95% CI]	1.08 [0.92; 1.28]		
EVENTOS TROMBOEMBOLICOS			
n (%)	143 (3.8)	132 (3.5)	
Per 1000 PY	12.7	11.7	
OR [95% CI]	1.18 [0.85;1.37]		
MUERTE CARDIOVASCULAR			
n (%)	80 (2.1)	81 (2.1)	
Per 1000 PY	7.1	7.2	
OR [95% CI]	0.98 [0.71;1.34]		
MUERTE SUBITA			
n (%)	18 (0.5)	30 (0.8)	
Per 1000 PY	1.6	2.7	
OR [95% CI]	0.59 [0.33; 1.06]		
IM O MUERTE CV			
n (%)	132 (3.5)	108 (2.9)	
Per 1000 PY	11.7	9.6	
OR [95% CI]	1.22 [0.94;1.58]		
MORTALIDAD TOTAL			
n (%)	146 (3.8)	142 (3.8)	
Per 1000 PY	13.0	12.6	
OR [95% CI]	1.02 [0.80;1.29]		

ANÁLISIS COMPLEMENTARIO

El aumento del riesgo de Infarto de Miocardio desaparece cuando los pacientes con cardiopatía isquémica y/o hipertensión moderada a severa (PS>160 mmHg y/o PD>90 mmHg) son excluidos

Seguridad cardiaca en el subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad isquemica cardiaca ni TAD>90 o TAS > 160 mmHg

El aumento de riesgo de IM desaparece cuando los pacientes con cardiopatía isquémica y/o hipertensión moderada a severa (SBP>160 mmHg y/o DBP>90 mmHg) son excluidos

	N=2238 (6467.5 PY)	Placebo N=2192 (6393.8 PY)	
Infarto miocardio (Standard MedDRA Queries)			
n (%)	20 (0.9) (64)	19 (0.9) (40)	ns
Per 1000 PY	3.1	3.0	
OR [95% CI]		1.04 [0.55;1.95]	
Infarto miocardio fatal . n (%)			
	3 (0.1)	5 (0.2)	ns
Enfermedad isquemica cardiaca			
n (%)	95 (4.2) (325)	107 (4.9) (299)	
Per 1000 PY	14.7	16.7	
OR [95% CI]		0.86 [0.65;1.15]	ns
Eventos embolicos y tromboembolicos arteriales			
n (%)	68 (3.0) (143)	65 (3.0) (132)	
Per 1000 PY	10.5	10.2	
OR [95% CI]		1.03 [0.73;1.45]	ns
Muerte cardiovascular			
n (%)	39 (1.7) (80)	36 (1.6)(81)	
Per 1000 PY	6.0	5.6	
OR [95% CI]		1.06 [0.67;1.68]	ns
Muerte subita			
n (%)	8 (0.4) (18)	17 (0.8) (30)	
Per 1000 PY	1.2	2.7	
OR [95% CI]		0.46 [0.20;1.06]	ns

PRAC confirma el balance positivo riesgo beneficio del Ranelato de Estroncio en esta población

Eficacia Anti-fractura en el subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad isquémica cardiaca ni PD > 90 mmHg, o P S > 160 mmHg

Vertebral fractures



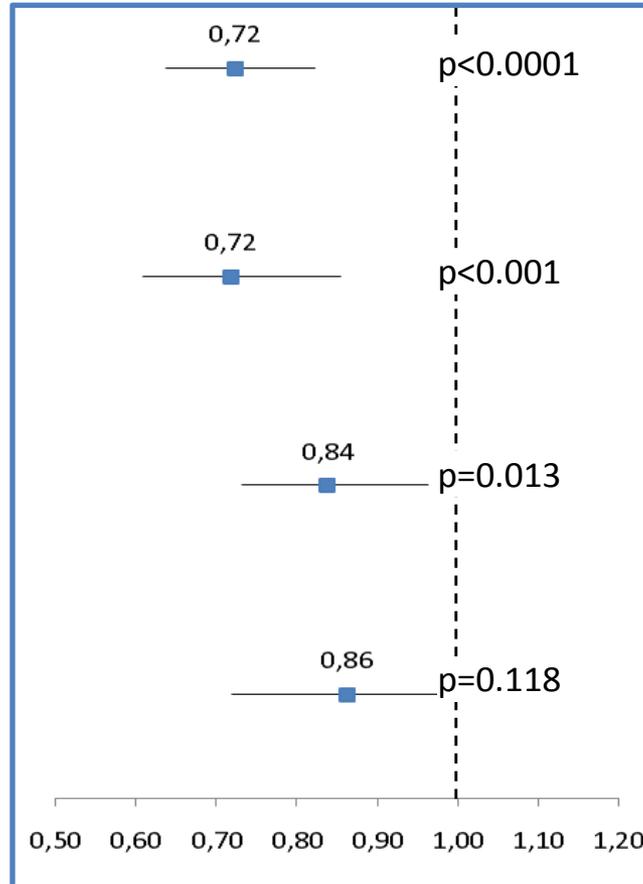
Poblacion total

Subgrupo

Non vertebral fractures

Poblacion total

Subgrupo



EFICACIA ANTIFRACTURA SOSTENIDA EN ESTA POBLACIÓN

PRAC confirma el balance positivo riesgo beneficio del Ranelato de Estroncio en esta población

ORIGINAL ARTICLE

Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case–control study in the CPRD

C. Cooper • K. M. Fox • J. S. Borer
Osteoporos Int (2014) 25:757–762
DOI 10.1007/s00198-013-2469-4

SHORT COMMUNICATION

Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate

B. Abrahamsen • E. L. Grove • P. Vestergaard

ARD Online First, published on March 20, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2014-205283

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study

Henrik Svanström, Björn Pasternak, Anders Hviid

Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD

C. Cooper • K. M. Fox • J. S. Borer

Osteoporos Int (2014) 25:737–745
DOI 10.1007/s00198-013-2582-4

01 /01/ 2002 -30 /04/2012 UK,
220 175 pacientes (H y M)
Recibieron 1 ° receta medicación OP

Exclusión: medicación comenzó antes período ,
U otra indicación ≠ OP, hombres

Objetivo primario:
Evaluar en la práctica clínica asociación tratamiento RStr con

- ✓ 1° Infarto Miocardio (IM)
- ✓ IM con Hospitalización
- ✓ Muerte Cardiovascular

112 445 ♀ con tratamiento OP

6.487 Ranelato de Str

94.654 Alendronato

Nesting cohorts

1° INFARTO MIOCARDIO
1336 casos y
13 330 controles

IM con Hospitalización
1433 casos
14 261 controles

Muerte cardiovascular
3516 casos
34 982 controles

Características mujeres tratadas OP

	Women with treated osteoporosis <i>N</i> =112,445	Women receiving strontium ranelate during follow-up <i>N</i> =6,487	Women receiving alendronate during follow-up <i>N</i> =94,654
Age, years	71.8±12.7	74.9±11.5 *	72.0±12.5
Body mass index, kg/m ²	25.5±5.3	24.6±5.0	25.5±5.3
Smoking	22,820 (20 %)	894 (14 %)	18,554 (20 %)
Characteristics of osteoporosis			
Time since diagnosis, months	21.5±49.2 (median, 0.4)	43.6±57.5 * (median, 21.3)	23.2±49.1 (median, 0.5)
Calcium supplementation at entry	75,631 (67 %)	4,786 (74 %)	64,721 (68 %)
Vitamin D supplementation at entry	69,079 (61 %)	4,614 (71 %)	61,139 (65 %)
History of cardiovascular events			
Myocardial infarction	4,502 (4 %)	309 (5 %)	3,740 (4 %)
Acute ischaemic cardiac event ^a	6,524 (6 %)	447 (7 %)	5,464 (6 %)
Treatments at entry			
Antidiabetic agents	6,747 (6 %)	343 (5 %)	5,806 (6 %)
★ Statins/fibrates	26,510 (24 %)	1,710 (26 %)	23,503 (25 %)
★ Antihypertensive agents	57,546 (51 %)	3,472 (54 %)	48,861 (52 %)
★ Platelet inhibitors (including aspirin)	27,381 (24 %)	1,723 (27 %)	23,248 (25 %)

No asociación entre uso actual o pasado de ranelato de estroncio y un aumento del riesgo de primer IAM u hospitalización por IAM

Tratamiento	Status	Riesgo para el primer IAM	
		OR ajustado	95% CI
Ranelato de Estroncio	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	1.05	(0.68–1.61)
	Pasado	1.12	(0.79–1.58)
Alendronato	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	0.98	(0.83–1.15)
	Pasado	1.09	(0.92–1.30)

Tratamiento	Status	Riesgo de hospitalización con IAM	
		OR ajustado	95% CI
Ranelato de estroncio	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	0.84	(0.54–1.30)
	Pasada	1.17	(0.83–1.66)
Alendronato	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	0.85	(0.73–0.99)
	Pasada	1.17	(0.99–1.37)

Cooper C, Fox KM, Borer JS. *Osteoporos Int.* 2014;25:737-745.

Ninguna asociación el uso presente o pasado de ranelato de estroncio y un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular

Tratamiento	Status	Riesgo de muerte cardiovascular	
		OR ajustado	95% CI
Ranelato de estroncio	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	0.96	(0.76–1.21)
	Pasado	1.16	(0.94–1.43)
Alendronate	Nunca	1 (referencia)	
	Actual	0.80	(0.72–0.88)
	Pasado	1.11	(1.01–1.23)

↑ HR CV por obesidad, tabaquismo, medicación para diabetes, HTA, inhib plaq
no por tratamiento con Ran Str o Alendronato

Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate

B. Abrahamsen · E. L. Grove · P. Vestergaard

Población danesa
Base de datos nacional de prescripción

3 252 pacientes ♂y ♀ > 50 años que comenzaron el ranelato de estroncio en 2005-2007

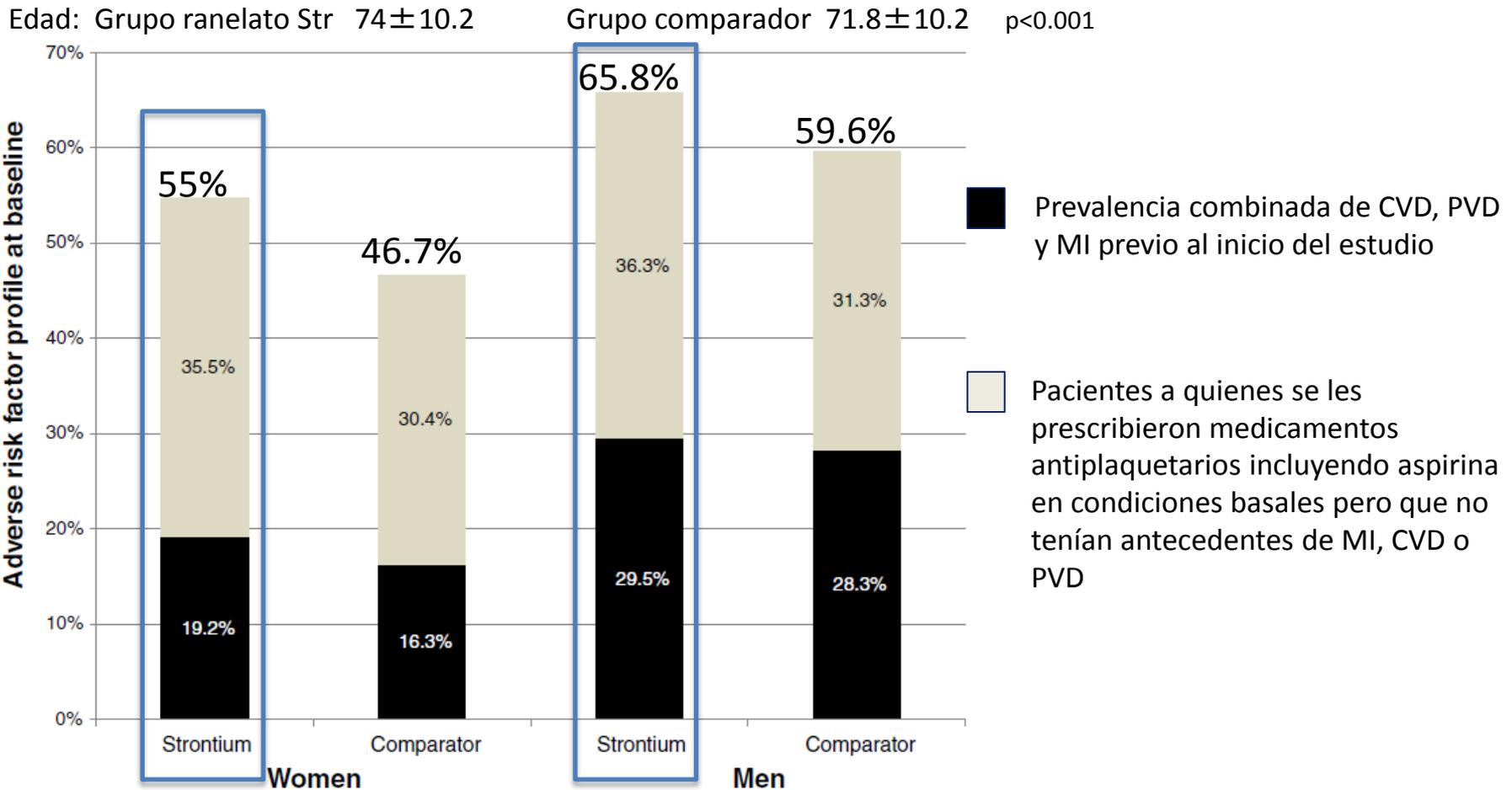
35 606 usuarios de otros tratamientos para osteoporosis: bifosfonatos orales (98%), raloxifeno análogos de la PTH

Obj. Primario: Incidencia Infarto agudo Miocardio(AM) o accidente cerebrovascular (ACV)

Obj. secundario: Mortalidad total y por causas cardiovasculares(CV) incluyendo IAM y fatales

Análisis posterior si riesgo IAM,ACV y mortalidad era modificado por antecedentes IM, ACV o Enfermedad vascular periférica(EVP)

Perfil de riesgo CV desfavorables en pacientes tratados con ranelato de estroncio en comparación con los usuarios de otras drogas



El riesgo ajustado de IAM, ACV y muerte CV no aumentó significativamente con ranelato de estroncio

Eventos	Sexo	Grupo Comparador (tasa por 1 000 py)	Grupo Ranelato Str (tasa por 1 000 py)	HR No ajustado	p	HR ajustado	P
IAM N=713	H	24.8	30.3	1.22(0.71-2.1)	0.46	1.28 (0.74-2.2)	0.38
	M	11.1	13.3	1.18(0.88-1.58)	0.25	1.05 (0.79-1.41)	0.73
IAM Fatal N=93	H	4.4	2.2	0.49(0.06-3.58)	0.48	0.50 (0.07-3.64)	0.49
	M	1.2	2.4	1.95(0.96-3.98)	0.07	1.73 (0.85-3.53)	0.14
ACV N=924	H	21.2	34.1	1.62(0.98-2.66)	0.06	1.64 (0.99-2.70)	0.05
	M	15.5	21.8	1.40(1.20-1.76)	<0.05	1.23 (0.98-1.55)	0.07
ACV fatal N=80	H	1.5	2.0	1.29(0.17-9.88)	0.81	1.32 (0.17-10.43)	0.79
	M	1.5	1.3	0.88(0.35-2.19)	0.79	0.75 (0.30-1.88)	0.54
Muerte CV N=1470	H	18.2	24.8	1.37(0.93-2.0)	0.11	1.42 (0.96-2.09)	0.08
	M	9.3	13.4	1.44(1.33-1.55)	<0.001	1.20 (0.99-1.45)	0.06
Muerte todas causas N=7.670	H	100.6	129.1	1.31(1.11-1.55)	<0.01	1.22(1.03-1.44)	<0.05
	M	47.9	65	1.44(1.33-1.58)	<0.001	1.20 (1.09-1.3)	<0.001

EXTENDED REPORT

Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study

Henrik Svanström, Björn Pasternak, Anders Hviid

DINAMARCA

Naive

Comienzan Tto OP

Switchers

Cambian deAl/Ris

2005-2011

1.195.284 mujeres

50-84 a

1798 Ran Stroncio

65.236 Alend/Risedr

3022 Ibandronato



1219 Ran Stroncio

2290 Ibandronato

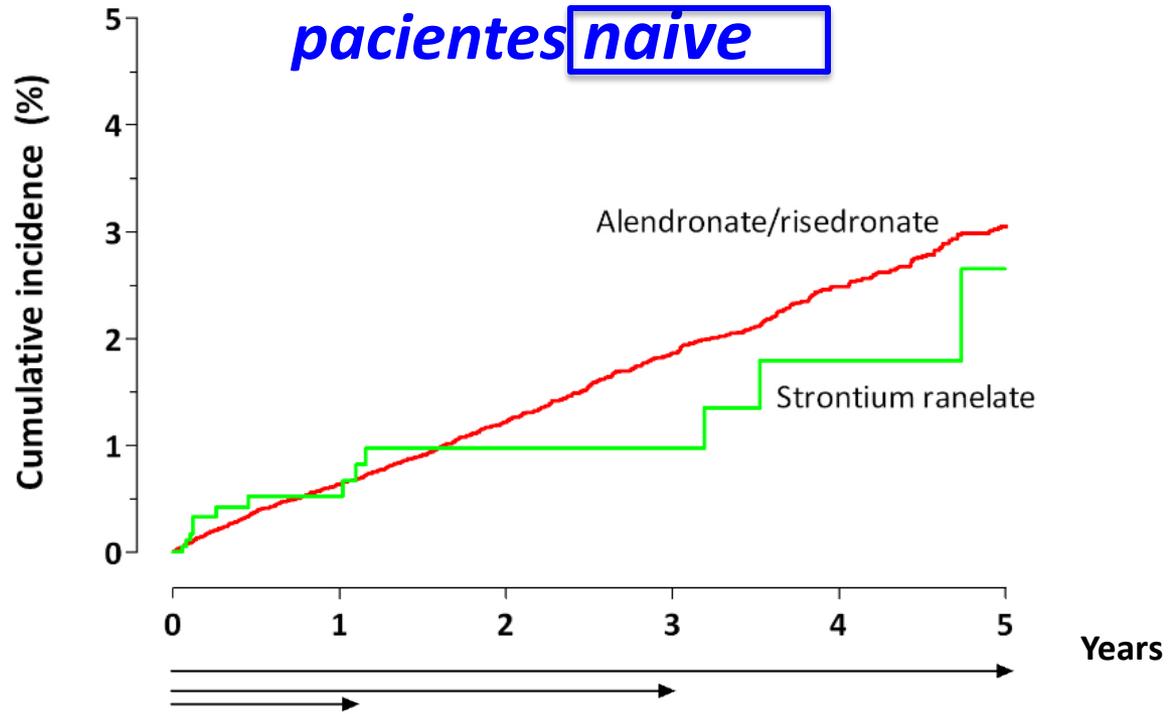
Objetivo primario: Síndrome coronario agudo fatal y no fatal a los 5 años
(angina inestable o infarto de miocardio)

Objetivo secundario: Mortalidad por cualquier causa

Registro Danés de causas muerte, Registro Nacional de Pacientes,
Sistema de Registro Civil Danés, Registro Nacional de Prescripciones

No hubo ninguna asociación entre el uso de ranelato de estroncio y el riesgo de síndrome coronario agudo en la cohorte de

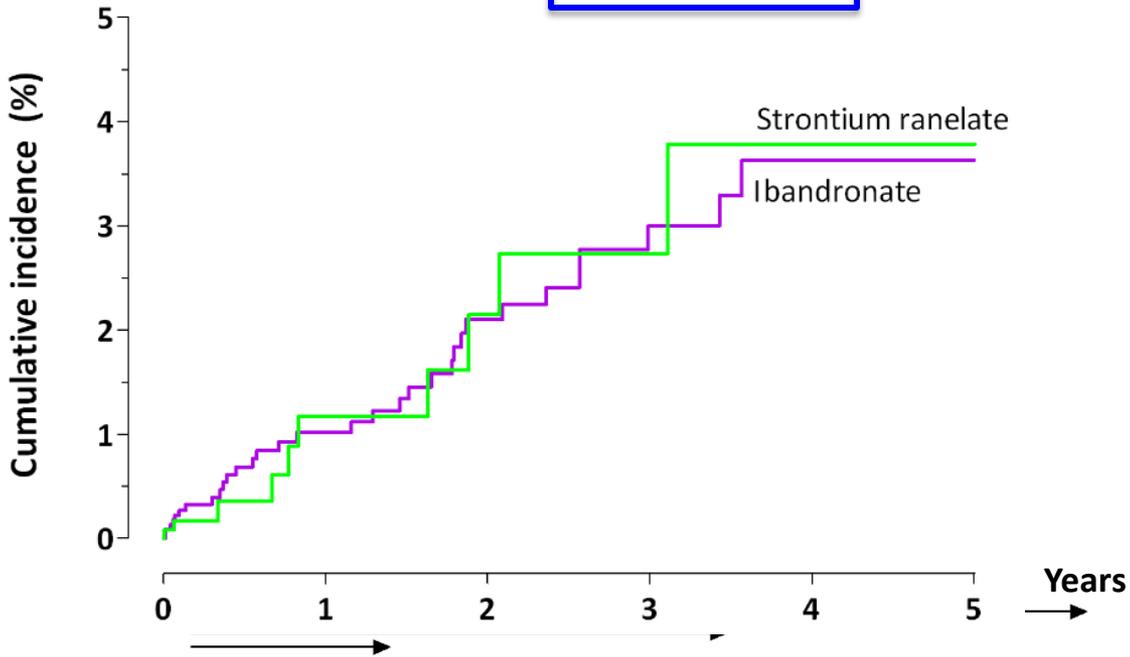
*pacientes **naïve***



	Analysis at 1 year	Analysis at 3 years	Analysis at 5 years (main)
Strontium ranelate			
Person-years	1004	1922	2276
Events	7	10	13
Rate per 1000 person-years	7.0	5.2	5.7
Alendronate/risedronate			
Person-years	46,283	96,393	117,607
Events	307	614	745
Rate per 1000 person-years	6.6	6.4	6.3
Adjusted hazard ratio (95% CI)^a	0.98 (0.46-2.07)	0.79 (0.43-1.48)	0.89 (0.52-1.55)

a- adjusted for disease risk score

No hubo ninguna asociación entre el uso de ranelato de estroncio y el riesgo de síndrome coronario agudo en la cohorte de pacientes **switchers**



	Analysis at 1 year	Analysis at 3 years	Analysis at 5 years (main)
Strontium ranelate			
Person-years	534	906	1011
Events	6	9	10
Rate per 1000 person-years	11.2	9.9	9.9
Ibandronate			
Person-years	1417	2831	3218
Events	16	30	32
Rate per 1000 person-years	11.3	10.6	9.9
Adjusted hazard ratio (95% CI)^a	0.93 (0.36-2.40)	0.93 (0.44-1.97)	1.00 (0.49-2.05)

No hubo ninguna asociación entre el uso de ranelato de estroncio y la mortalidad por cualquier causa sea cual sea la cohorte

Pacientes naive

Tratamiento	Tasa de muerte	HR ajustado	95% CI
ranelato de estroncio	31.9 cada 1000 personas-años	0,96	0.76 to 1.21
Alendronato/Risedronato	28.9 cada 1000 personas-años		

Switchers

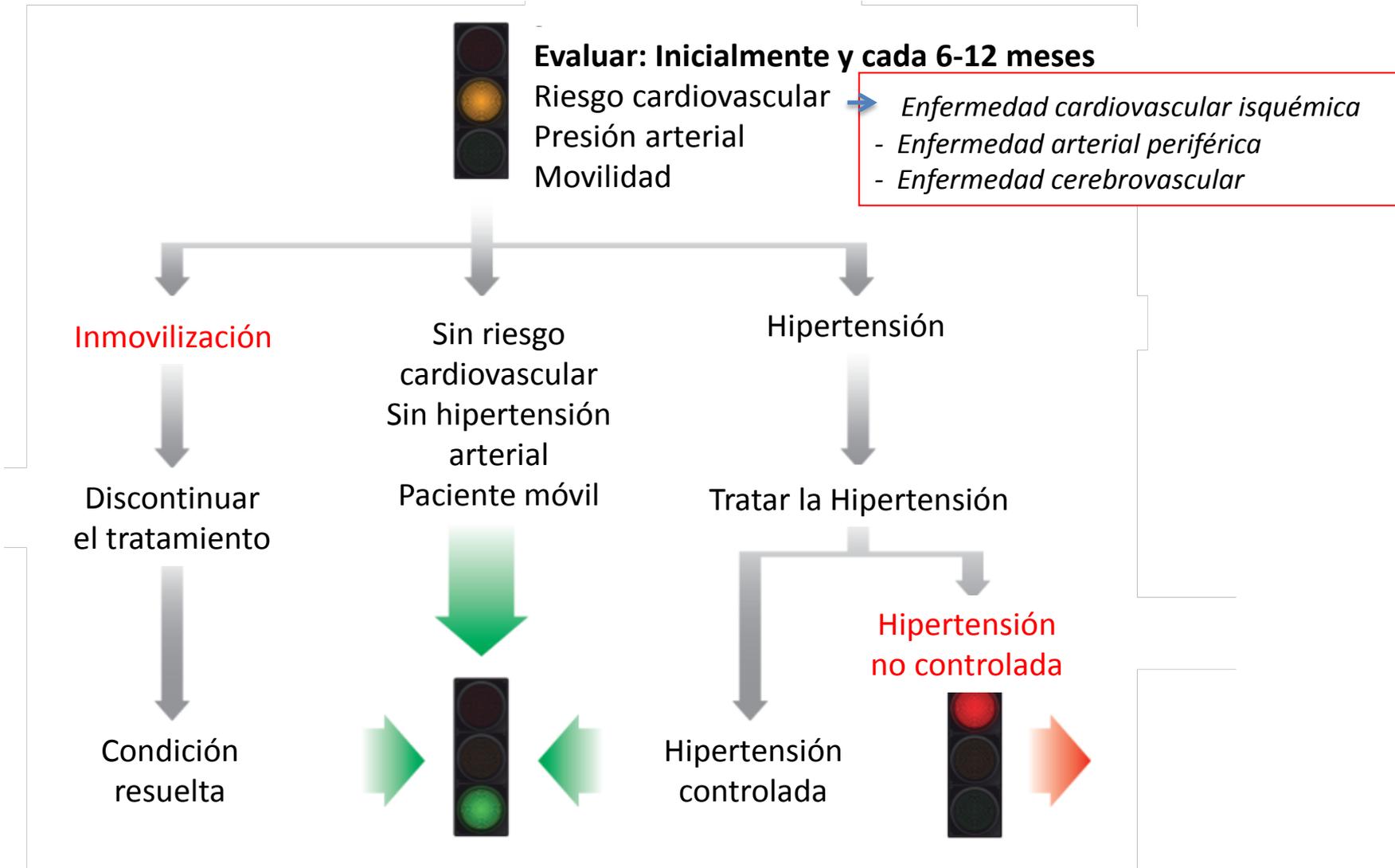
Tratamiento	Tasa de muerte	HR ajustado	95% CI
ranelato de estroncio	31.3 cada 1000 personas-años	1.45	0.95 to 2.21
Ibandronato	22.8 cada 1000 personas-años		

CONCLUSIONES

- El aumento de eventos cardiovasculares se ha detectado en el análisis post-hoc de los estudios clínicos pero no en los observacionales de la vida real **
- El ranelato de estroncio sigue siendo una alternativa de tratamiento para OP severa que no pueda recibir otra terapia
- La exclusión de los pacientes con las contraindicaciones CV sería una medida efectiva para controlar el riesgo de IM.

Y.....

SECUENCIA DE EVALUACIÓN E INDICACIÓN



MUCHAS GRACIAS