

Denosumab

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ

Ρευματολόγος

**Επ.Συνεργάτης Εργαστηρίου Ερευνας Παθήσεων
Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ.Γαροφαλίδης»**

Αράχωβα 11/4/2014

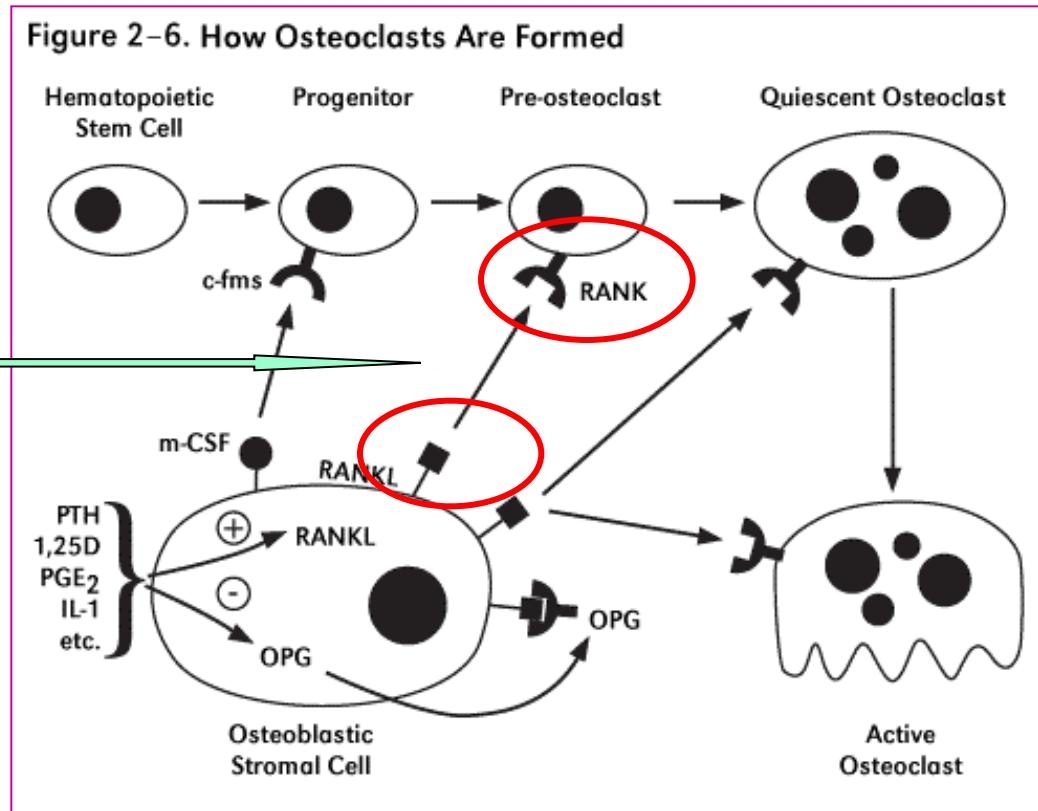
- Σύγκρουση συμφερόντων (conflict interest)
 - AMGEN, Φαρμασερβ-Lilly, Servier, Abbvie, UCB, BIANEΞ, MSD, Leo.

Δενосуμάμπη

- Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα RANKL (Receptor Activator Nuclear factor κβ Ligand)
- Η σύνδεση του RANKL, που εκφράζεται από τους οστεοβλάστες, με τον υποδοχέα RANK, που βρίσκεται στην επιφάνεια των προ-οστεοκλαστών και ώριμων οστεοκλαστών, προάγει την οστεοκλαστογένεση δρώντας σε όλα τα στάδια. (διαφοροποίηση, δραστηριότητα, απόπτωση)
- Δεν αποθηκεύεται στο οστόύν
- Μεταβολίζεται στο ΔΕΣ
- Δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς

DENOSUMAB (MAb – RANKL)

M-Ab

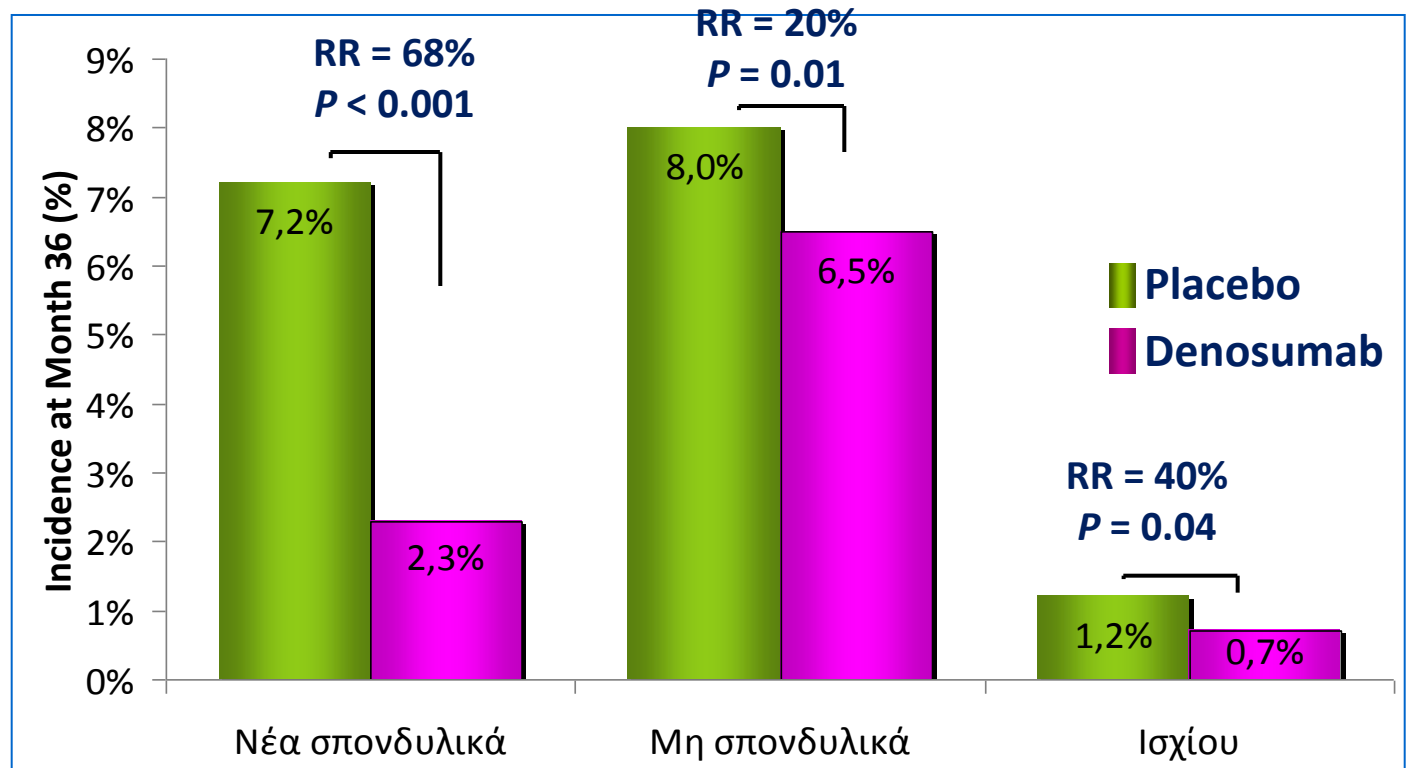


Fracture **RE**duction **E**valuation of **D**enosumab in Osteoporosis every 6 **M**onths (FREEDOM)

- Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή
- 7868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (60-91 ετών, T-score : -2.5-4.0)
- DB 60μg –pi, 36 μήνες
- 83% ολοκλήρωσαν τη μελέτη
- **Αύξηση ΟΠ** κατά 9.2% στη ΣΣ και κατά 6% στο ολικό ισχίο

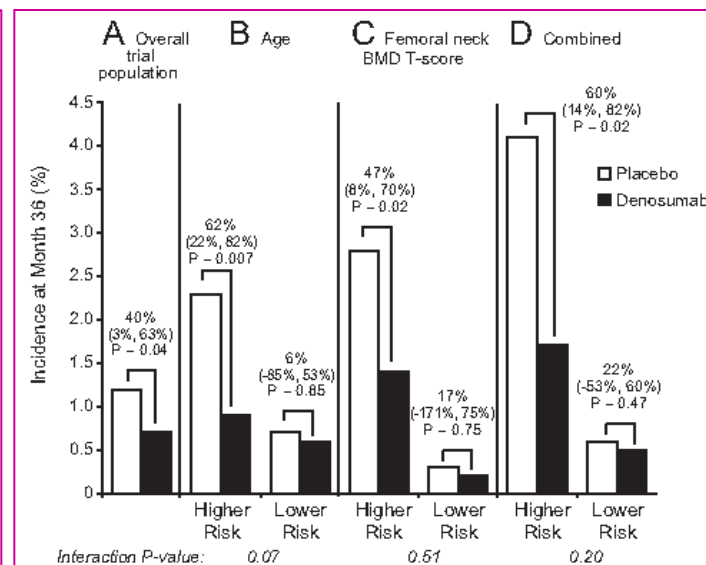
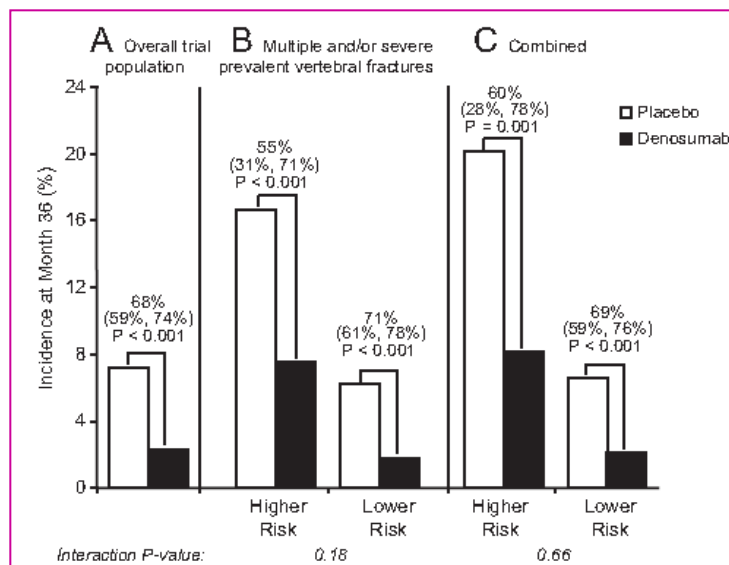
Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D., Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S., Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D., Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D., and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis N Engl J Med 2009;361.*

- Μείωση σπονδυλικών καταγμάτων (68%),
- μη σπονδυλικών (20%)
- και # ισχίου (40%)

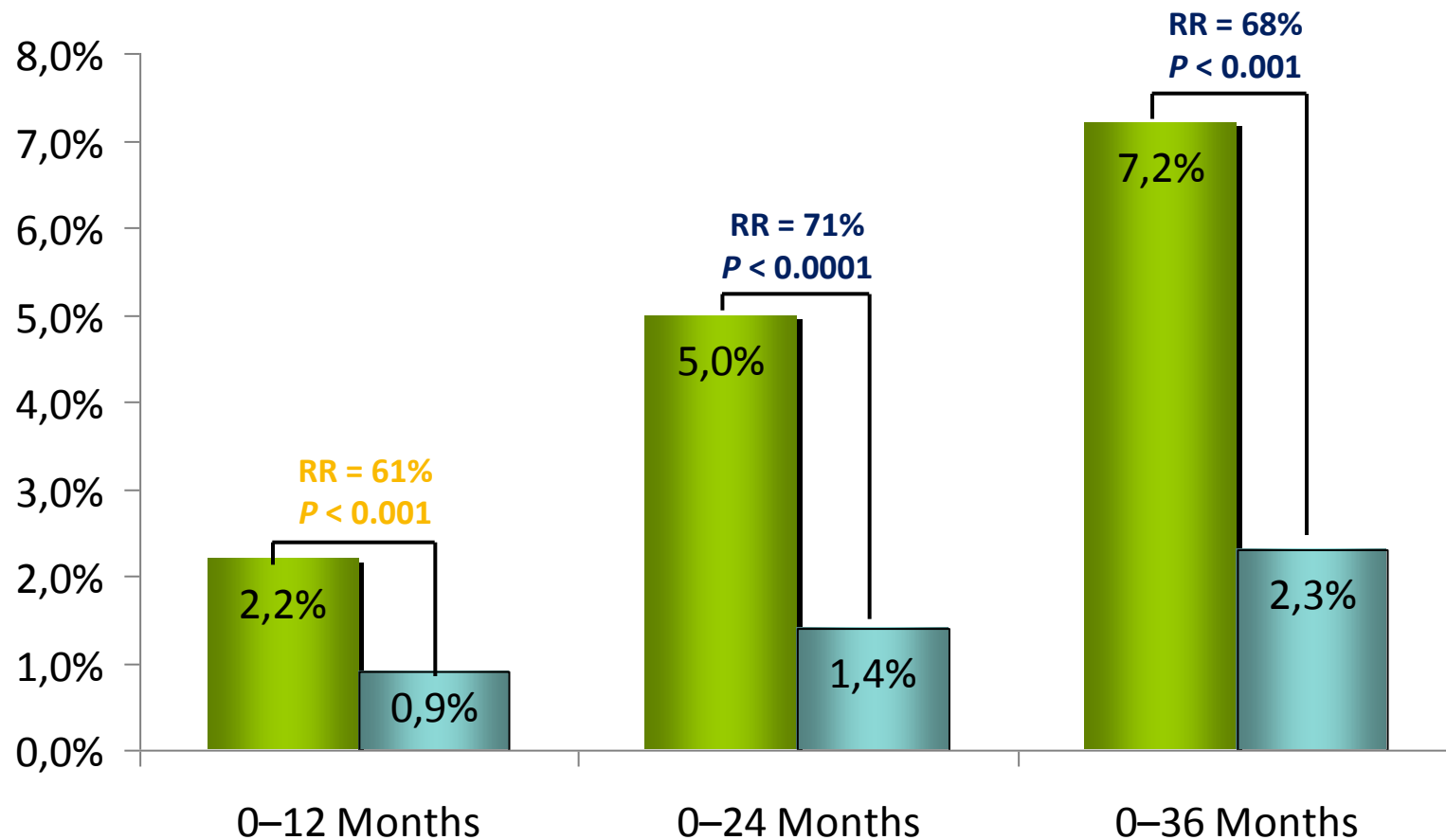


Ατομα υψηλού κινδύνου

- Υποανάλυση, 3.333 άτομα **υψηλού κινδύνου** (ηλικία >70 ετών, T-score -3.0, σπονδυλικό # κατά την είσοδο στη μελέτη)
- Μείωση σπονδυλικών κατά 65%
- Ισχίου 48%
- Μη σπονδυλικών 12%

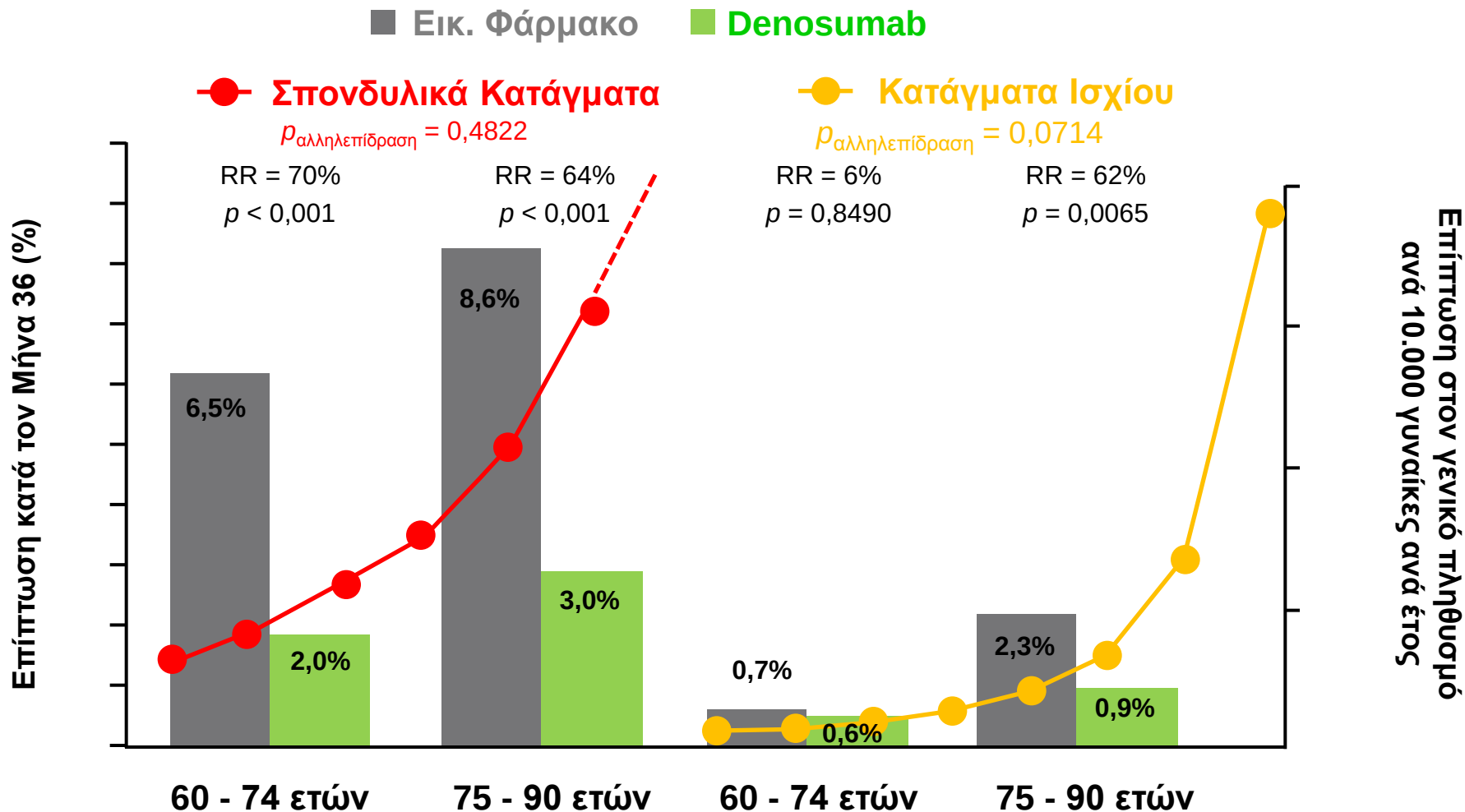


Σταθερή με το χρόνο, μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων



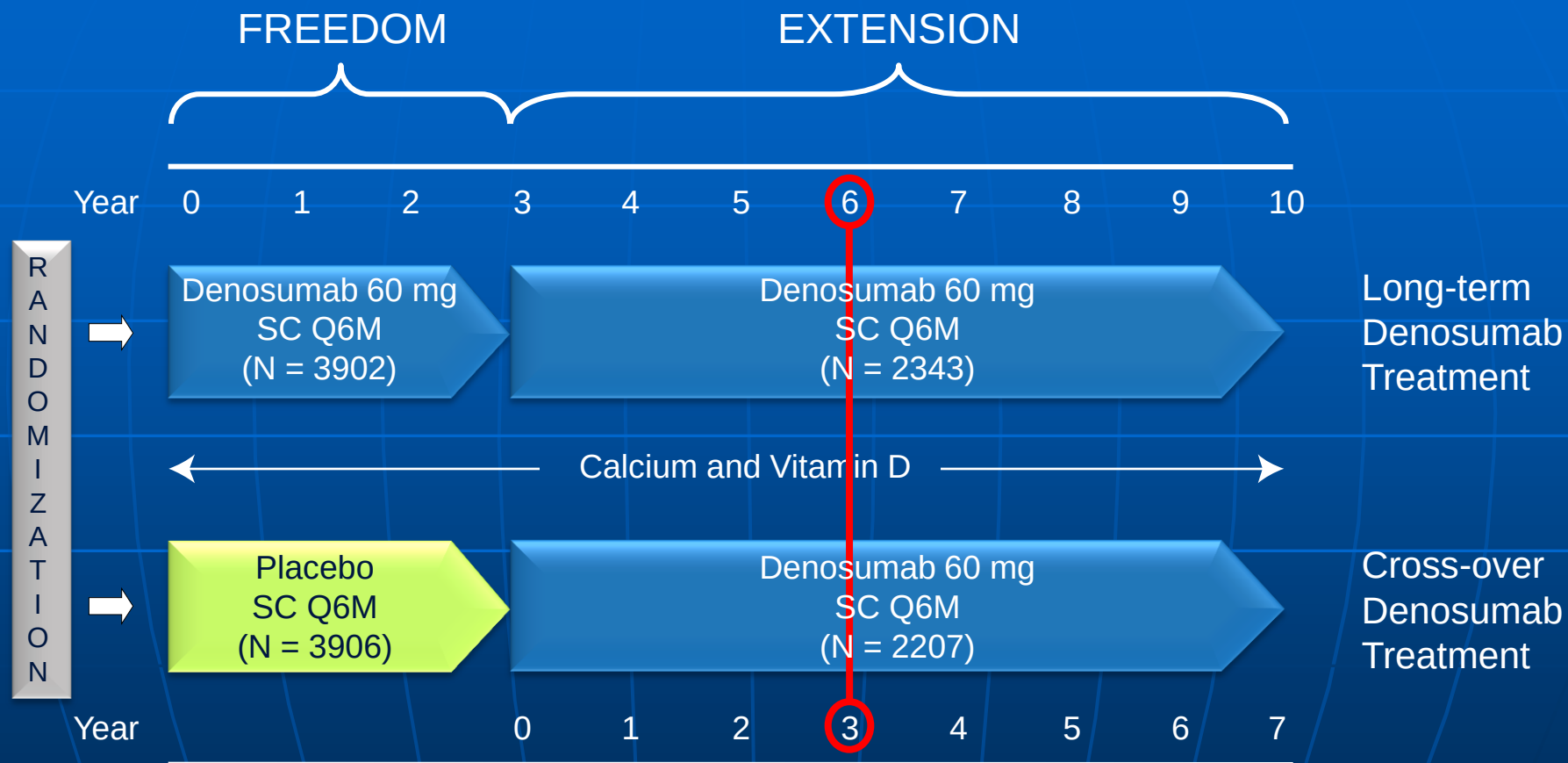
Η Μείωση του Κινδύνου Εμφάνισης Καταγμάτων ήταν Ανεξάρτητη από την Ηλικία και την Κατάσταση της Νόσου

Post-hoc αναλύσεις της μελέτης FREEDOM ανά ηλικία



RR = μείωση κινδύνου, *Γυναίκες ενταχθείσες στη μελέτη FREEDOM ηλικίας από 60 έως 90 ετών
 Adapted from ; Sambrook P & Cooper C. *Lancet* 2006;367:2010-2018; McClung et al. *JBM* 2012;27: 211-218;
 Boonen S et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1727-1736 ; Prolia® Summary of Product Characteristics,

Study Design – FREEDOM Extension



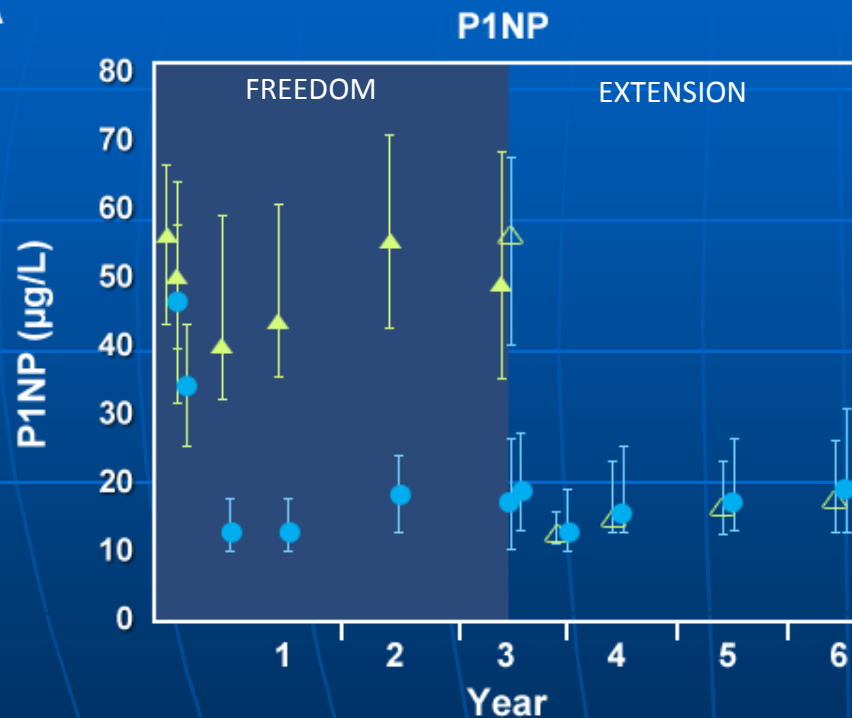
Key Inclusion Criteria:

- Completed the FREEDOM study (completed their 3-year visit, did not discontinue investigational product, and did not miss more than one dose).
- Not receiving any other osteoporosis medications.
- Written informed consent provided

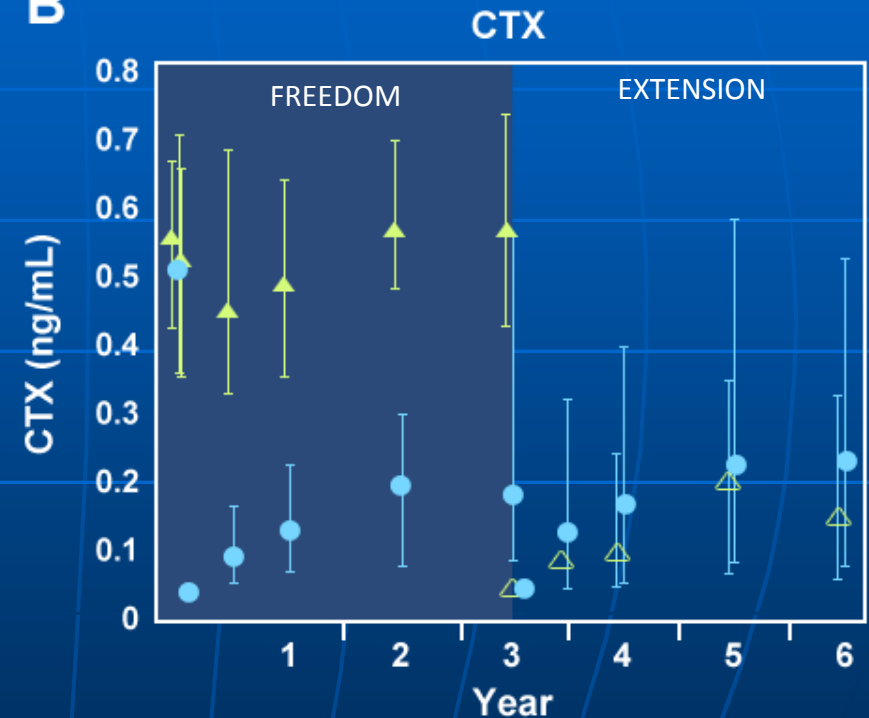
Concentrations of P1NP and sCTX Over 6 years

▲ Placebo ▲ Cross-over Denosumab ● Long-term Denosumab

A



B



Long-term	n	60	60	60	60	60	56	59	69	60	62	264
Cross-over	n	35	35	35	35	35	32	29	31	22	28	263

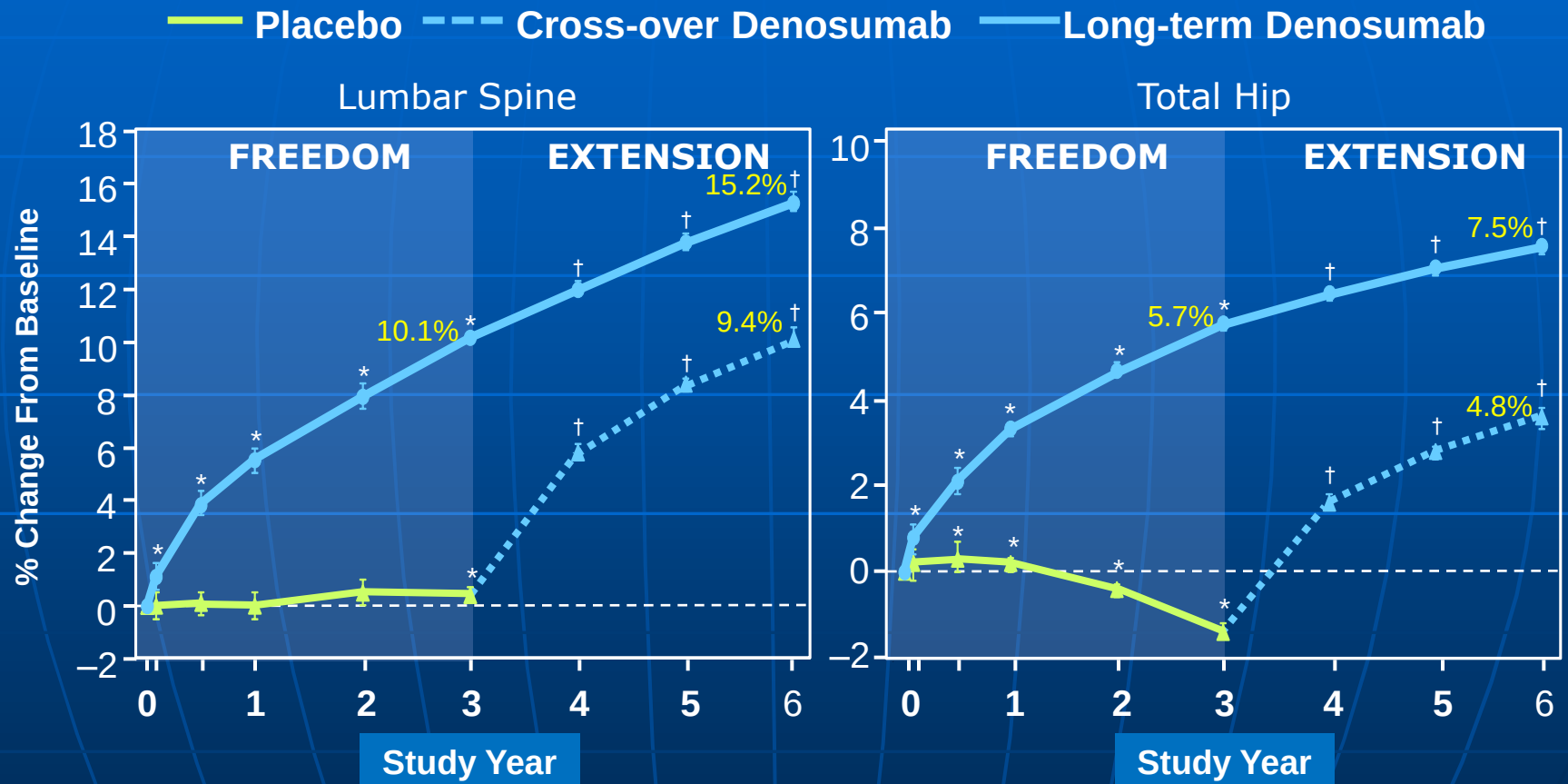
60	60	60	60	60	56	56	72	65	60	315
35	35	35	35	35	32	26	32	27	28	293

P1NP=serum procollagen type 1 N-terminal propeptide; CTX=C-telopeptide of type I collagen.

Data are medians and interquartile ranges. Timepoints: baseline, month 1, and years 0.5, 1, 2, 3, 3 (day 10), 3.5, 4, 5 and 6.

n = number of subjects with observed data.

Percent Change in BMD at the Lumbar Spine and Total Hip Over 6 Years



LS Means and 95% confidence intervals. Data are shown for the entire extension study population. * $P < 0.05$ vs. FREEDOM baseline; † $P < 0.05$ vs. FREEDOM baseline and extension baseline. Yellow numbers on the graphs represent the percent change in BMD while on denosumab treatment.

Fracture Incidence Over 6 Years

	Placebo	Denosumab		
	FREEDOM Years 1-3	FREEDOM Years 1-3	EXT Cross- over Years 4-6	EXT Long- term Years 4-6
New and Worsening Vertebral	7.3%	2.4%	3.0%	3.7%
Clinical Vertebral	2.6%	0.8%	0.3%	0.6%
All Clinical	10.2%	7.2%	5.9%	4.4%
Major Nonvertebral*	6.4%	5.2%	4.3%	2.9%
Hip	1.2%	0.7%	0.7%	0.4%

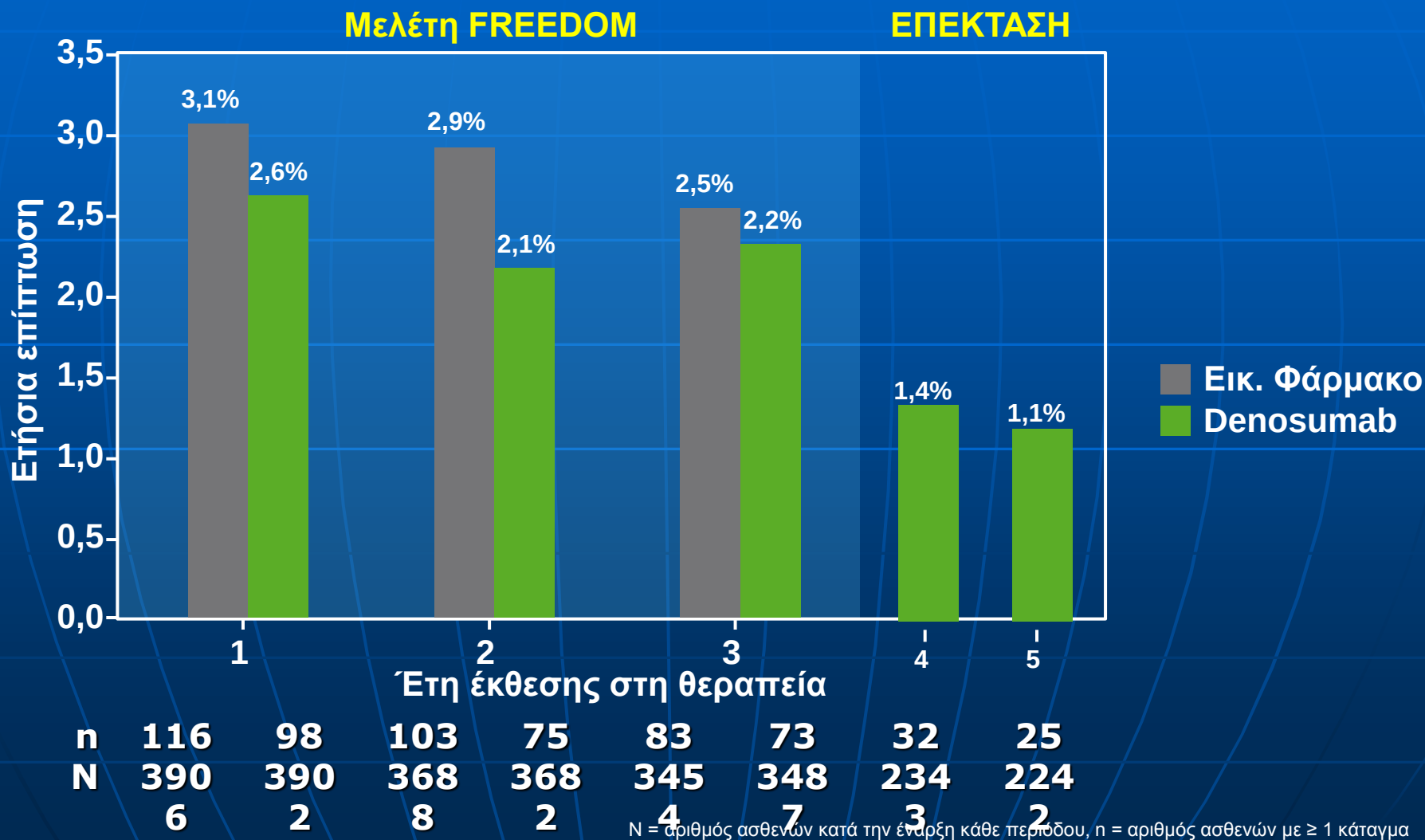
Percentages for clinical vertebral, all clinical, major nonvertebral, and hip fractures are Kaplan-Meier estimates. Percentages for new and worsening vertebral fractures are crude incidence.

*Includes a subset of nonvertebral fractures including pelvis, distal femur (whole femur except proximal), proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip.

Adapted from: Bone HG et al. J Clin Endocrinol Metab, November 2013, 98(11):4483-4492

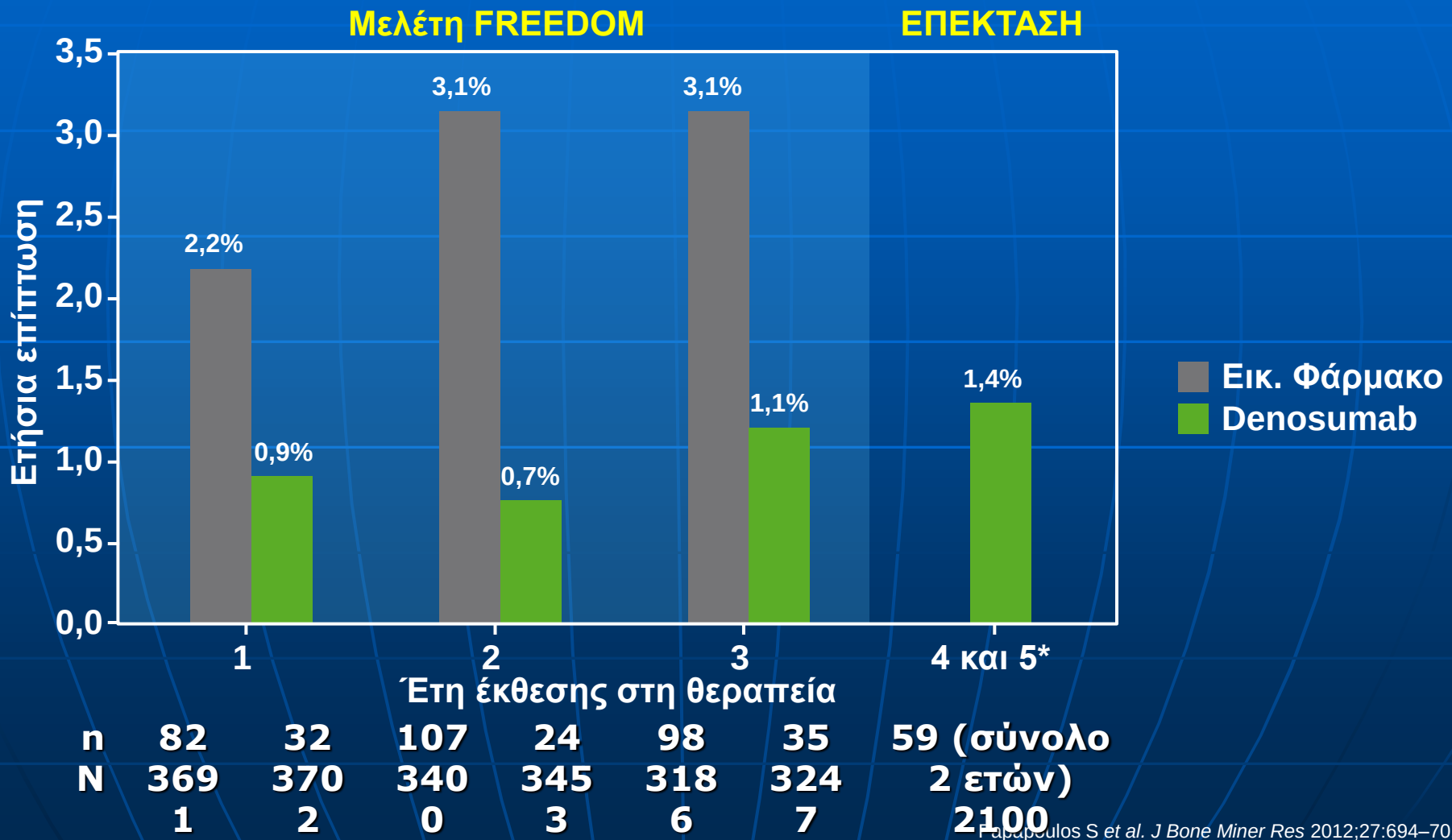
Ετήσια Επίπτωση Μη Σπονδυλικών Καταγμάτων στην Ομάδα Μακροχρόνιας Θεραπείας με Denosumab

Μελέτη ΕΠΕΚΤΑΣΗΣ FREEDOM

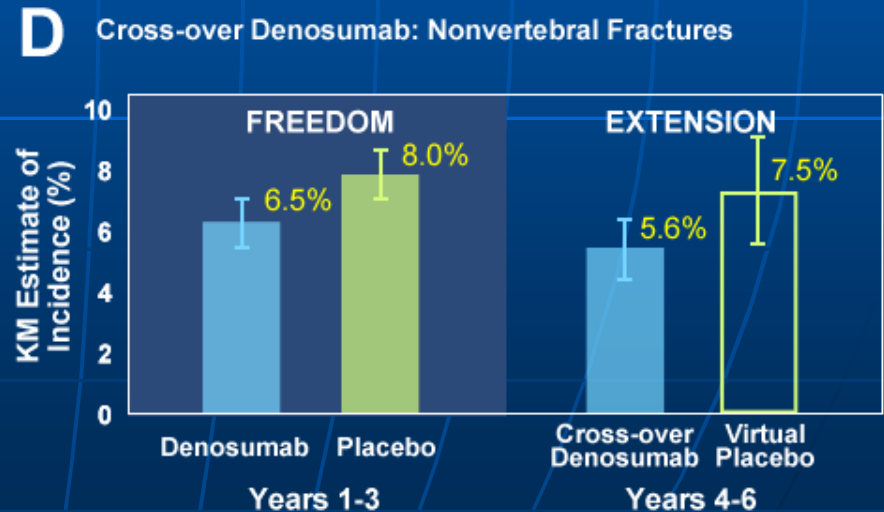
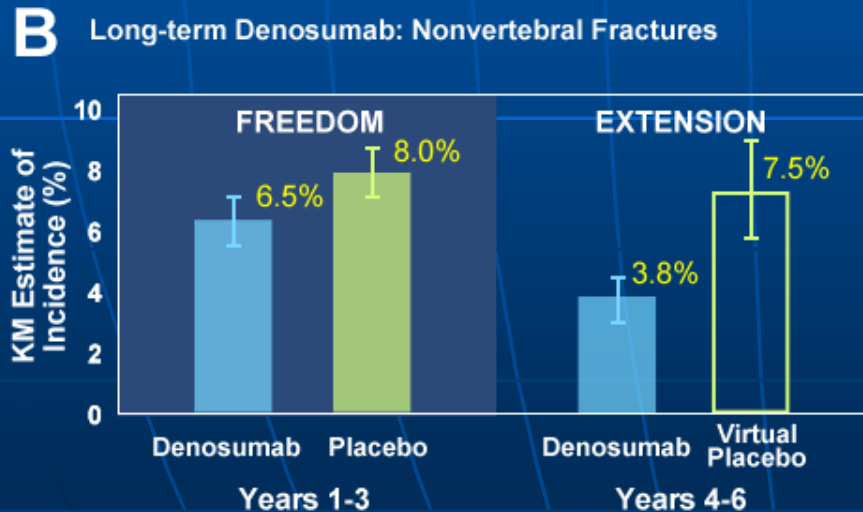
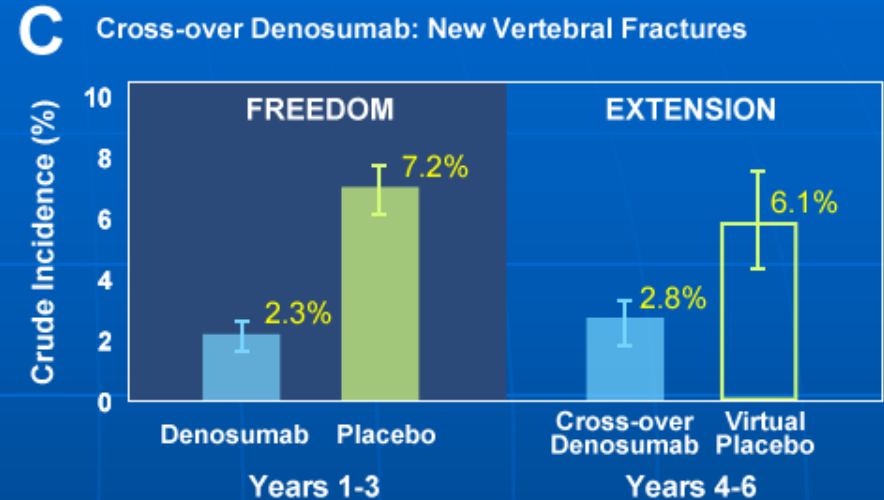
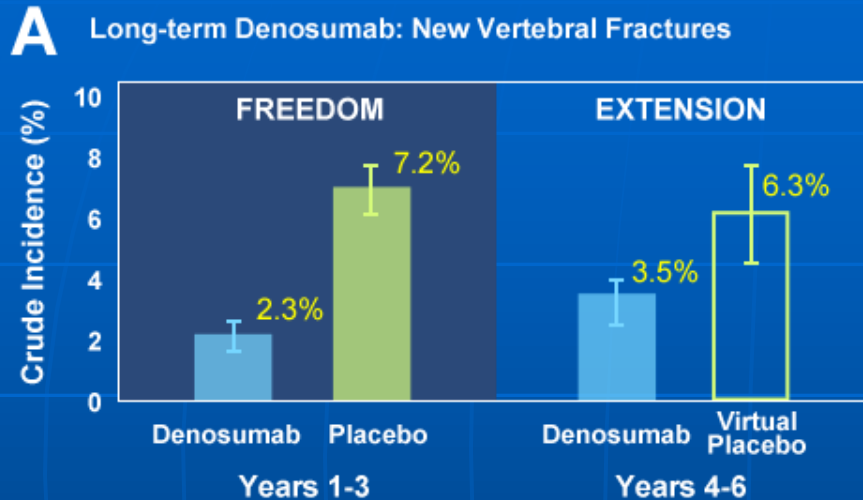


Ετήσια Επίπτωση Νέων Σπονδυλικών Καταγμάτων στην Ομάδα Μακροχρόνιας Θεραπείας με Denosumab

Μελέτη ΕΠΕΚΤΑΣΗΣ FREEDOM



Incidence of New Vertebral Fractures and Nonvertebral Fractures Over 6 Years



Solid bars represent actual data collected and non-solid bars represent virtual placebo data. Percentages for new vertebral fractures are crude incidence and percentages for nonvertebral fractures are Kaplan-Meier estimates. Error bars correspond to 95% confidence intervals.

Adapted from: Bone HG et al. J Clin Endocrinol Metab, November 2013, 98(11):4483-4492

Adverse Events Over 6 Years

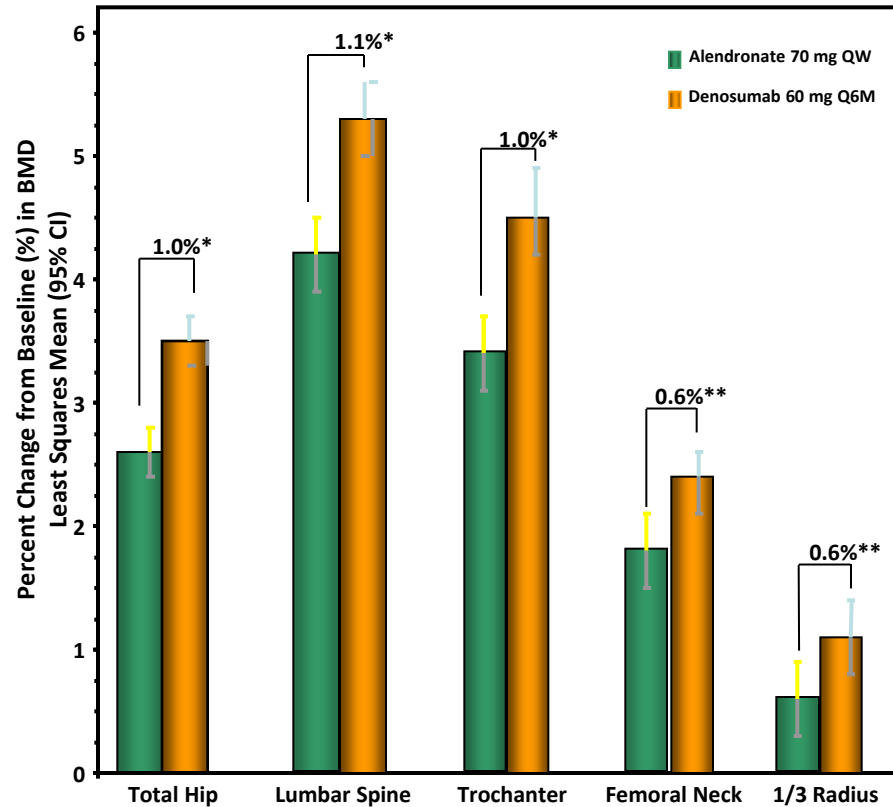
	Placebo		Denosumab	
	FREEDOM Years 1-3	FREEDOM Years 1-3	EXT Cross-over Years 1-3	EXT Long-term Years 4-6
	N = 3883	N = 3879	N = 2206	N = 2343
	Rate (n)	Rate (n)	Rate (n)	Rate (n)
All AEs	156.1 (3614)	154.3 (3598)	104.2 (1944)	106.2 (2067)
Infections	30.7 (2113)	29.3 (2052)	25.0 (1054)	23.4 (1070)
Malignancies	1.6 (167)	1.8 (187)	1.8 (108)	1.9 (120)
Eczema	0.6 (67)	1.1 (119)	1.0 (57)	1.0 (65)
Hypocalcemia	< 0.1 (3)	0	< 0.1 (6)	< 0.1 (1)
Pancreatitis	< 0.1 (3)	< 0.1 (7)	< 0.1 (2)	< 0.1 (4*)
Serious AEs	10.4 (974)	10.6 (1002)	10.9 (573)	10.6 (597)
Infections	1.3 (134)	1.5 (160)	1.4 (81)	1.3 (82)
Cellulitis or erysipelas	< 0.1 (1)	0.1 (12)	< 0.1 (1)	< 0.1 (5)
Fatal AEs	0.8 (90)	0.6 (70)	0.7 (41)	0.7 (45)

ONJ and atypical femoral fracture (AFF) have been reported.

During the first 3 years of the extension study, **ONJ** was positively adjudicated in four subjects. During the first 4 years of the extension study 2 **AFF** cases have been confirmed: One case in the cross-over group (N = 2206) after 2.5 years in the extension study, positively adjudicated after the 6-year analysis; One case in the continuous-treated group (N = 2343), positively adjudicated during year 7 (year 4 in the extension).

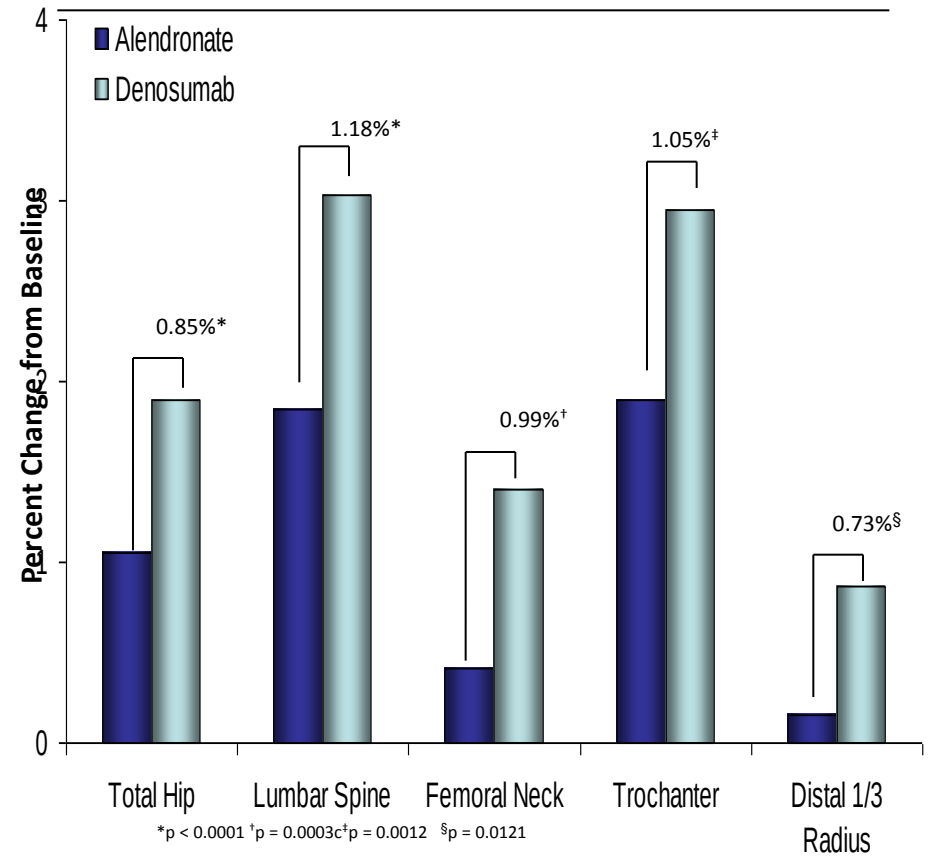
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Patients naïve to ALN



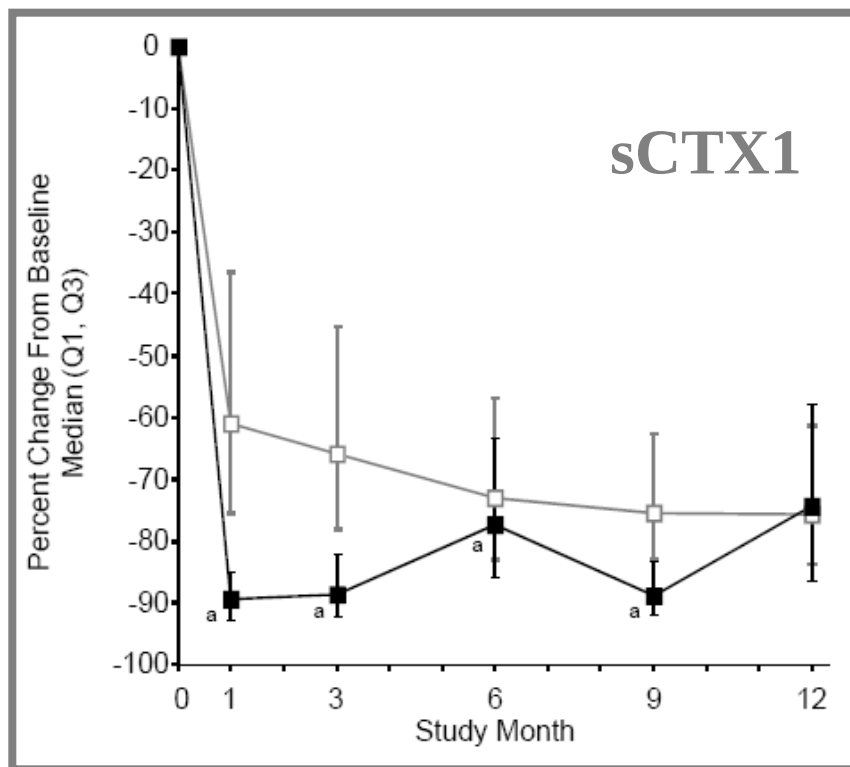
* $P < 0.0001$
 ** $P = 0.0002$

Patients previously treated with ALN



* $p < 0.0001$ † $p = 0.0003$ ‡ $p = 0.0012$ § $p = 0.0121$

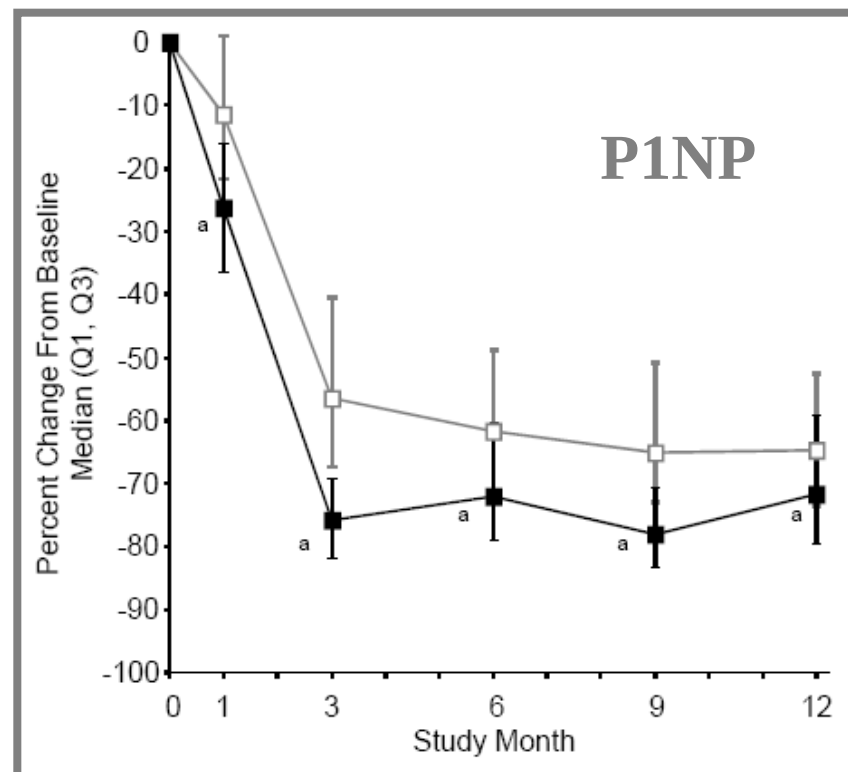
DMAB Vs ALN: Median (Q1, Q3) percent change from baseline in the bone turnover markers



Month 1 : - 89% vs -61%

Month 6 : - 77% vs -66%

Month 12 : - 74% vs -76%



Month 1 : - 26% vs - 11%

Month 6 : - 76% vs - 56%

Month 12 : - 72% vs -65%

(^a significantly different from alendronate, $p \leq 0.0001$)

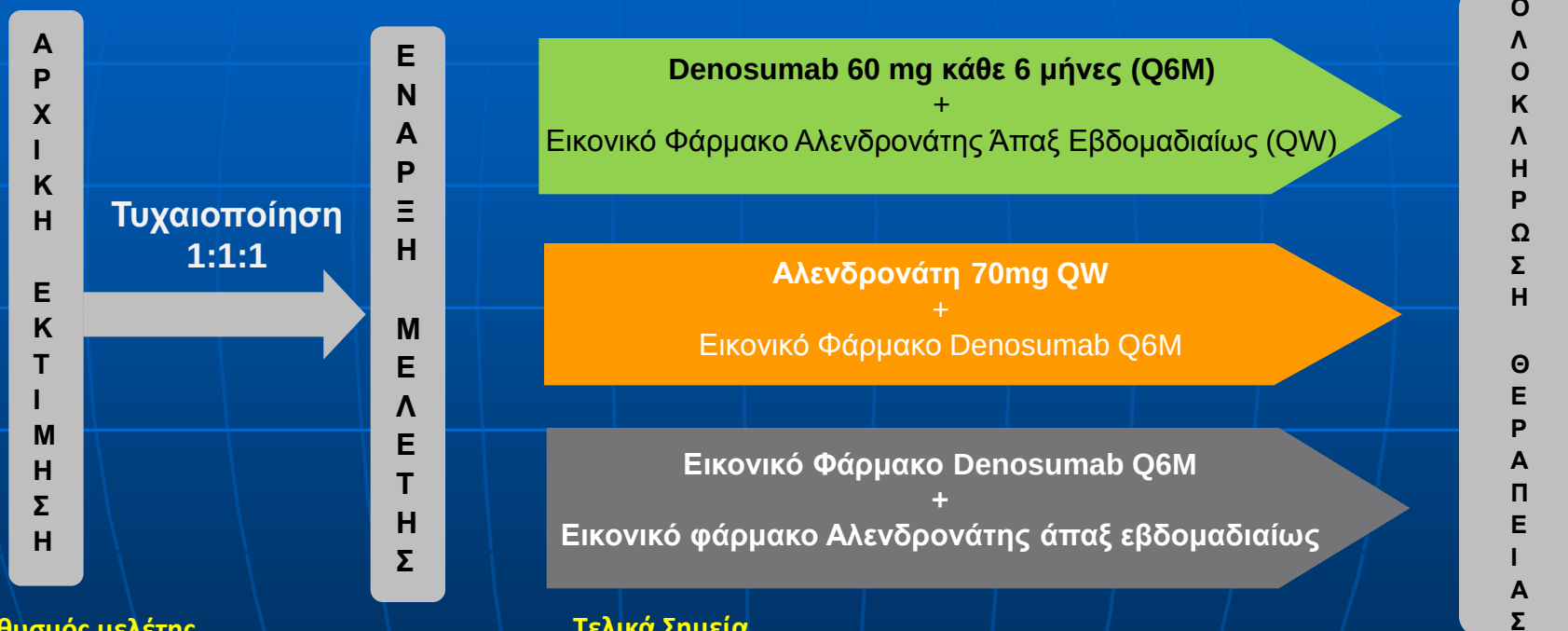
Brown et al, J Bone Miner Res, 2009 Jan 15

Συγκριτική Μελέτη: Επίδραση του Denosumab και της ALN στη Μικροαρχιτεκτονική των Οστών

Πιλοτική μελέτη αρχιτεκτονικής οστών

Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη

← 12 μήνες →



Πληθυσμός μελέτης

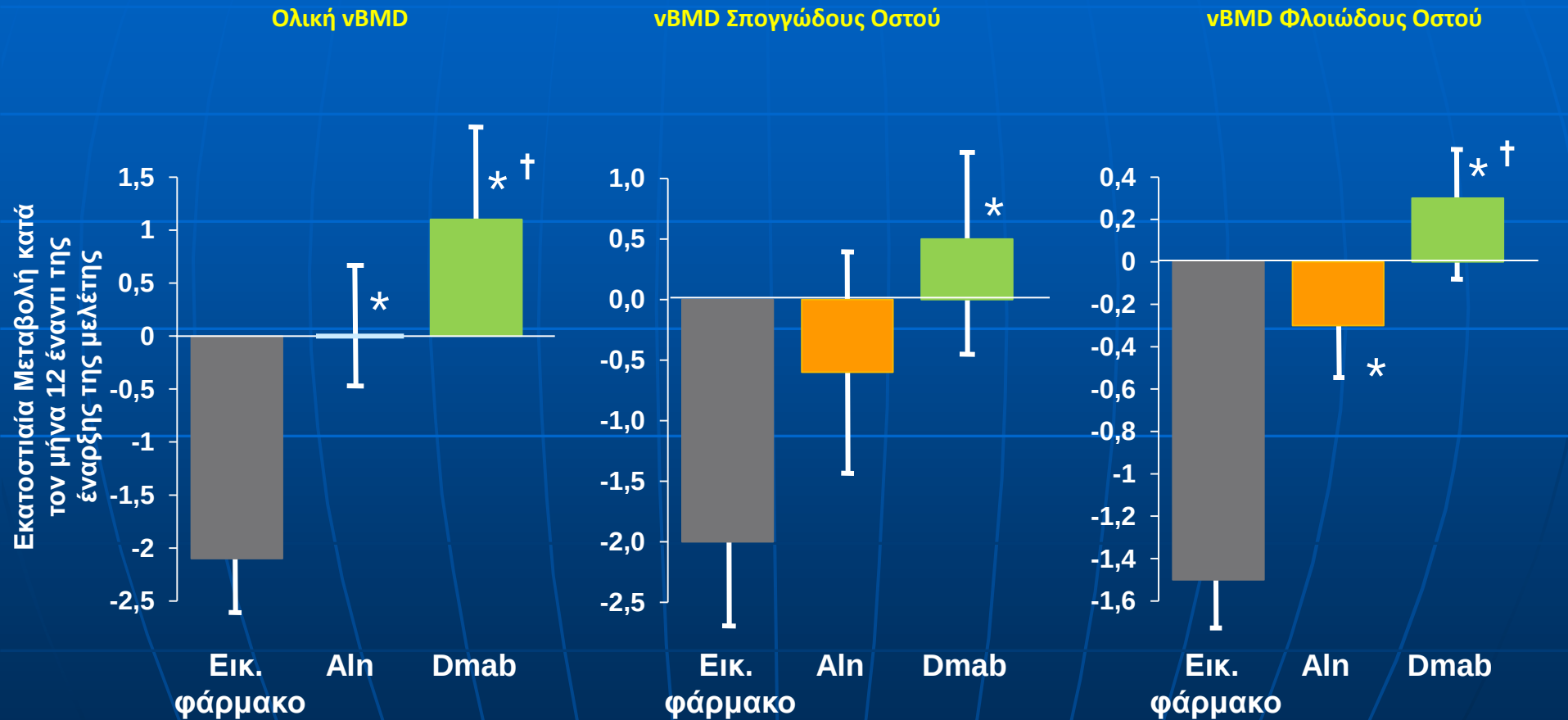
- 247 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- T-score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή το ολικό ισχίο μεταξύ -2,0 και -3,0

Τελικά Σημεία

- Εκατοστιαία (%) μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στο πάχος δοκίδων φλοιώδους οστού
- Εκατοστιαίες (%) μεταβολές στην ολική vBMD και την vBMD του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού
- Αριθμός, πάχος και δείκτης συνεκτικότητας δοκίδων σπογγώδους οστού
- Ασφάλεια

Στην Άπω Κερκίδα, το Denosumab Αυξάνει την νΒΜΔ του Φλοιώδους Οστού Περισσότερο από ό,τι η ALN

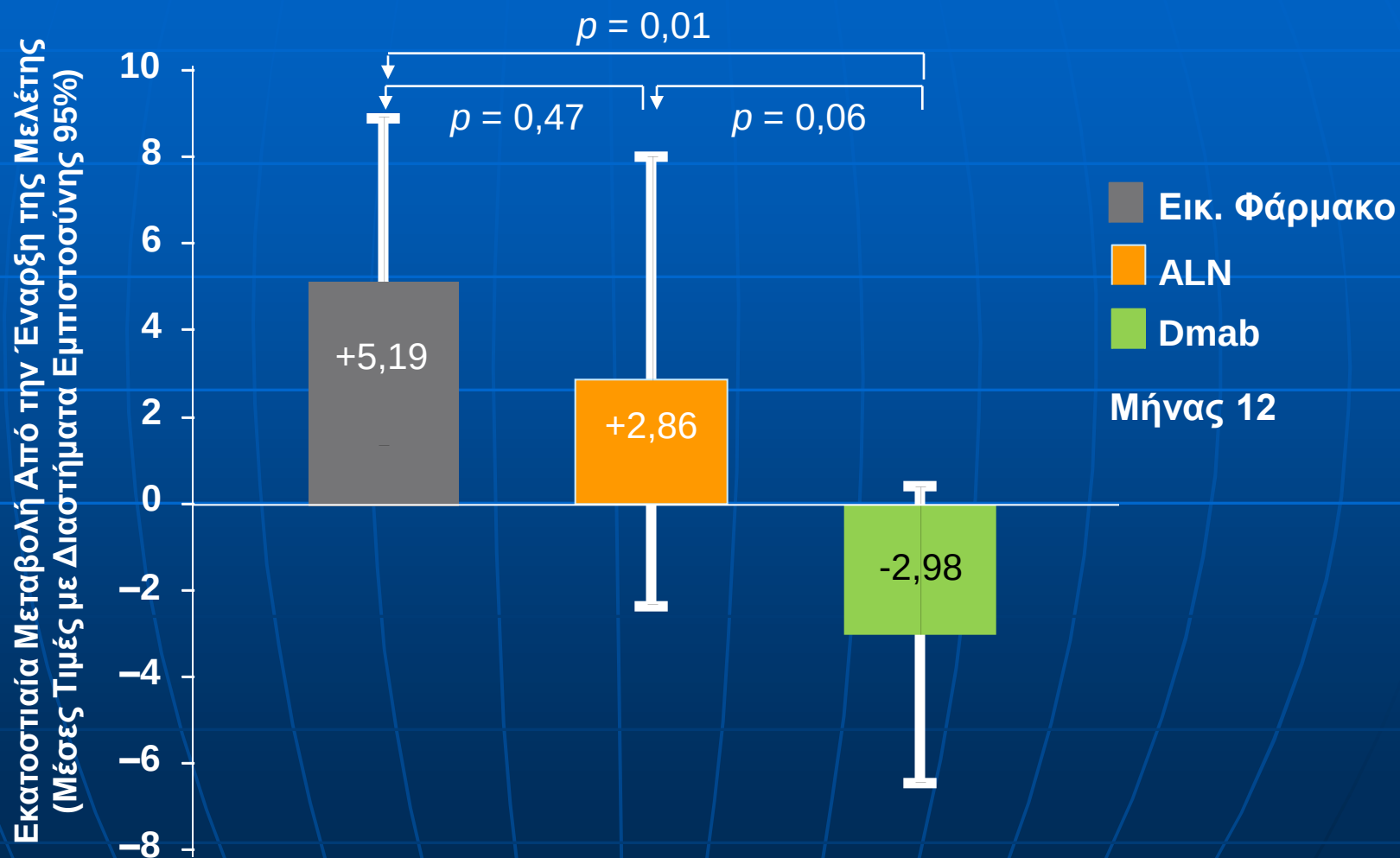
Πιλοτική μελέτη αρχιτεκτονικής οστών



* $p < 0,001$ έναντι της έναρξης της μελέτης
 † $p < 0,02$ έναντι της αλενδρονάτης
 Οι τιμές αντιστοιχούν σε Μέσες Τιμές LS (95% CI).

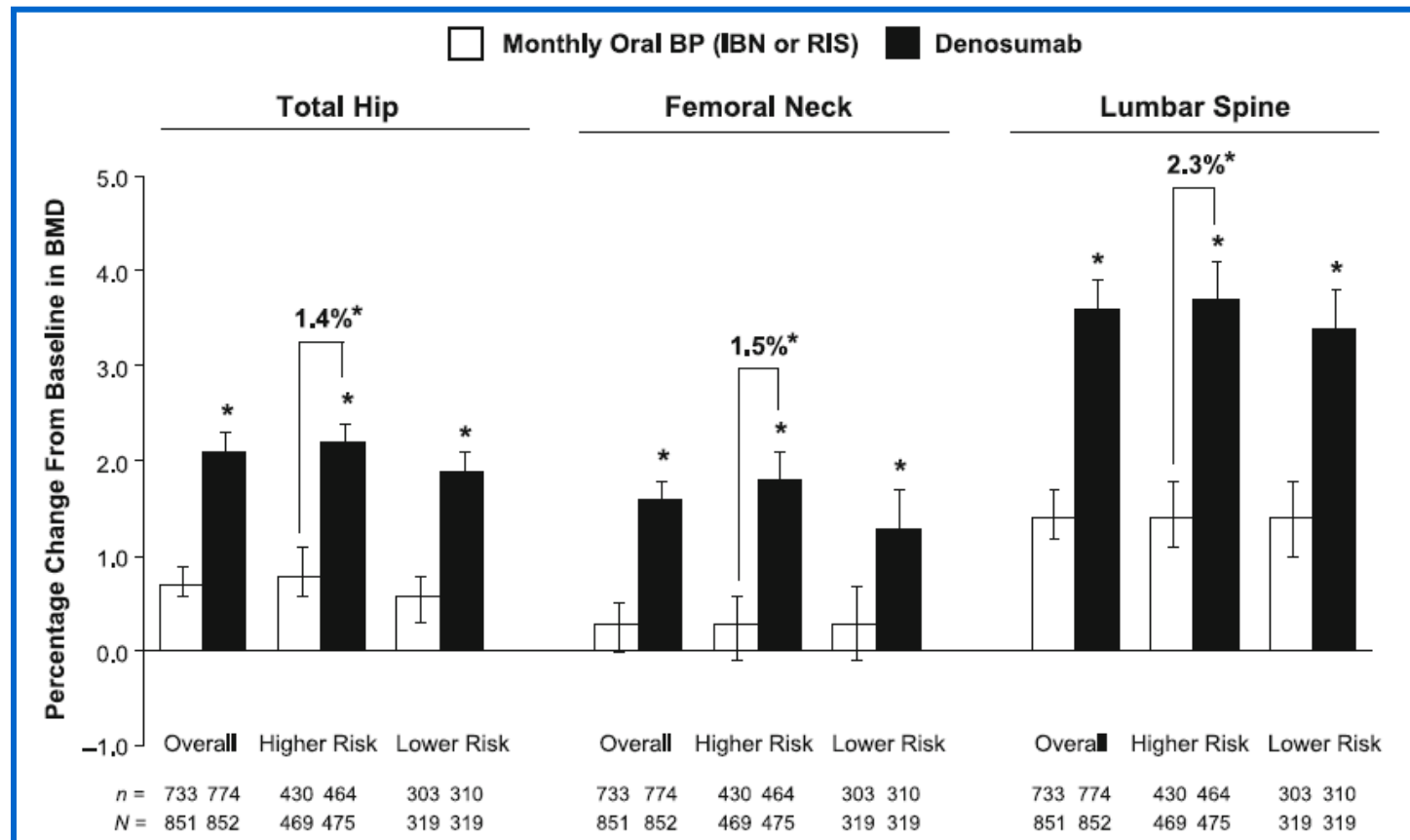
Το Dmab Μειώνει το Πορώδες του Φλοιώδους Οστού στην Άπω Κερκίδα (HRpQCT)

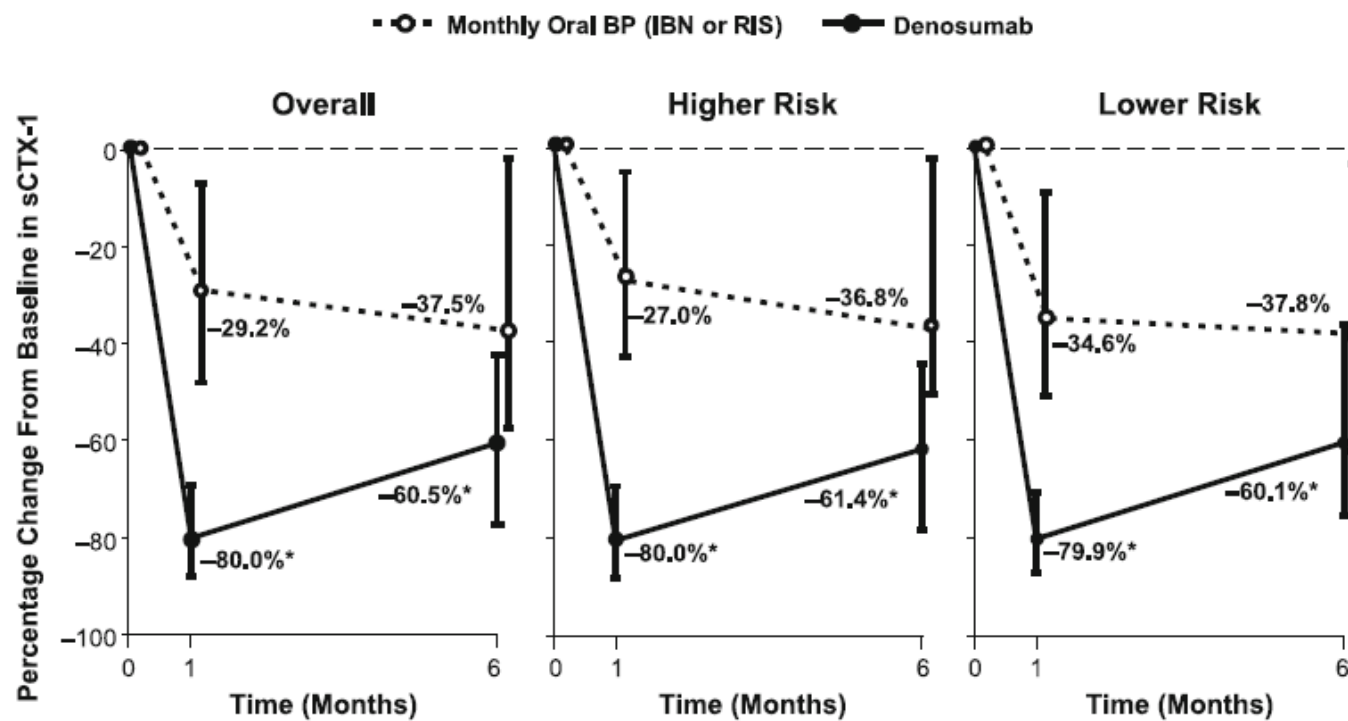
Πιλοτική μελέτη αρχιτεκτονικής οστών



Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate

Osteoporos Int 12 March 2014





Monthly Oral BP	n = 202	181	180	118	105	106	82	76	74
Denosumab	n = 235	218	223	136	131	130	95	85	91

a) Overall

○ Monthly Oral BP ● Denosumab

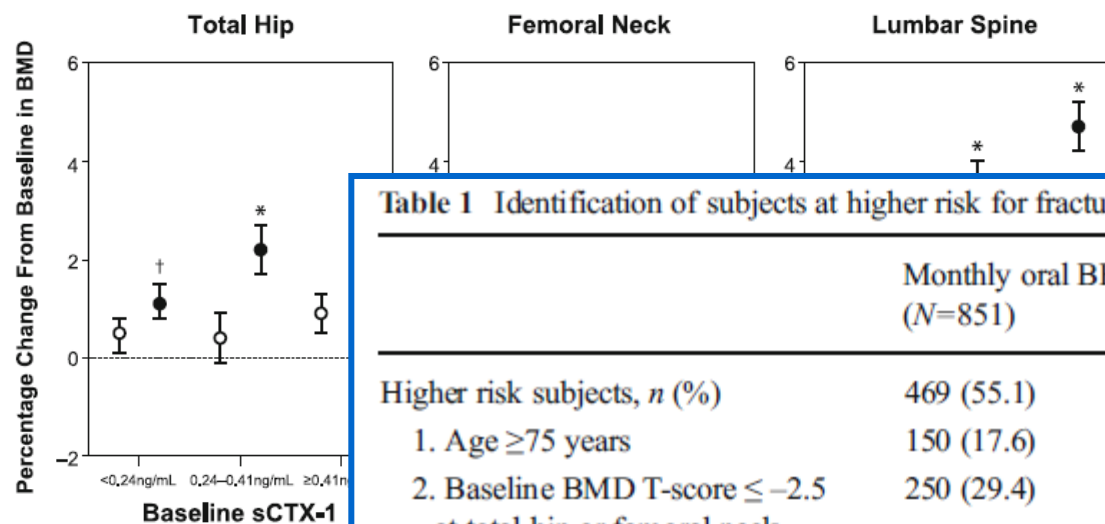
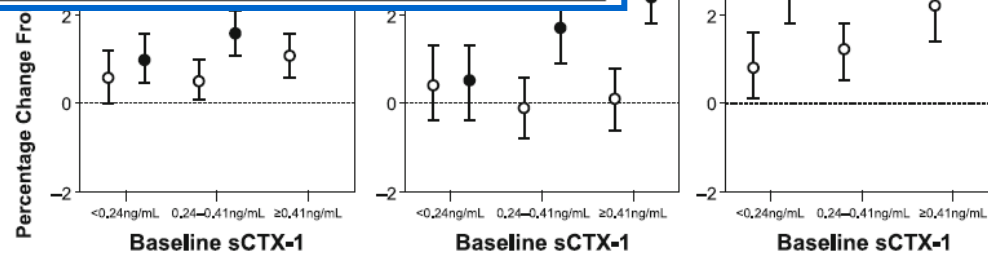


Table 1 Identification of subjects at higher risk for fracture

	Monthly oral BP (N=851)	Denosumab (N=852)
Higher risk subjects, <i>n</i> (%)	469 (55.1)	475 (55.8)
1. Age ≥ 75 years	150 (17.6)	160 (18.8)
2. Baseline BMD T-score ≤ -2.5 at total hip or femoral neck	250 (29.4)	245 (28.8)
3. Baseline BMD T-score ≤ -1.0 at total hip or femoral neck and with prior osteoporotic fracture	256 (30.1)	265 (31.1)
4. Baseline sCTX-1 > 0.9 ng/mL and BMD T-score ≤ -2.0 at total hip or femoral neck	17 (2.0)	10 (1.2)
Lower risk subjects ^a	319 (37.5)	319 (37.4)
Subjects with unknown risk status due to missing data	63 (7.4)	58 (6.8)

Monthly Oral BP *n* = 185 199 170
Denosumab *n* = 194 182 210



Monthly Oral BP *n* = 85 120 97 85 120 97 85 120 97
Denosumab *n* = 99 92 124 99 92 124 99 92 124

Οστεοπόρωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία (αναστολείς αρωματάσης)

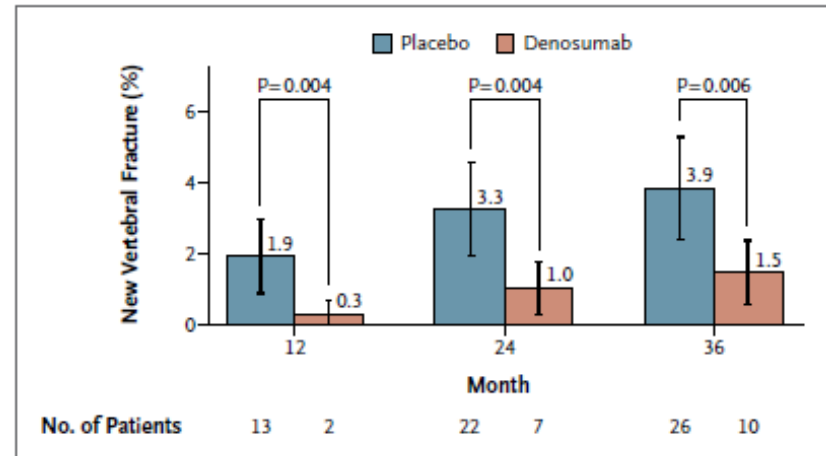
- **Γυναίκες με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό ca μαστού**
- 60mg DB κάθε 6 μήνες για 12 μήνες
- Αύξηση **οστικής πυκνότητας** ΣΣ 5.5% (έναντι εικονικού)
- Χωρίς σχεδιασμό για κατάγματα

Οστεοπόρωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία (εξάλειψη ανδρογόνων)

- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη (HALT Study)
- **Άνδρες με Ca προστάτη (μη μεταστατικό)**
- (<70, >70 ετών, <6 μήνες θεραπείας, >6 μήνες)
- (1gr Ca, $\geq$ 400IU vitD)
- 60mg DB κάθε 6 μήνες για 24 μήνες έναντι pb (734 σε κάθε ομάδα) με επέκταση στους 36.
- **Αύξηση της οστικής πυκνότητας έναντι εικονικού**
 - 6.7% στη ΣΣ
 - 4.8% ολικό ισχίο
 - 5.5% στο 1/3 κερκίδας

Οστεοπόρωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία (εξάλειψη ανδρογόνων)

- **Μείωση** των **νέων σπονδυλικών καταγμάτων** κατά **62%** έναντι εικονικού
 - (3.9% στο εικονικό, 1.5% στη ΔΜ)
- **Μείωση** καταγμάτων σε οποιοδήποτε σημείο
 - (5.2% στη ΔΜ έναντι 7.2% στο εικονικό)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες και στις δύο ομάδες



[BMJ Case Rep.](#) 2014 Jan 30;2014. pii: bcr2013202861. doi: 10.1136/bcr-2013-202861.

Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy.

[Adhikaree J](#)¹, [Newby Y](#), [Sundar S](#).

Author information

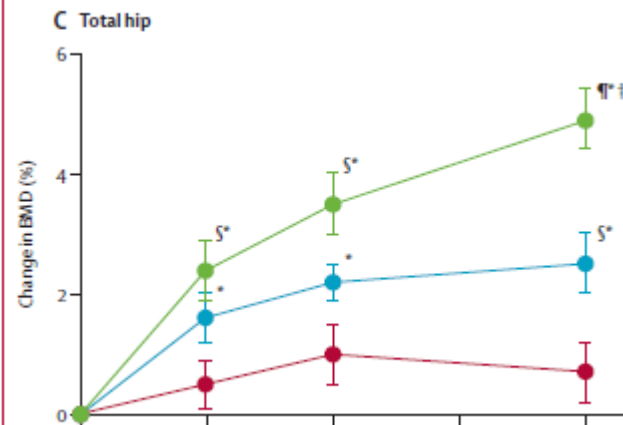
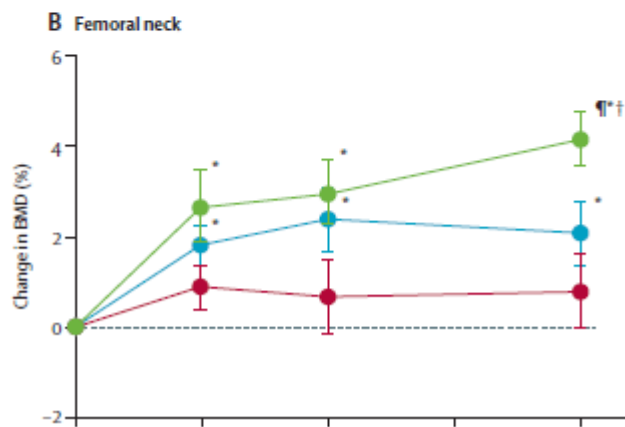
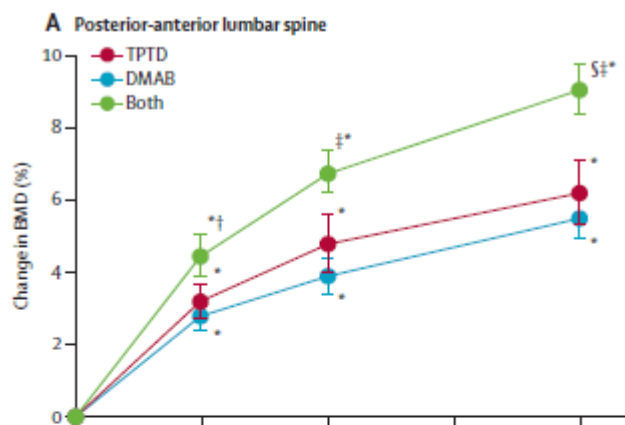
Abstract

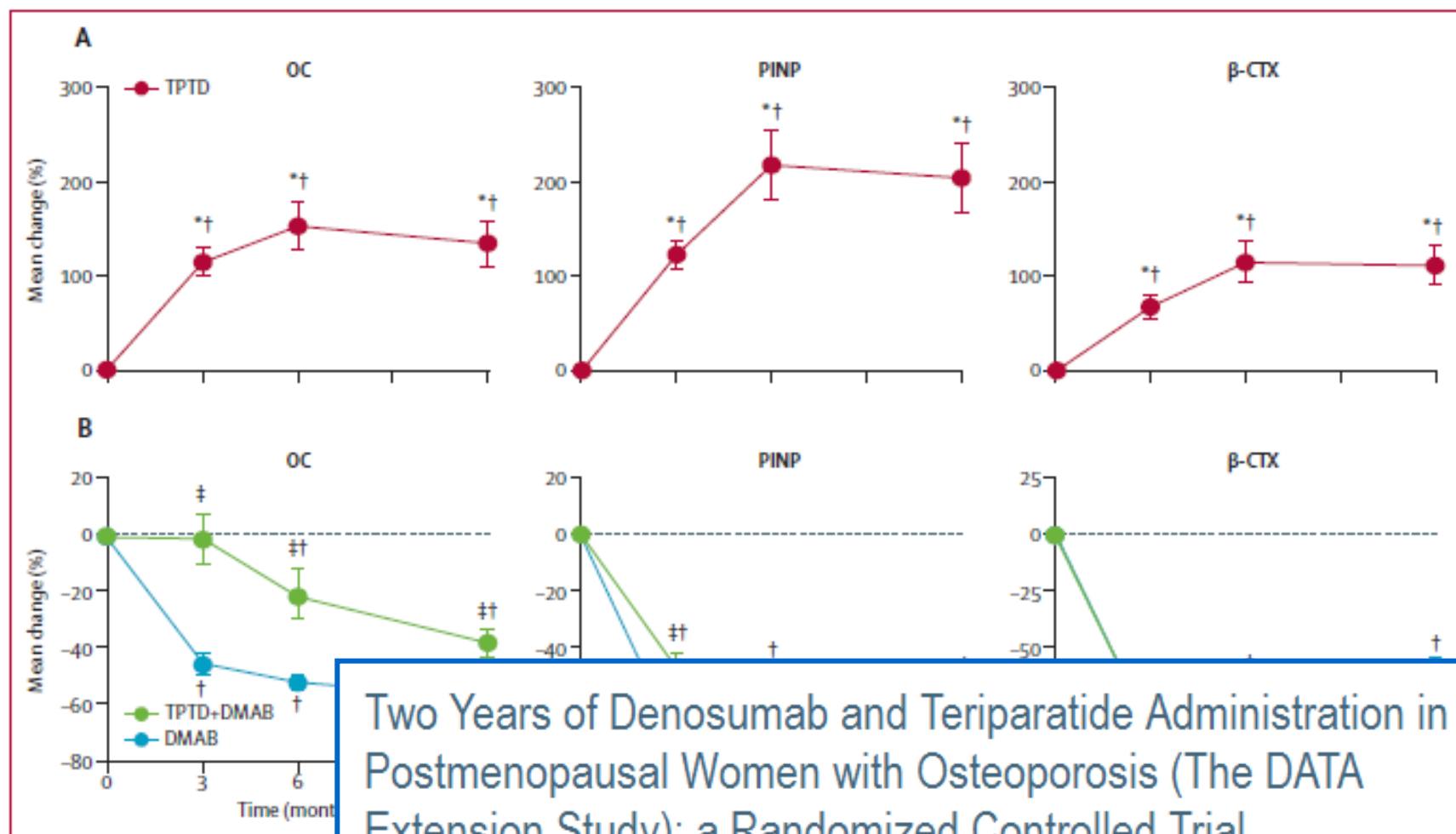
Denosumab, a fully humanised monoclonal antibody, is licensed for treatment of postmenopausal osteoporosis, hormone ablation-induced bone loss and for prevention of skeleton-related events in patients with bone metastases from solid tumours. In pivotal phase 3 randomised trials, denosumab caused profound hypocalcaemia in patients with normocalcaemia despite oral calcium and vitamin D supplementation. This significant hypocalcaemic effect can be exploited to treat hypercalcaemia of malignancy (HCM). Recent reports from the USA suggest that denosumab is an effective treatment of HCM. According to our knowledge, we report the first two cases in UK with bisphosphonate refractory hypercalcaemia who responded to denosumab injections. Our first case gained 7 months of stabilisation of hypercalcaemia following prolonged admissions with life-threatening levels, while our second case achieved rapid normalisation of serum calcium levels for the first time in 14 months. We conclude that denosumab should be the treatment of choice for patients with bisphosphonate refractory hypercalcaemia.

Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial

Joy N Tsai*, Alexander V Uihlein*, Hang Lee, Ruchit Kumbhani, Erica Siwila-Sackman, Elizabeth A McKay, Sherri-Ann M Burnett-Bowie, Robert M Neer, Benjamin Z Leder

www.thelancet.com Vol 382 July 6, 2013





Two Years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women with Osteoporosis (The DATA Extension Study): a Randomized Controlled Trial

Figure 3: Mean (SE) percentage change

(A) Teriparatide. (B) Denosumab alone and teriparatide and denosumab combined. Data for the teriparatide-alone group are shown for comparison. *p<0.05 vs baseline. †p<0.01 vs denosumab. TPTD=teriparatide. OC=osteocalcin. DMAB=denosumab.

Published Online: February 11, 2014

vs

Συμπεράσματα

- Δεν έχει γαστρεντερικές παρενέργειες, είναι αποτελεσματική και σε νεφρική έκπτωση αφού δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς.
- Μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών, καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων.
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπασβεστιαμία άγνωστης αιτίας.
- Χρειάζεται βελτίωση της πρόσληψης ασβεστίου σε ασθενείς με πτωχή διατροφή. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα υπασβεστιαμίας.

Συμπεράσματα

- Συνιστάται καλή στοματική υγιεινή και αποφυγή μειζόνων οδοντικών επεμβάσεων εφόσον συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες (κακοήθειες, χημειοθεραπεία, κορτικοειδή, ακτινοβολία περιοχής κ.λπ.).
- Παρά το ότι δεν υπάρχει αύξηση των λοιμώξεων και των κακοηθειών κατά τη διάρκεια θεραπείας με δενοσουμάμπη, ωστόσο συνιστάται αποφυγή παράλληλης χορήγησης με βιολογικούς παράγοντες ανοσοκαταστολής στα ρευματικά νοσήματα καθ' ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας.
- Χορηγείται με υποδόρια ένεση 60 mg κάθε έξι μήνες.

Συστάσεις

- Η δενοσουμάμπη συνιστάται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος όπου μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου.
- Συνιστάται για τη θεραπεία της οστικής απώλεια που σχετίζεται με την ανδρογονική εξάλειψη σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη και με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

Ευχαριστώ

