



Anticuerpos antiesclerostina

Mesa redonda II:
Novedades terapéuticas en la osteoporosis

Carlos Gómez Alonso

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral /Servicio de Medicina Interna

Instituto Reina Sofía de Investigación. RedinRen ISCIII

Hospital Universitario Central de Asturias

Universidad de Oviedo

Anticuerpos antiesclerostina

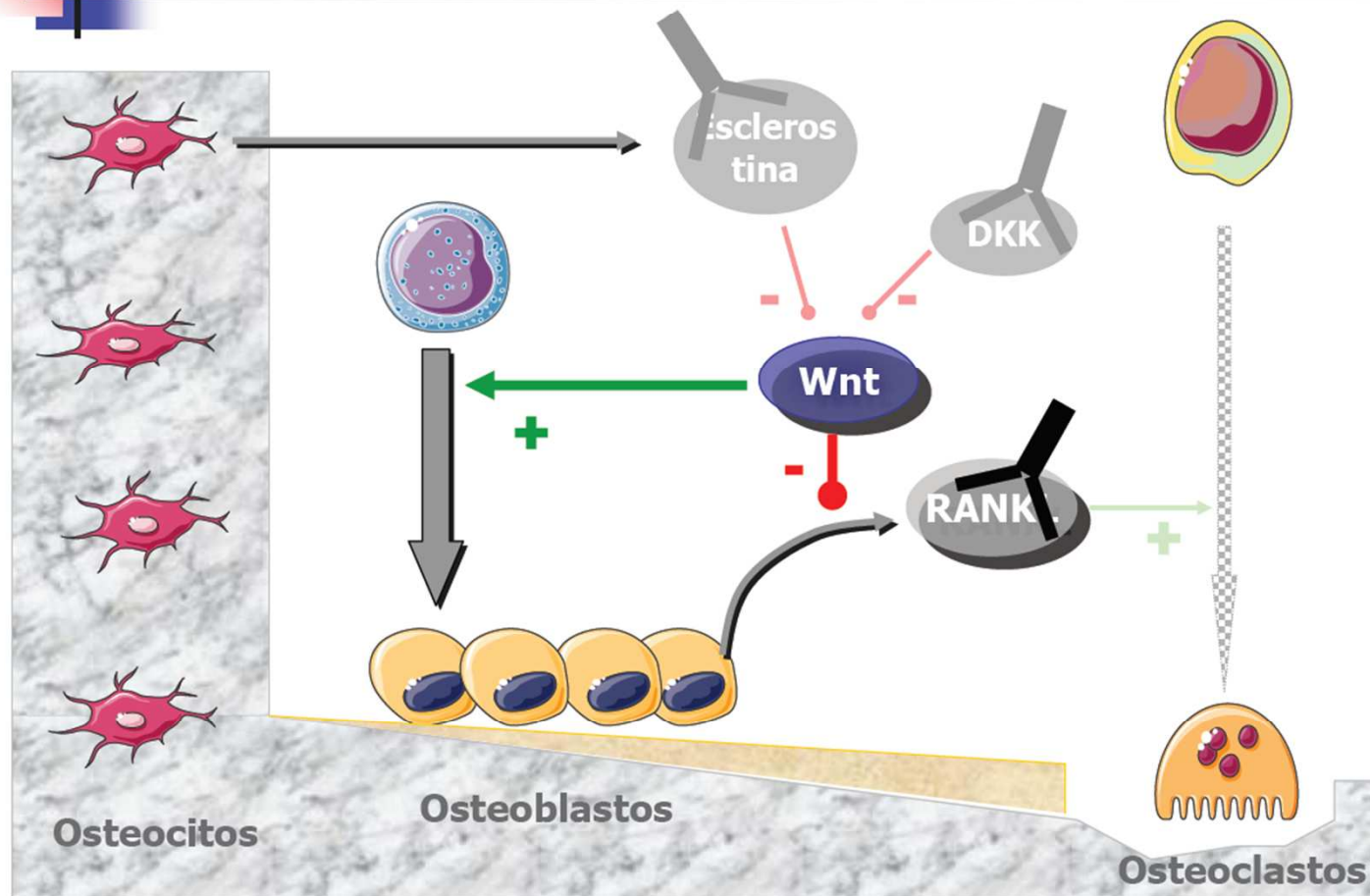
- Esclerostina:

- Diana terapéutica
- Mecanismo de acción
- Regulación fisiológica
- Indicador de salud ósea

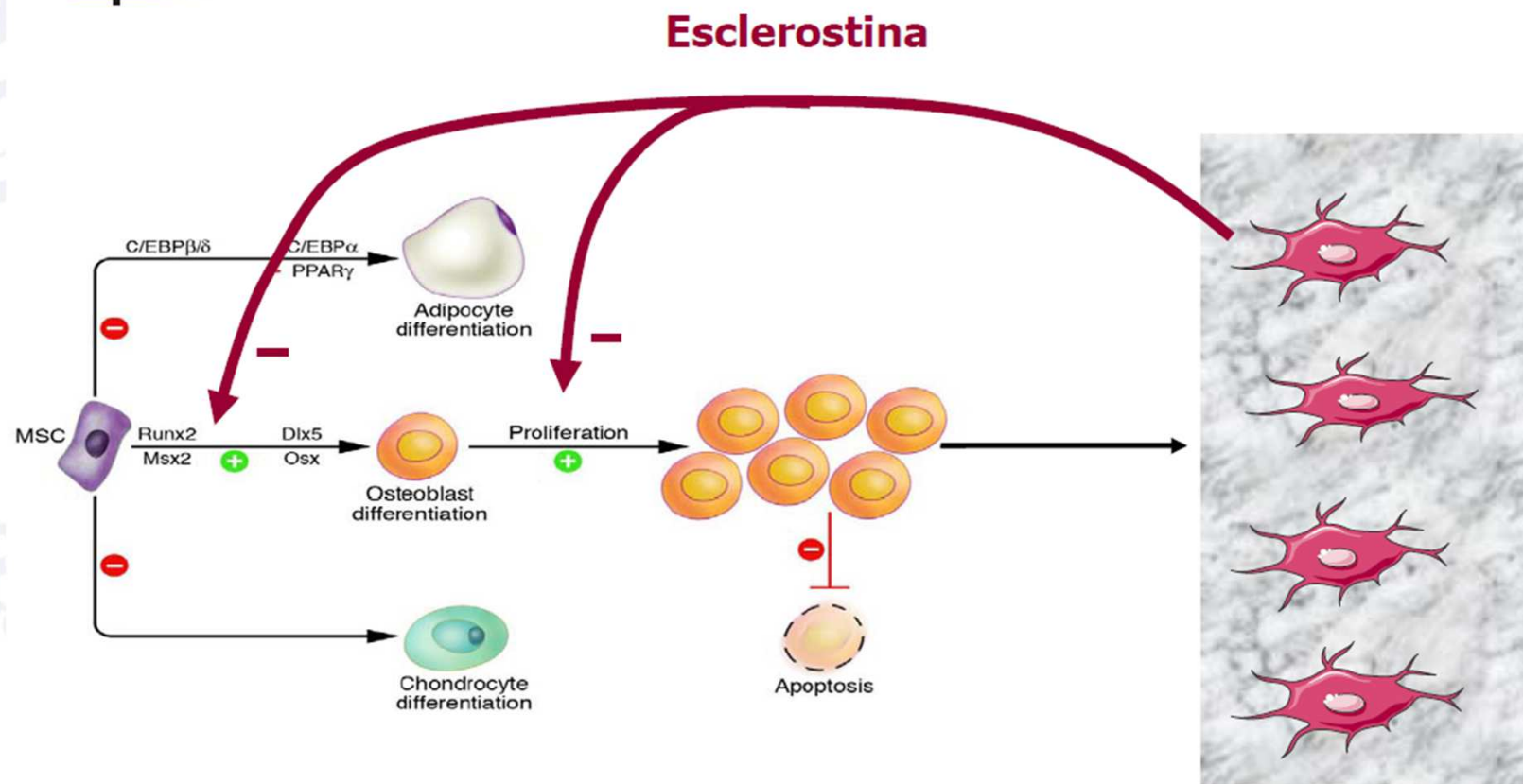
- Anticuerpos antiesclerostina

- Mecanismo de acción
- Efectos en animales
- Resultados de ensayos clínicos en humanos

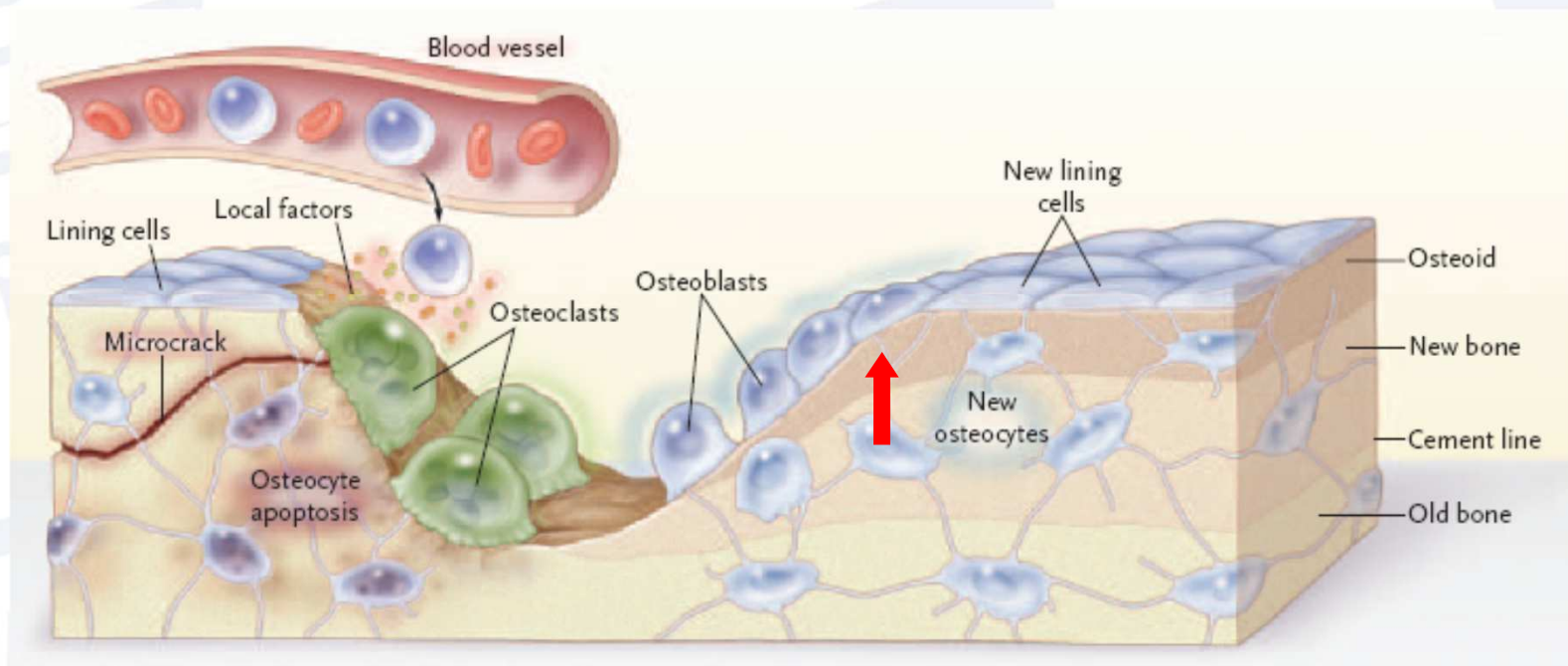
Dianas para terapias biológicas



Esclerostina

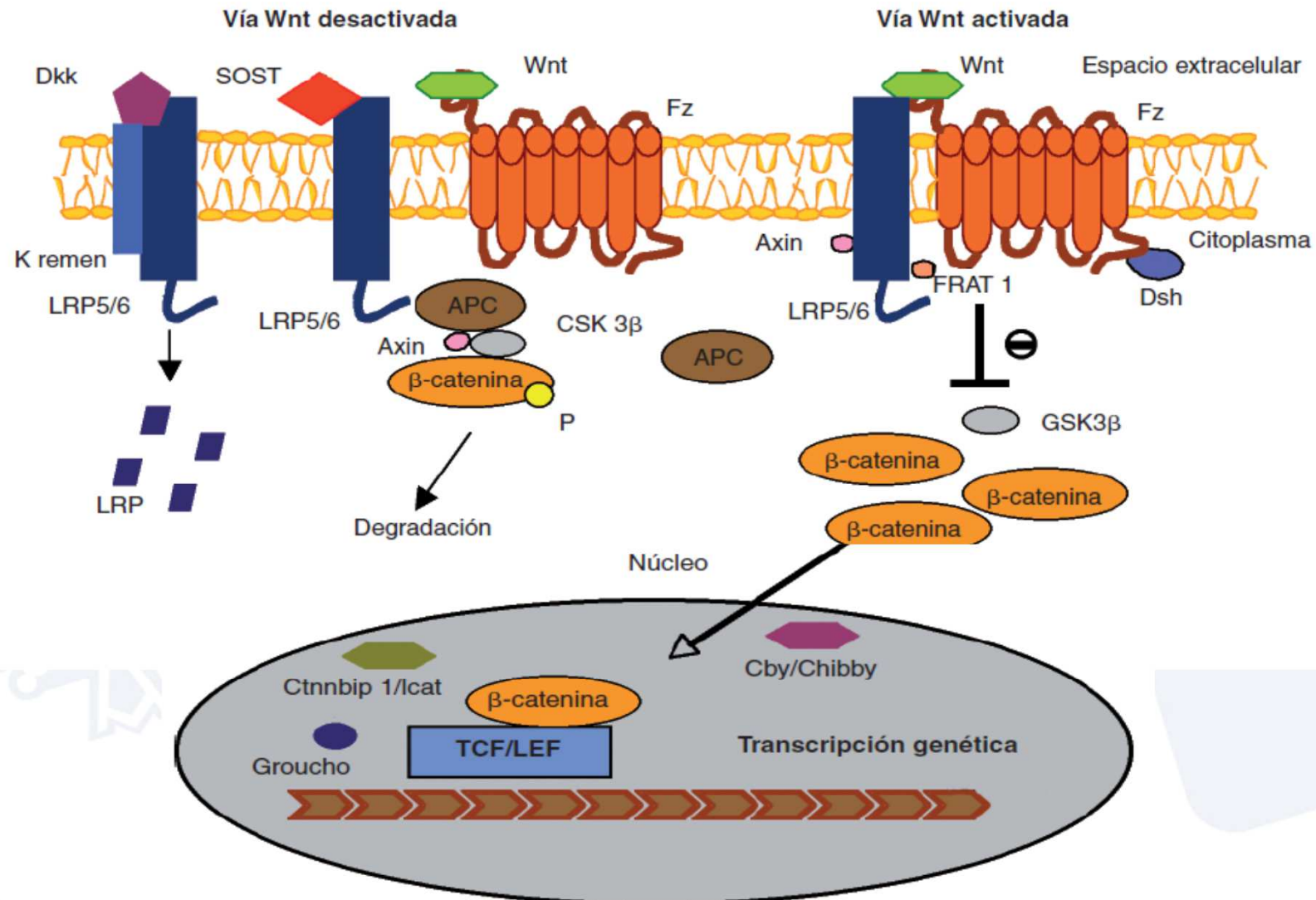


Esclerostina: regulación de la osteoblastogénesis

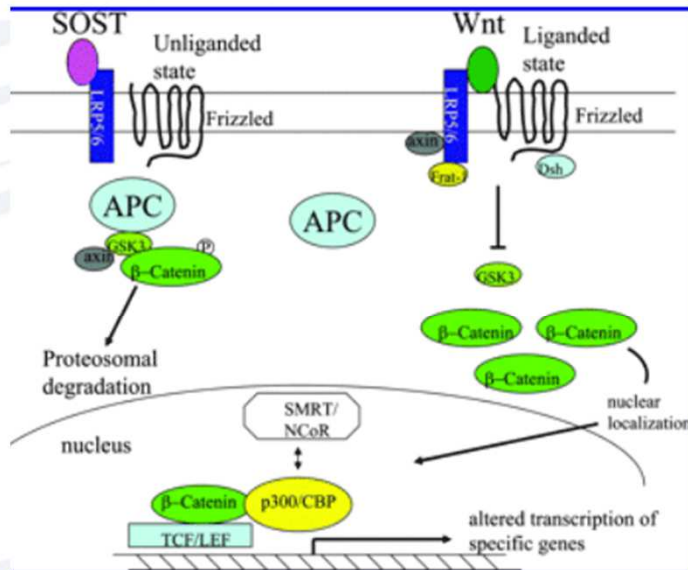


Seeman E, N Engl J Med 2006

Regulación de la Osteoblastogénesis: Vía Wnt



Esclerostina: descubrimiento de su acción

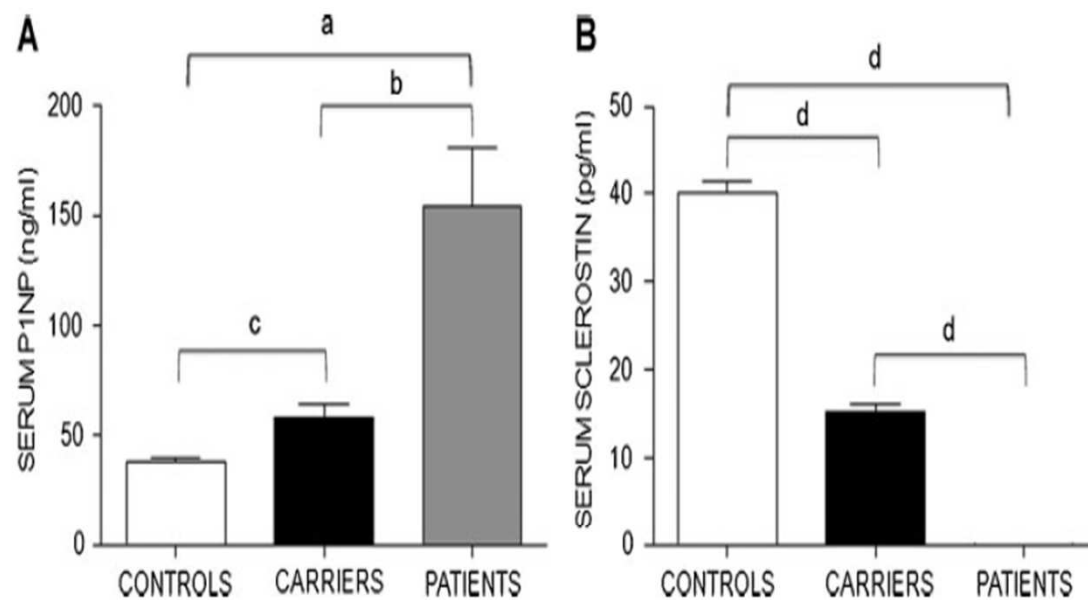


Esclerostosis y enfermedad de Van Buchem como modelos de enfermedades genéticas asociadas a mutaciones del gen *SOST* con disminución de esclerostina

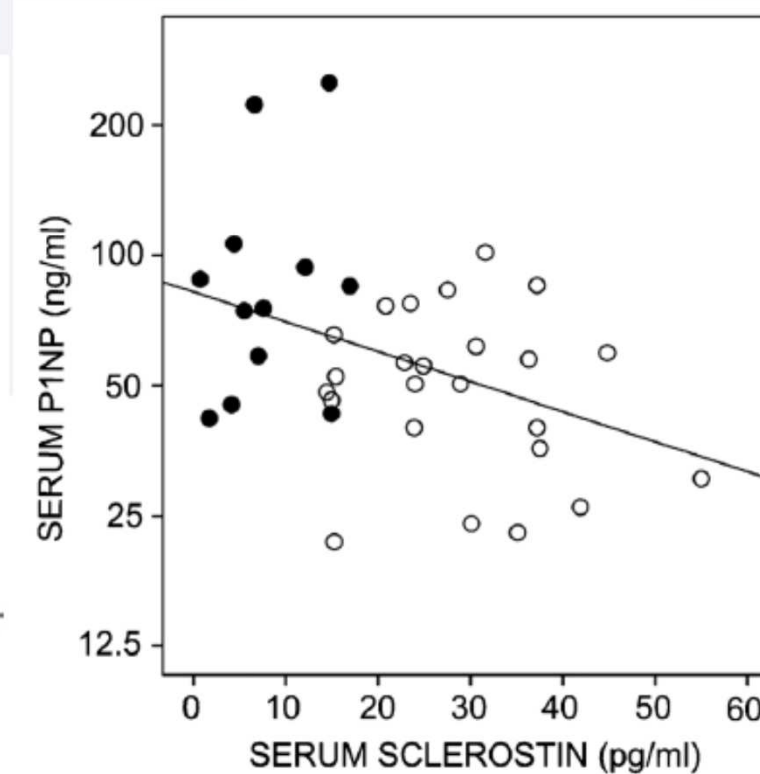
Esclerostina: descubrimiento de su acción

Esclerostosis

Enfermedad de Van Buchem



Van Lierop et al. JBMR. 2011



Van Lierop et al. JBMR. 2013

Factores determinantes de la concentración circulante de esclerostina

- Edad
- Sexo
- Contenido mineral óseo (CMO)
- Actividad física
- Función renal
- Hormona paratiroidea (PTH)
- Estrógenos
- Enfermedades
 - Hiperparatiroidismo
 - Hipoparatiroidismo
 - Diabetes mellitus

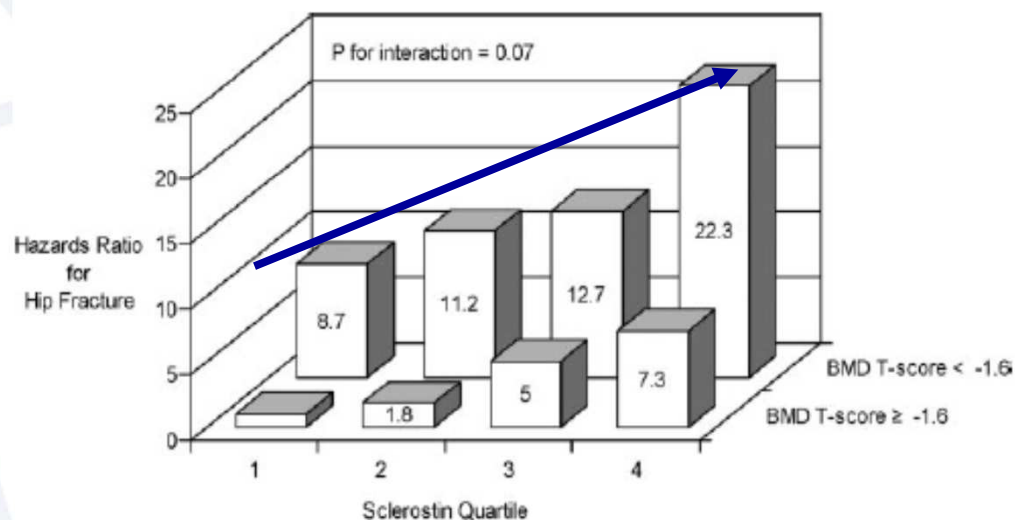
Esclerostina como marcador de salud ósea

Mödder UI et al. JBMR 2011; 26: 373-379

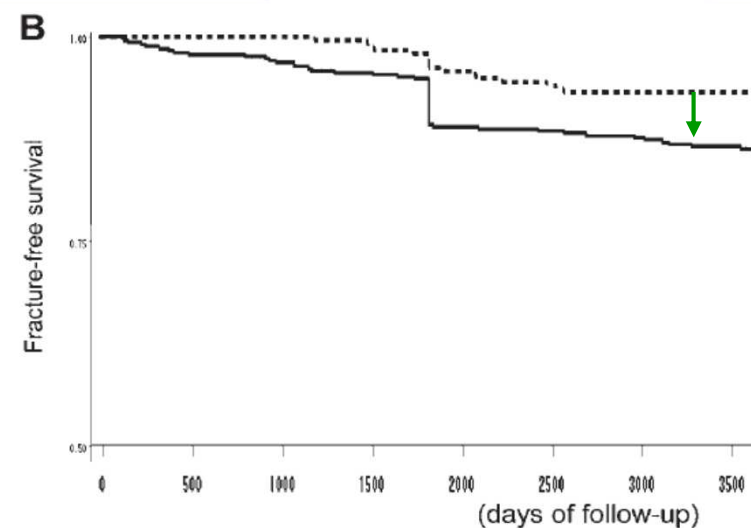
Mödder UI et al. JBMR 2011; 26: 27-34

Esclerostina como predictor de fracturas osteoporóticas

Resultados discordantes

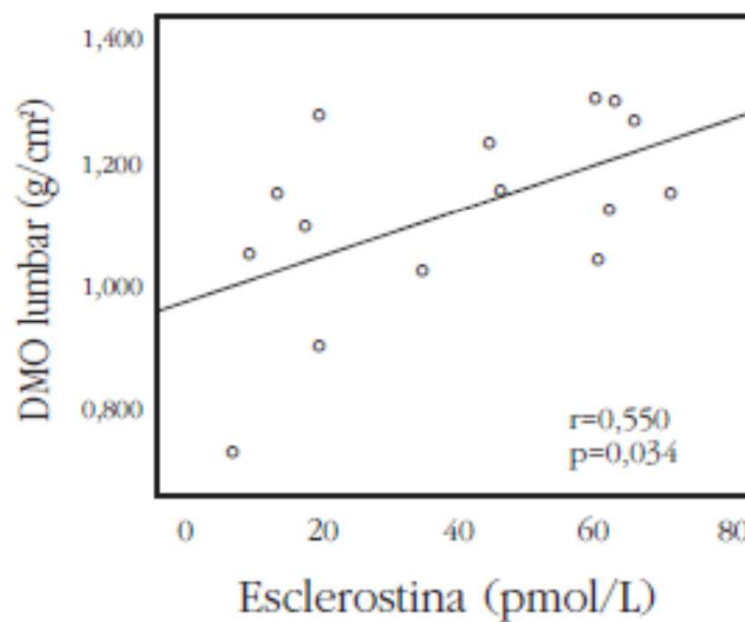
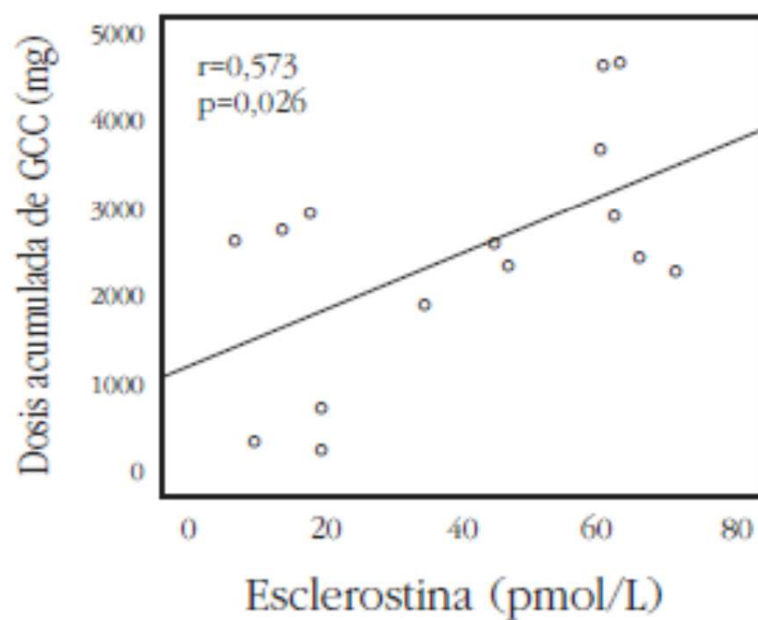


Arasu et al. JCEM. 2012
Estudio SOF

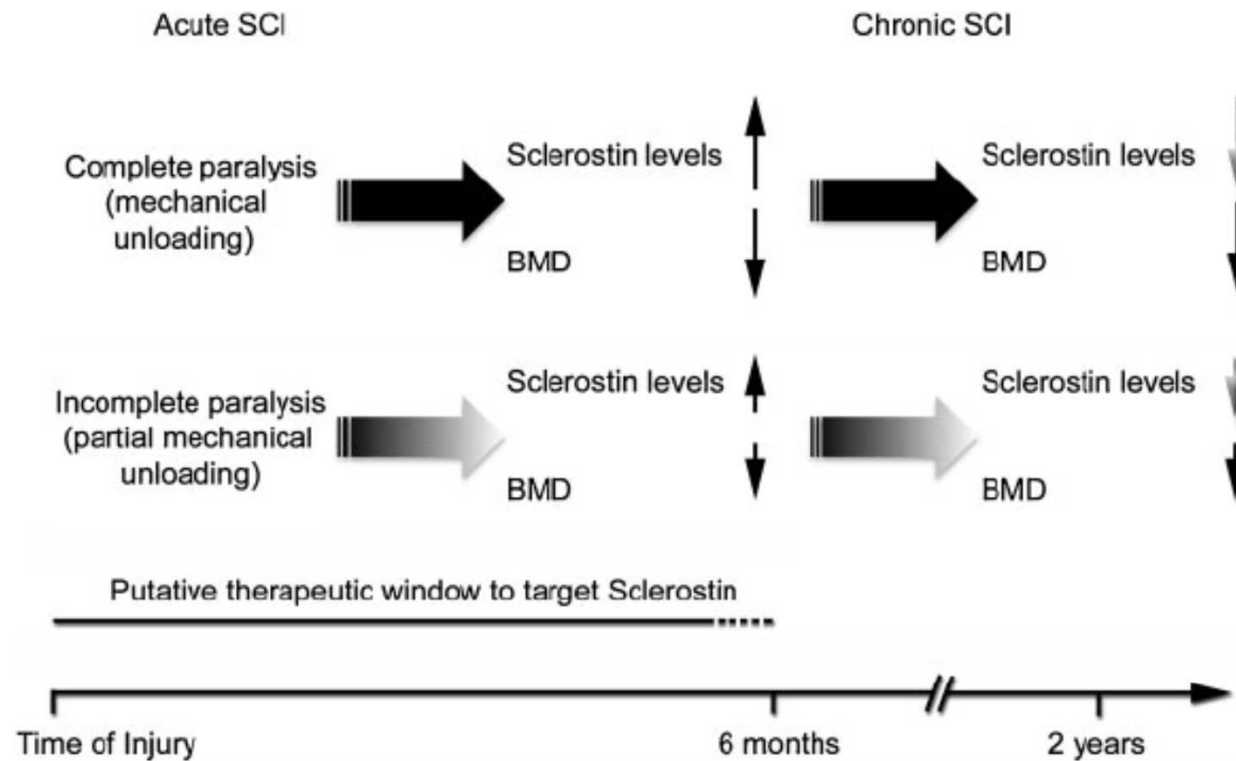


Szulc P et al. JBMR. 2013
Estudio MINOS

Esclerostina y glucocorticoides



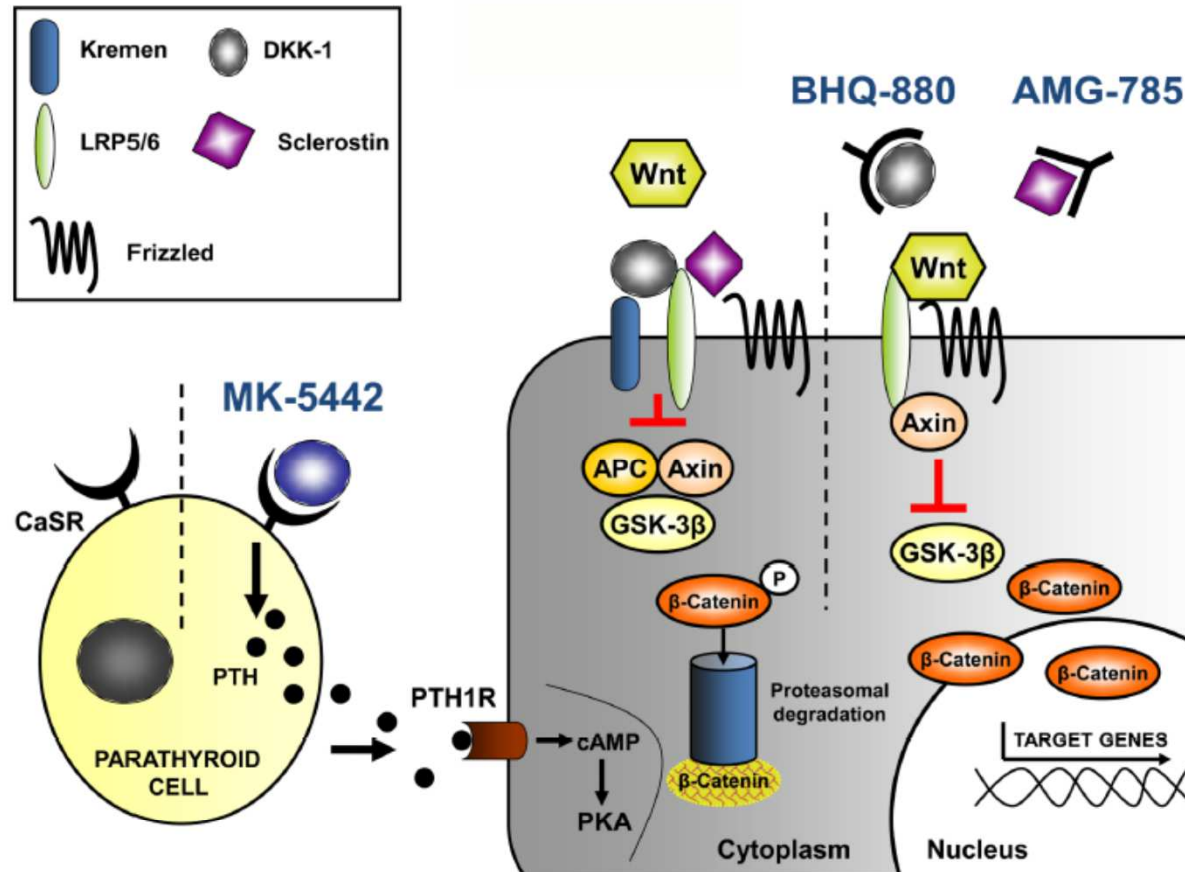
Esclerostina en lesionados medulares



Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 27, No. 2, February 2012, pp 352–359

Morse LJ et al JBMR 2012; 27:352-359

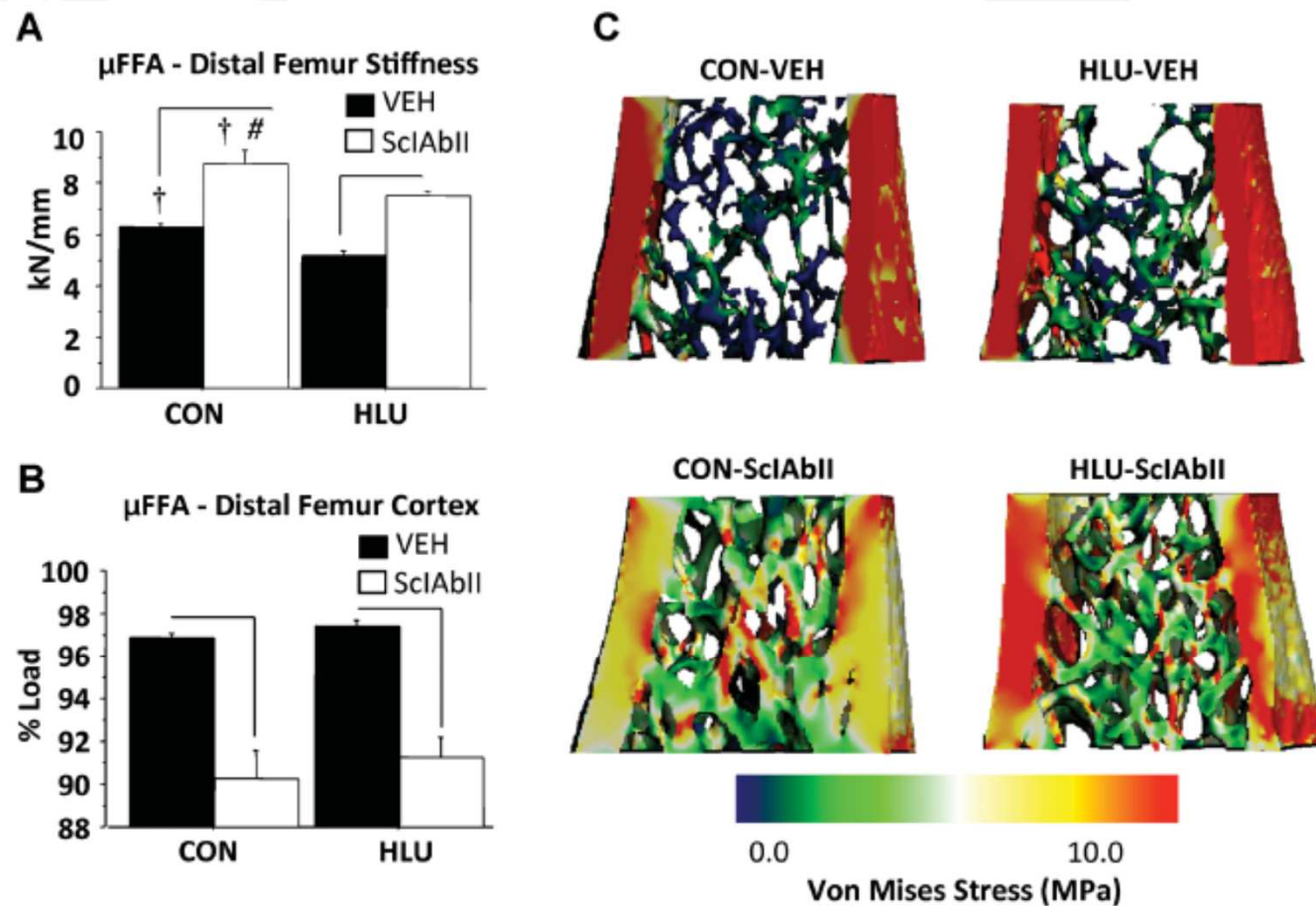
Anticuerpos antiesclerostina



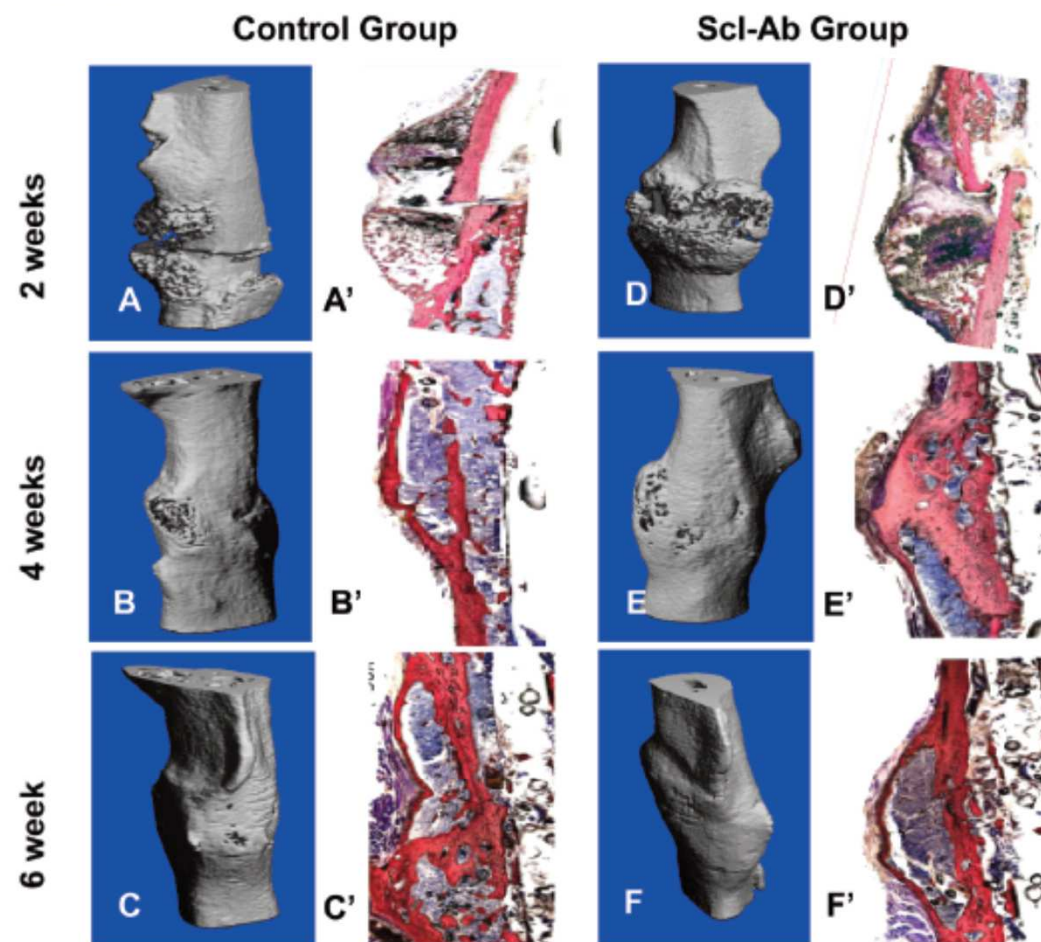
Mantenimiento de la vía Wnt activada: estímulo de la formación ósea

Sclerostin Antibody Inhibits Skeletal Deterioration Due to Reduced Mechanical Loading

Jordan M Spatz,^{1,2,3} Rachel Ellman,^{1,2} Alison M Cloutier,² Leeann Louis,² Miranda van Vliet,² Larry J Suva,⁴ Denise Dwyer,⁵ Marina Stolina,⁵ Hua Zhu Ke,⁵ and Mary L Buxsein^{2,3,6}



Anticuerpos antiesclerostina y consolidación de fracturas



Ratas

μ QCT

Tinción van Gieson
(rojo hueso mineralizado)

Anticuerpos antiesclerostina:

Romsozumab

Blosozumab

Resultados de ensayos clínicos

ORIGINAL ARTICLE

Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density

Michael R. McClung, M.D., Andreas Grauer, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D.,*
Michael A. Bolognese, M.D., Jacques P. Brown, M.D., Adolfo Diez-Perez, M.D., Ph.D.,
Bente L. Langdahl, Ph.D., D.M.Sc., Jean-Yves Reginster, M.D., Ph.D.,
Jose R. Zanchetta, M.D., Scott M. Wasserman, M.D., Leonid Katz, M.D.,
Judy Maddox, D.O., Yu-Ching Yang, Ph.D., Cesar Libanati, M.D.,
and Henry G. Bone, M.D.

N Engl J Med. 2014 Jan 1.
[Epub ahead of print]
DOI 10.1056/

McClung MR et al, N Eng J Med 2014

Romosozumab

- Ensayo clínico multicéntrico, internacional, de Fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, a 12 meses
- 419 mujeres, posmenopáusicas 55-85 años, SIN fracturas por fragilidad.
- T-score Lumbar, Cuello femoral o cadera total CT ≤ -2.0 y en ningún caso ≥ -3.5
- Ramas de tratamiento:

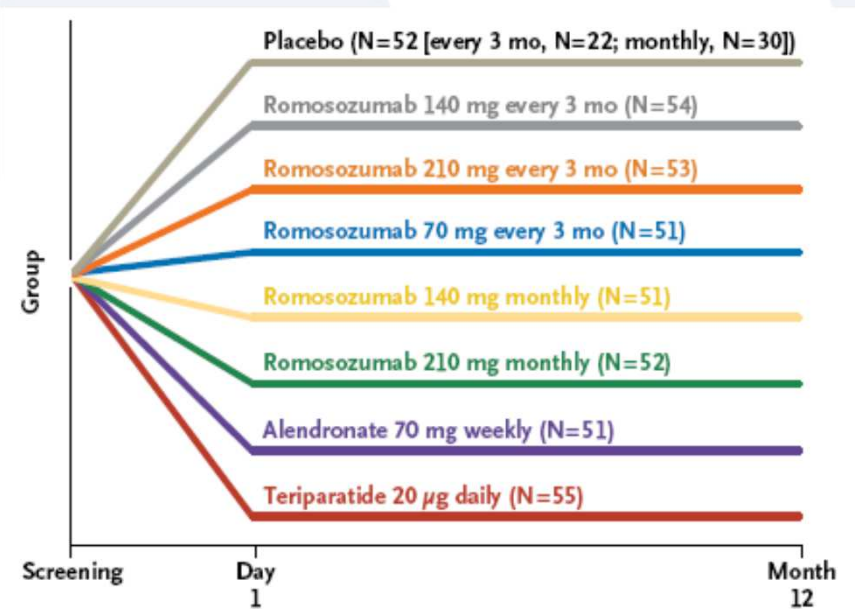
- ROMOSUZUMAB 70 mg/SC/QM
- ROMOSUZUMAB 140 mg/SC/QM
- **ROMOSUZUMAB 210 mg/SC/QM**
- ROMOSUZUMAB 140 mg/SC/3QM
- ROMOSUZUMAB 210 mg/SC/3QM

○ COMPARADORES NO ciego:

- **ALENDROLATO 70 mg/VO/semana**
- **TERIAPARTIDE 20 μ g/SC/día**

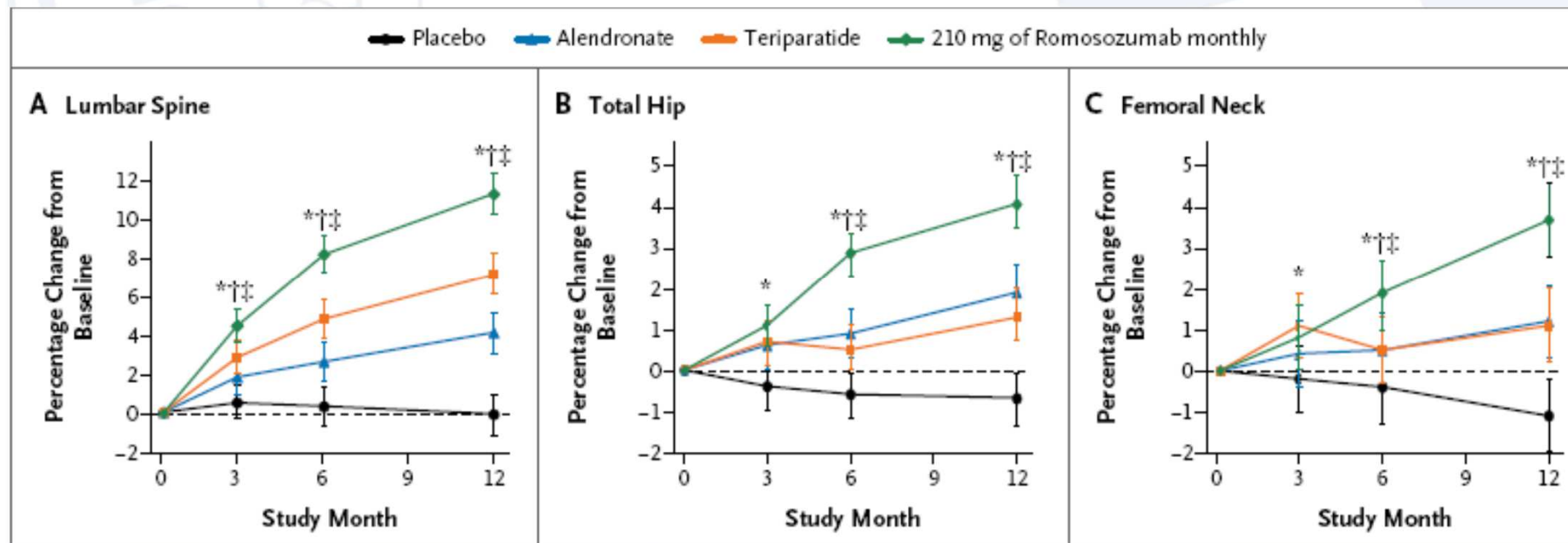
○ **PLACEBO**

- Todos los grupos ingesta de al menos 1g de calcio y 800UI de vitamina D al día



Variable principal del estudio: **porcentaje de cambio en la DMO** por DXA de CL, CF y CT entre T0/T12 (ROMOSUZUMAB vs.placebo).

Romosozumab

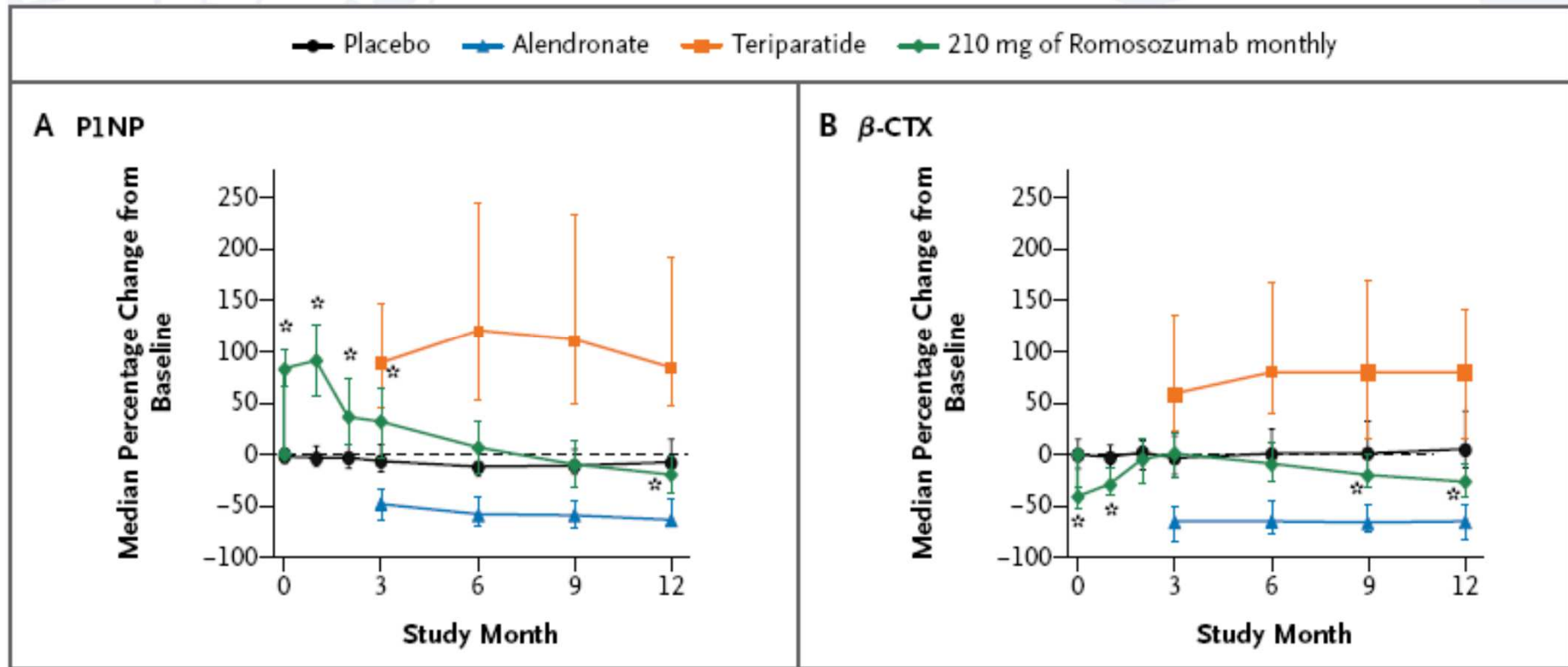


En columna lumbar:

Todas las dosis/pautas de Romozosumab superiores a placebo ($p < 0,001$) y a Teriparatide ($p < 0,03$)

Sólo Romozosumab 140mg/mes y 210 mg/mes superiores a Alendronato ($p < 0,001$)

Romosozumab



* $p < 0,04$ Romozoosumab frente a placebo

Romosozumab

Table 3. Adverse Events.*

Event	Pooled Placebo (N = 50)	Alendronate (N = 51)	Teriparatide (N = 54)	Romosozumab	
				210 mg Monthly (N = 51)	All Doses (N = 255)
	number of participants (percent)				
Any adverse event	45 (90)	44 (86)	37 (69)	42 (82)	221 (87)
Injection-site reaction†	2 (4)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	31 (12)
Serious adverse event	7 (14)	4 (8)	5 (9)	5 (10)	17 (7)
Event leading to study discontinuation	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Death‡	1 (2)	0	0	0	1 (<1)

* Included are data from participants who received at least one dose of a study drug. Participants may have reported more than one event.

† Adverse events potentially associated with injection-site reactions included any of the following events occurring at the injection site: pain, hematoma, erythema, reaction, discomfort, hemorrhage, or rash.

‡ Deaths were due to colon cancer (in one participant in the placebo group) and complications after aortobifemoral-bypass surgery (in one participant in the group receiving the 70-mg monthly dose of romosozumab).

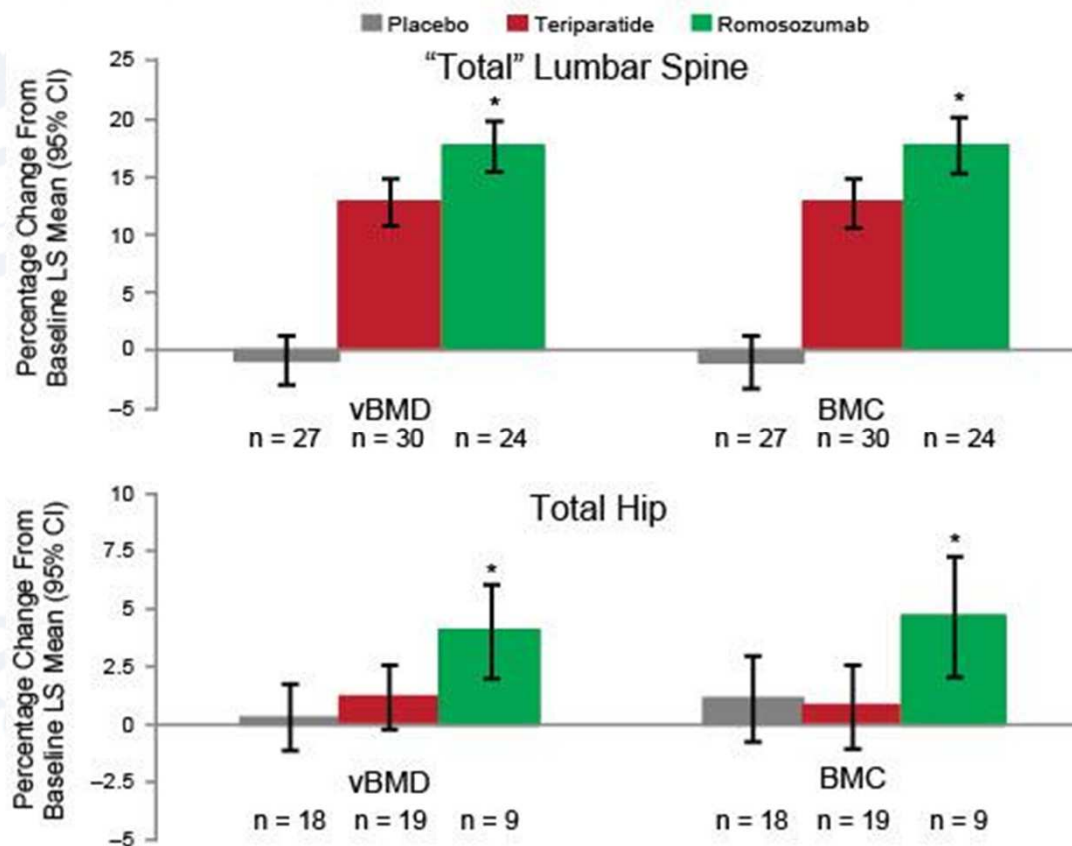
El 20% de los pacientes tratados con Romosozumab presentaron anticuerpos, 3% de ellos con actividad neutralizante

McClung MR et al, N Eng J Med 2014

Romosozumab

Efectos en DMO volumétrica (QCT)

Figure. Percentage Change in Integral vBMD and BMC From Baseline at 12 Months



*p < 0.05 compared with baseline, placebo, and teriparatide.

Teriparatide: 20 mcg/sc/dia

Romosozumab: 210

mg/sc/mes

Placebo

Original Article

Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women[†]

Juliet McColm, MBBCh^{1*}, MFPM; Leijun Hu, PhD²; Theresa Womack²; Cheng Cai Tang³; Alan Y. Chiang, PhD²

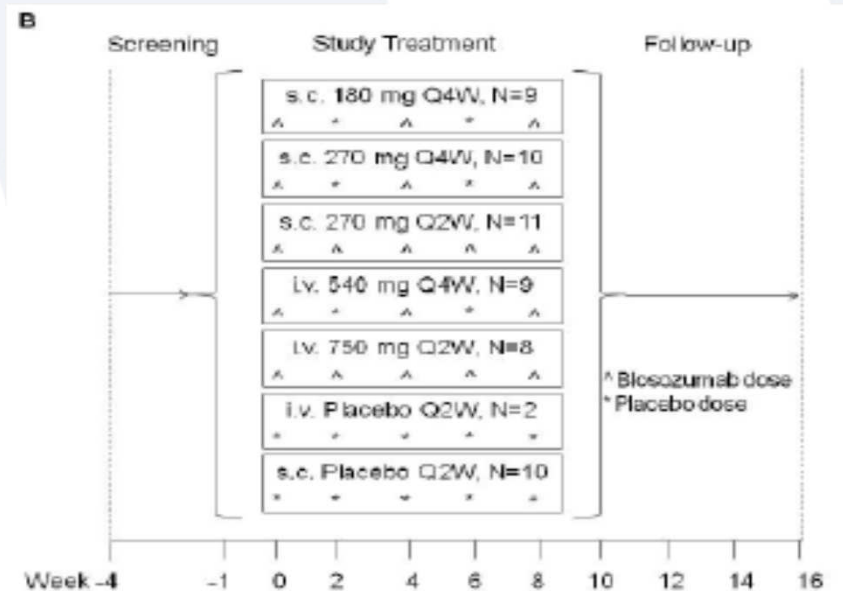
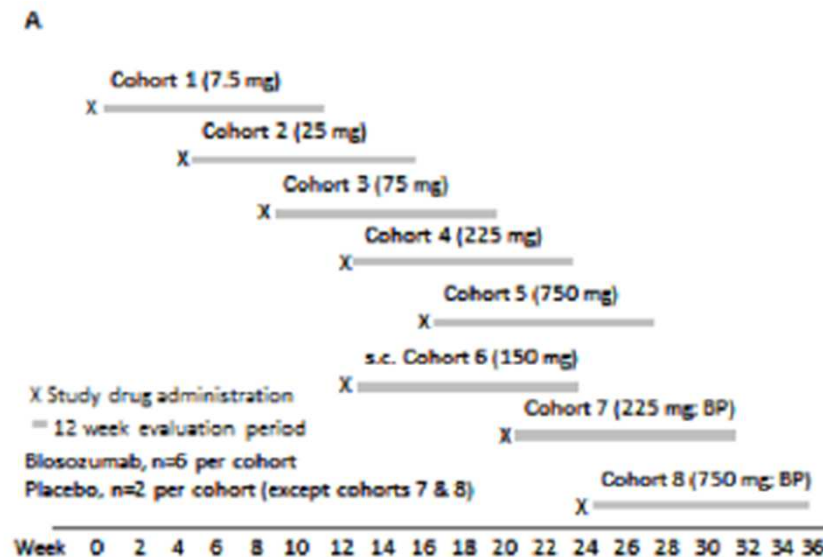
Journal of Bone and Mineral Research

© 2013 American Society for Bone and Mineral Research

DOI 10.1002/jbmr.2092

Blosozumab

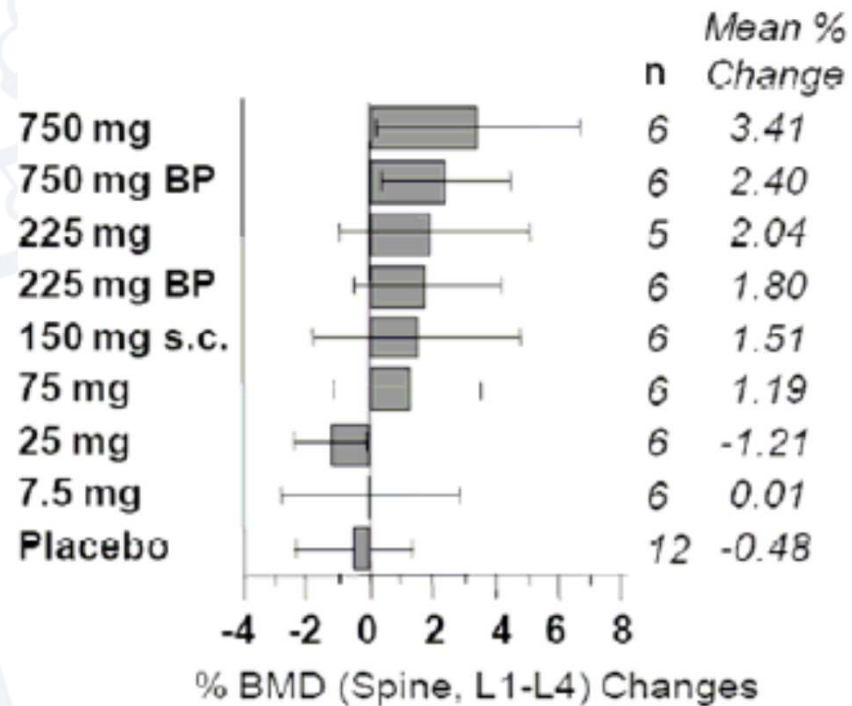
- Ensayo clínico de Fase I de escalada de dosis (n=60) y de dosis múltiples (n=59), aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, a 12 semanas
- 119 mujeres, posmenopáusicas 45-80 años, SIN fracturas huesos largos 12 semanas
 - 12 pacientes con BPs previos.
- T-score no criterio de inclusión (lumbar 1,3+/-1,2) (cadera -1+/-0,9)



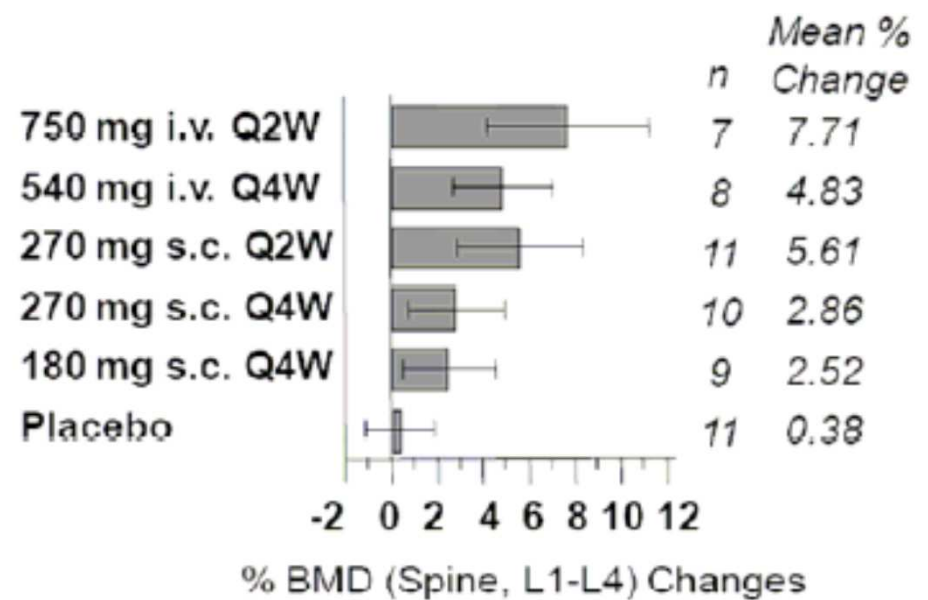
- o Sin requerimientos de calcio y de vitamina D Variable principal del estudio: **porcentaje de cambio en la DMO** por DXA de CL,

Blosozumab

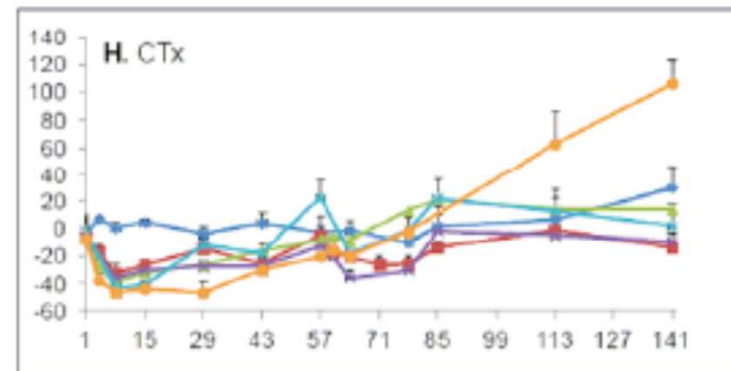
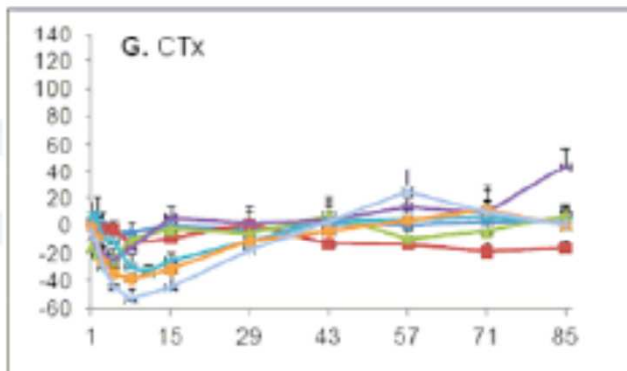
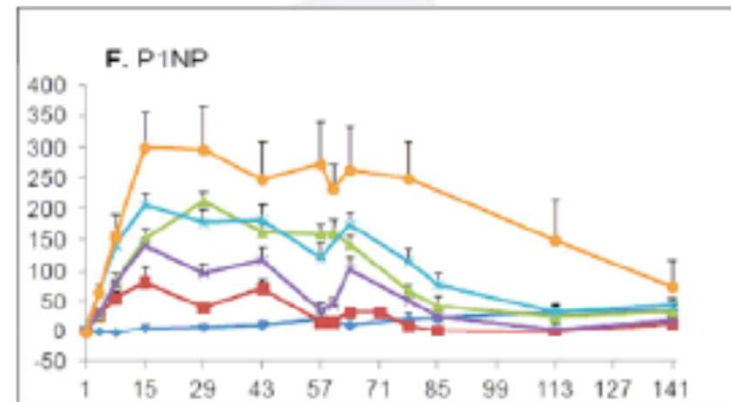
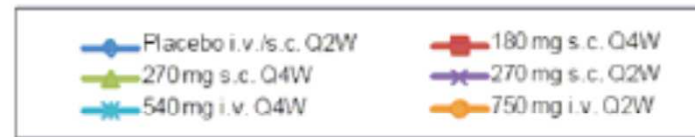
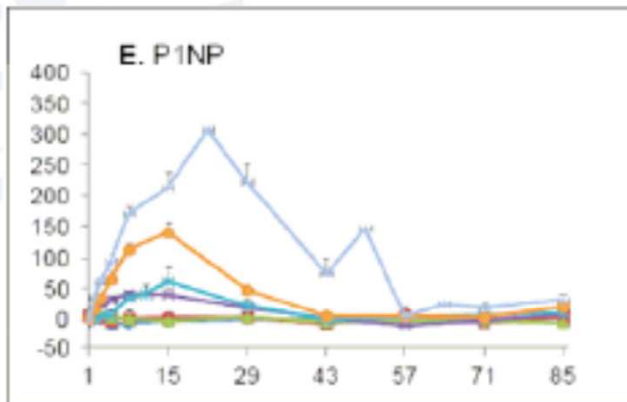
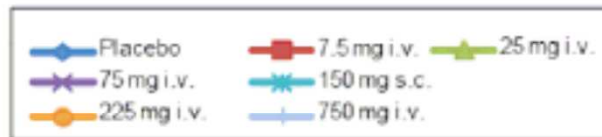
A



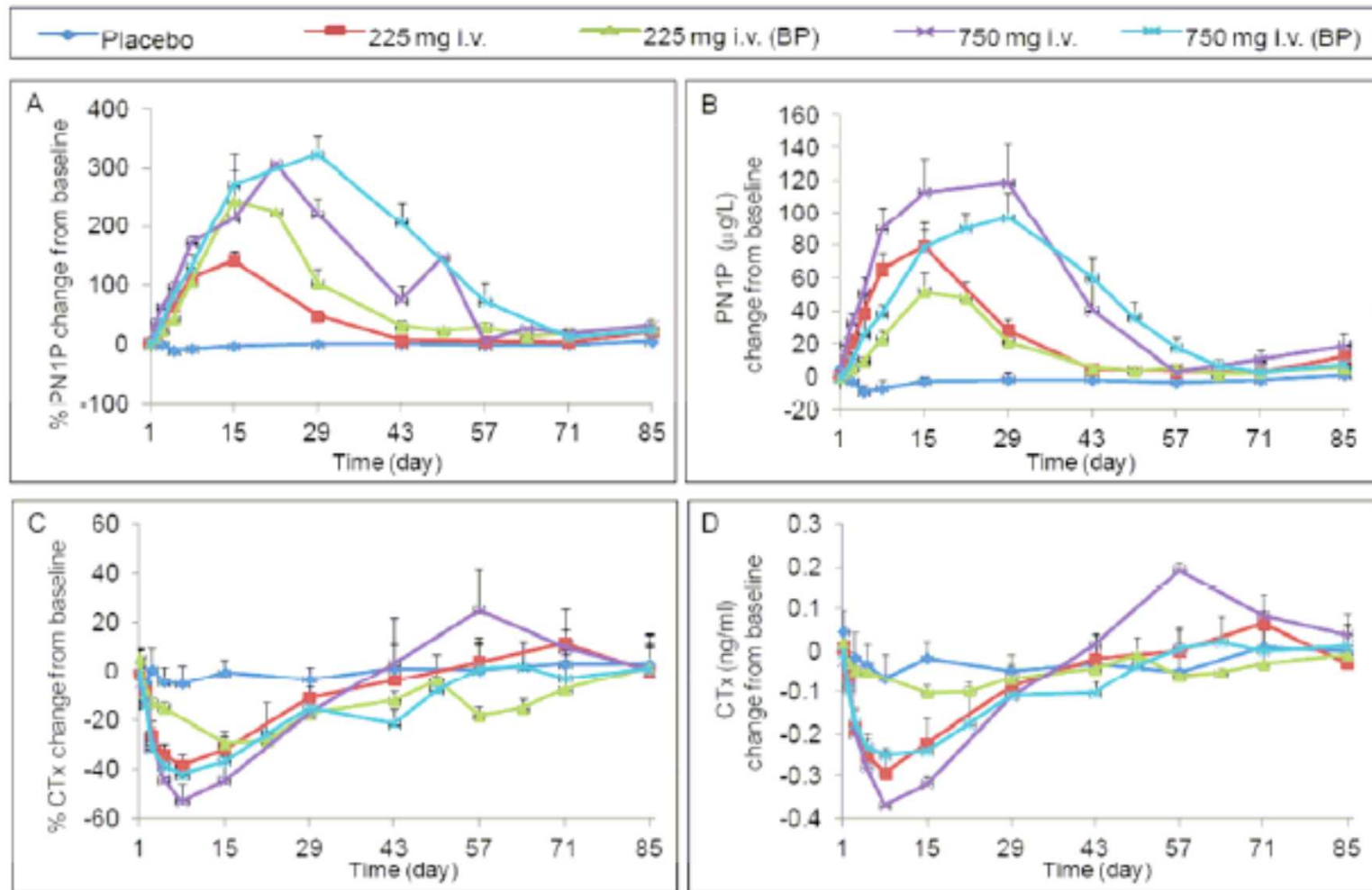
B



Blosozumab



Blosozumab



Blosozumab

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase II

Se incluyeron 154 mujeres de edad media 65 años

Cambios medios porcentuales en la DMO de columna lumbar

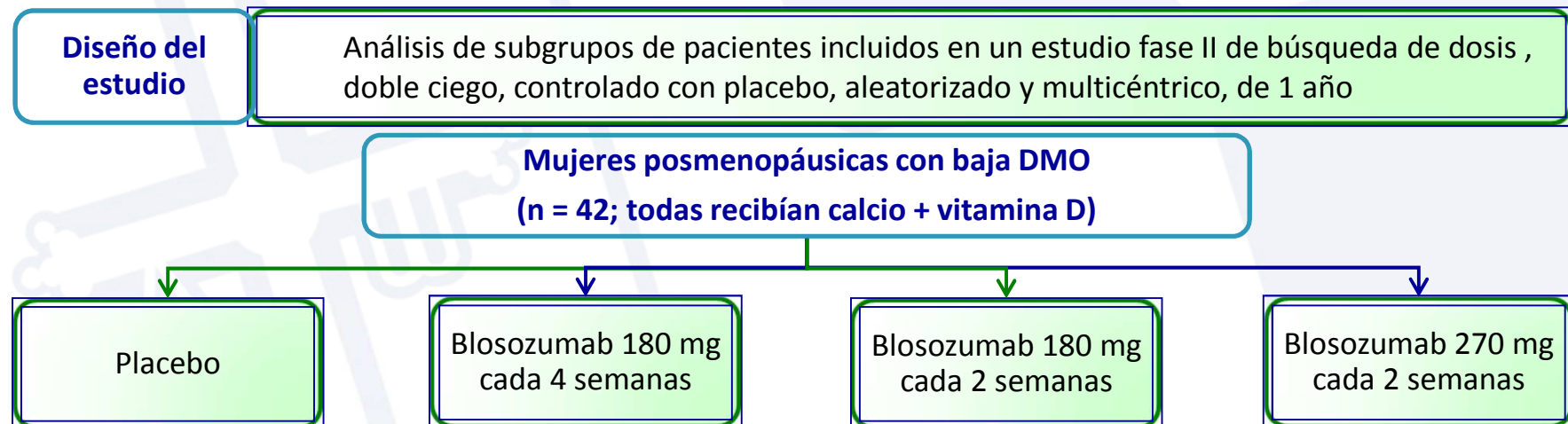
	Placebo (n=37)	Blosozumab 270 mg/ 12 s. (n=26)	Blosozumab 180 mg/ 4 s. (n=31)	Blosozumab 180 mg/ 2 s. (n=30)	Blosozumab 270 mg/2 s. (n=30)
12 semanas	-0,92	+5,02	+3,73	+6,18	+7,14
24 semanas	-0,77	+6,08	+6,32	+10,71	+12,38
52 semanas	-1,52	+6,72	+8,39	+14,86	+17,75

Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos

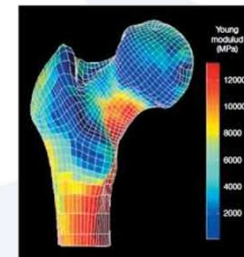
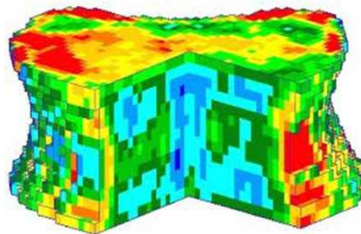
Leves o moderadas reacciones en el punto de inyección más comunes en los grupos con Blozosumab.

Blozosumab

Objetivo: evaluar los efectos del tratamiento subcutáneo con blosozumab mediante DXA y con estimaciones no-invasivas de resistencia de la columna y la cadera (elementos finitos) en mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 62 años) con baja DMO (puntuación T en columna lumbar de -3,5 a -2,0)



Blozosumab

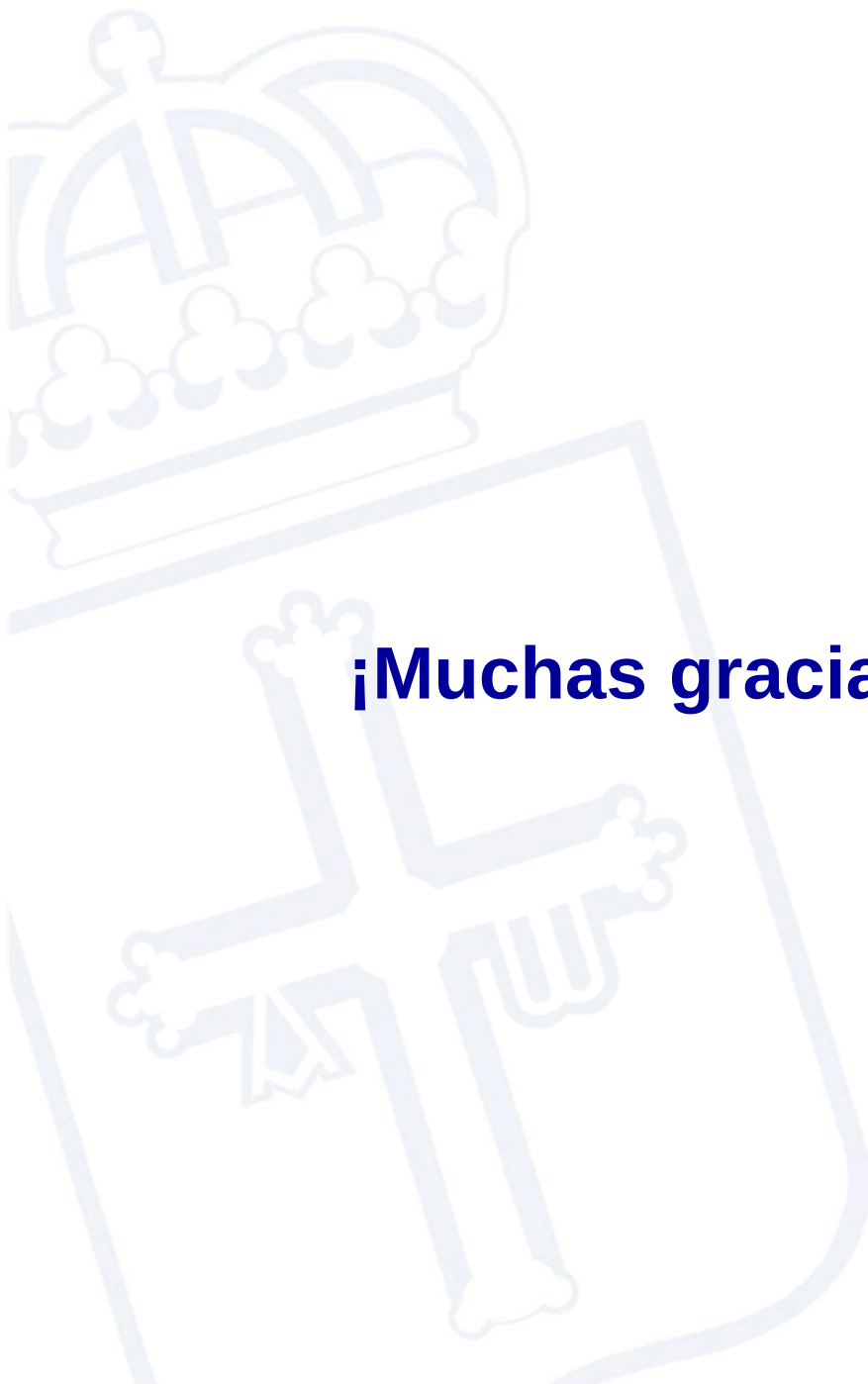


Elementos finitos mediante QCT de columna y cadera

	Placebo	Blosozumab 180 mg cada 4 semanas	Blosozumab 180 mg cada 2 semanas	Blosozumab 270 mg cada 2 semanas
Columna				
24 semanas	-0,4 (-7,1; 6,3) n = 10	12,0 ⁺ * (5,5; 18,4) n = 11	27,5 ⁺ ** (21,4; 33,7) n = 12	29,5 ⁺ ** (21,3; 37,9) n = 7
52 semanas	0,7 (-7,0; 8,5) n = 7	13,7 ⁺ ** (6,3; 21,3) n = 8	32,0 ⁺ ** (25,0; 38,5) n = 10	37,0 ⁺ (26,8; 47,2) n = 3
Cadera				
24 semanas	-0,4 (-2,3; 1,4) n = 11	0,7 (-1,1; 2,5) n = 12	3,1 ⁺ ** (1,3; 4,9) n = 12	9,6 ⁺ ** (7,1; 12,1) n = 6
52 semanas	0,3 (-1,9; 2,4) n = 8	1,4 ⁺ * (-0,6; 3,5) n = 9	5,4 ⁺ ** (3,4; 7,4) n = 10	12,6 ⁺ ** (9,3; 15,9) n = 3

Conclusiones

- ✓ Los anticuerpos antiesclerostina demuestran efectividad en el incremento de la masa ósea, en cuantías notables a un año de seguimiento
 - Evaluado por DXA
 - Evaluado por QCT
 - Aumento de resistencia (análisis de elementos finitos.
 - Los aumentos de masa ósea y resistencia son dosis dependientes
- ✓ Intrigante comportamiento en marcadores de remodelado óseo:
 - Incremento abrupto pero limitado en el tiempo de marcadores de formación
 - Disminución moderada y limitada en el tiempo de marcadores de resorción
- ✓ Pendiente de evaluar repercusión en el riesgo de fractura
- ✓ No efectos adversos graves a corto plazo
 - Pendiente de evaluar sostenibilidad del efecto y posibles efectos en la macroarquitectura/ geometría del hueso



¡Muchas gracias por su atención!