



Potencial clínico de la Inhibición del RANKL en Enfermedades Metabólicas Óseas

Dr. Xavier Nogués Solán
URFOA- RETICEF
INSTITUT MUNICIPAL D'INVESTIGACIÓ MÈDICA
HOSPITAL DEL MAR
UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA



Receptor Activator Nuclear Factor Kappa ligand (RANKL)

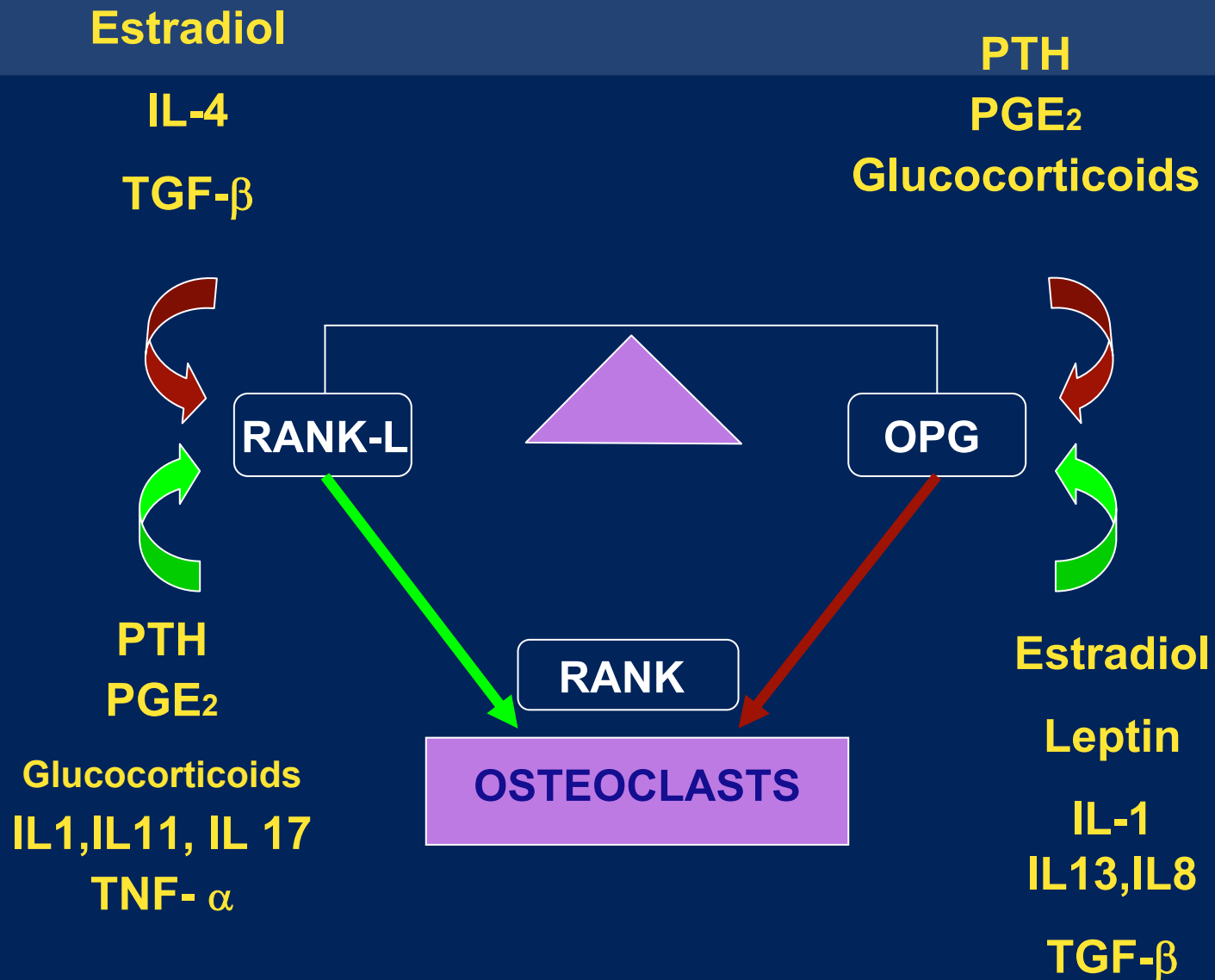
- Cloned by four groups at the same time (Lacey 1998, Yasuda 1998, Anderson 1997,Wong 1997)
- TNF-ligand superfamily member
- Named also as TRANCE, ODF and OPG ligand
- Type II membrane protein
- Expressed by mature osteoblasts and immature osteoblasts inducible by hormones and cytokines
- Induces osteoclast formation and bone resorbing activity

Osteoprotegerin (OPG)

- Identified by two groups at the same time (Simonet 1997, Ysuda 1997)
- TNF-receptor superfamily member
- Named also as OCIF (osteoclastogenesis inhibitory factor), TNF receptor-like molecule 1 (TR-1)
- Lacks transmembrane domain
- Secreted as soluble protein by preosteoblast/stromal cells
- Acts a decoy receptor for RANK

Receptor Activator Nuclear Factor Kappa (RANK)

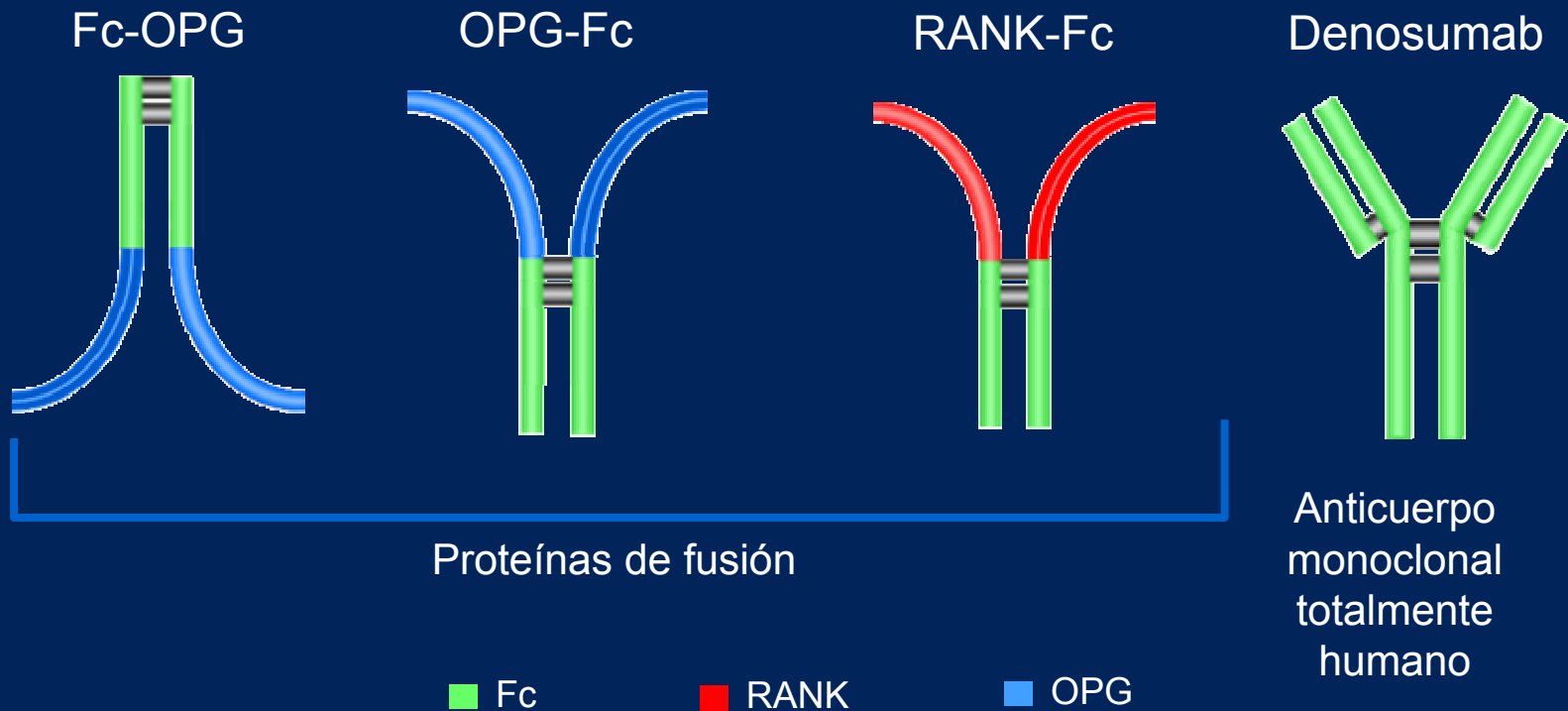
- Cloned by Hsu 1999
- TNF-receptor superfamily member
- Type I transmembrane protein
- Expressed on osteoclast precursors
- Essential for osteoclast differentiation



Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido al ligando del RANK, en desarrollo clínico

1997

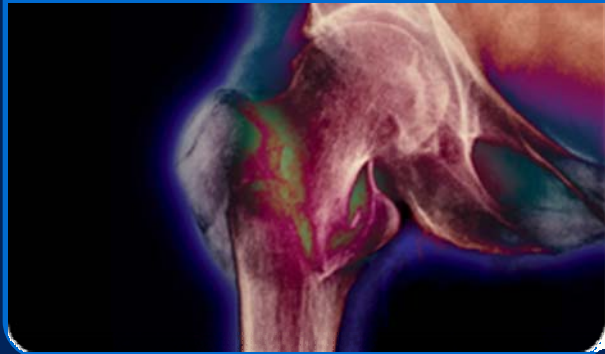
Presente



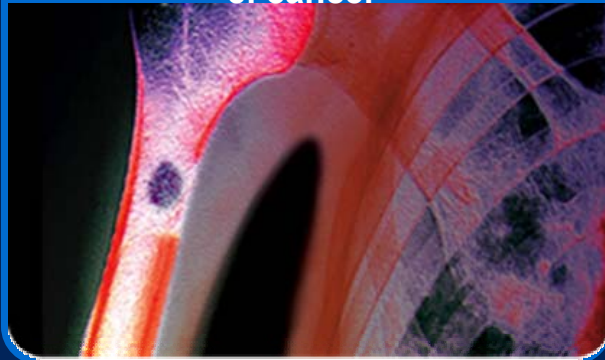
OPG = osteoprotegerina.
Simonet WS, et al. *Cell*. 1997;89:309-319.
Amgen, datos internos.

Denosumab se está estudiando en varias condiciones de destrucción y pérdida ósea

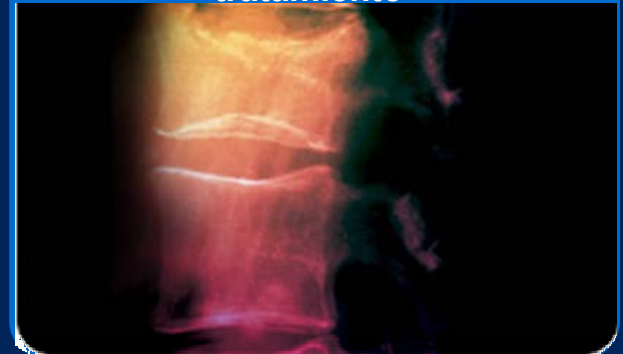
Osteoporosis posmenopáusica



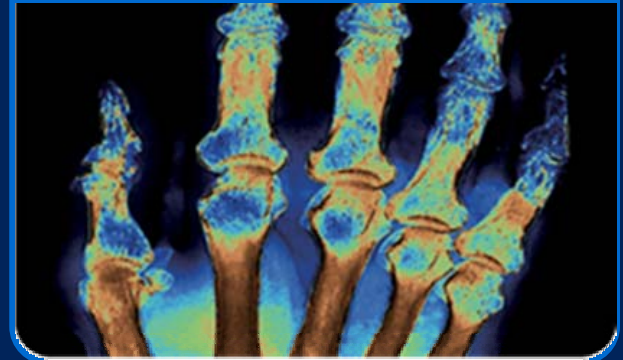
Destrucción ósea relacionada con el cáncer



Pérdida ósea inducida por el tratamiento*



Erosión ósea de la AR

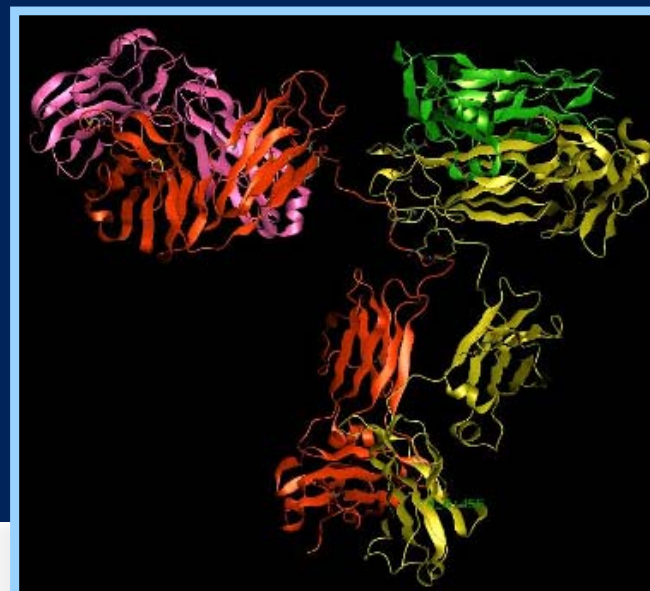


*Pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer
Disponble en: www.clinicaltrials.gov. Consulta del 16 de junio de 2008.

Propiedades Farmacológicas de Denosumab

- Plenamente humano.
- Isotipo IgG₂.
- Alta afinidad y especificidad por el RANK ligando humano.
- Sin detección de anticuerpos neutralizantes en los ensayos clínicos hasta la fecha.

Model of Denosumab



Propiedades Farmacológicas de Denosumab

- Administración por vía subcutánea
- Marcada reducción de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo en las primeras 12 a 72 horas que se mantiene hasta los 6 meses.
- Los efectos en la resorción ósea parecen reversibles
- Vida media de 30 días con 1 mg/kg o 60 mg SC
- Se administra en esquema terapéutico cada 6 meses

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059.

Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.

McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831.

Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.

Programa de desarrollo clínico de denosumab

Osteoporosis/AR	Pérdida ósea inducida por el tratamiento*	Oncología
Tratamiento de la OPM (FREEDOM) (n = 7.868)	HALT Mama (n = 252)	SRE Mama (n = 1.960)
Prevención de la OPM (DEFEND) (n = 332)	HALT Próstata (n = 1.468)	SRE próstata (n = 1.700)
Denosumab frente a alendronato (DECIDE) (n = 1.189)	ABCSCG-18 Pecho (n = 2.800)	SRE tumor sólido (n = 1.690)
Bisphosphonate Transition (STAND) (n = 504)		Retraso de la progresión de las metástasis óseas, próstata (n = 1.435)
Fase II: AR (n = 227)		
~ 10.000 sujetos	~ 4.500 sujetos	~ 7.000 sujetos

* Hace referencia a la pérdida ósea inducida por el tratamiento de supresión hormonal en pacientes con cáncer

OPM = osteoporosis posmenopáusica; FREEDOM = Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; DEFEND = DENosumab Evaluation For PrEserving BoNe Density; DECIDE = Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. AlEndronate; STAND = Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab; AR = artritis reumatoide; OPM = osteoporosis posmenopáusica; TSH = tratamiento de supresión hormonal; ABCSCG = Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ARE = acontecimientos relacionados con el esqueleto.

<http://www.clinicaltrials.gov>. Accedido el 25 de Noviembre de 2008.

Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361:756-765. Bone HG, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2149-2157. Brown JP, et al. J Bone Miner Res. 2009;24:153-161. Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. 2010;25:72-81. Cohen SB, et al. Arthritis Rheum. 2008;58:1299-1309. Ellis GK, et al. J Clin Oncol. 2008;25:4875-4882. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2009;361:745-755.

INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

Tratamiento de la pérdida ósea asociadas con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Contenido

DENOSUMAB

CARACTERÍSTICAS DE DENOSUMAB

- Datos Farmacocinética y Farmacodinamia
- Función Renal
- Sistema Inmune
- Efecto Subgrupo

EFICACIA

Datos de la fase III

EFICACIA LARGO PLAZO

Datos de la fase III. Extensión FREEDOM 5 años

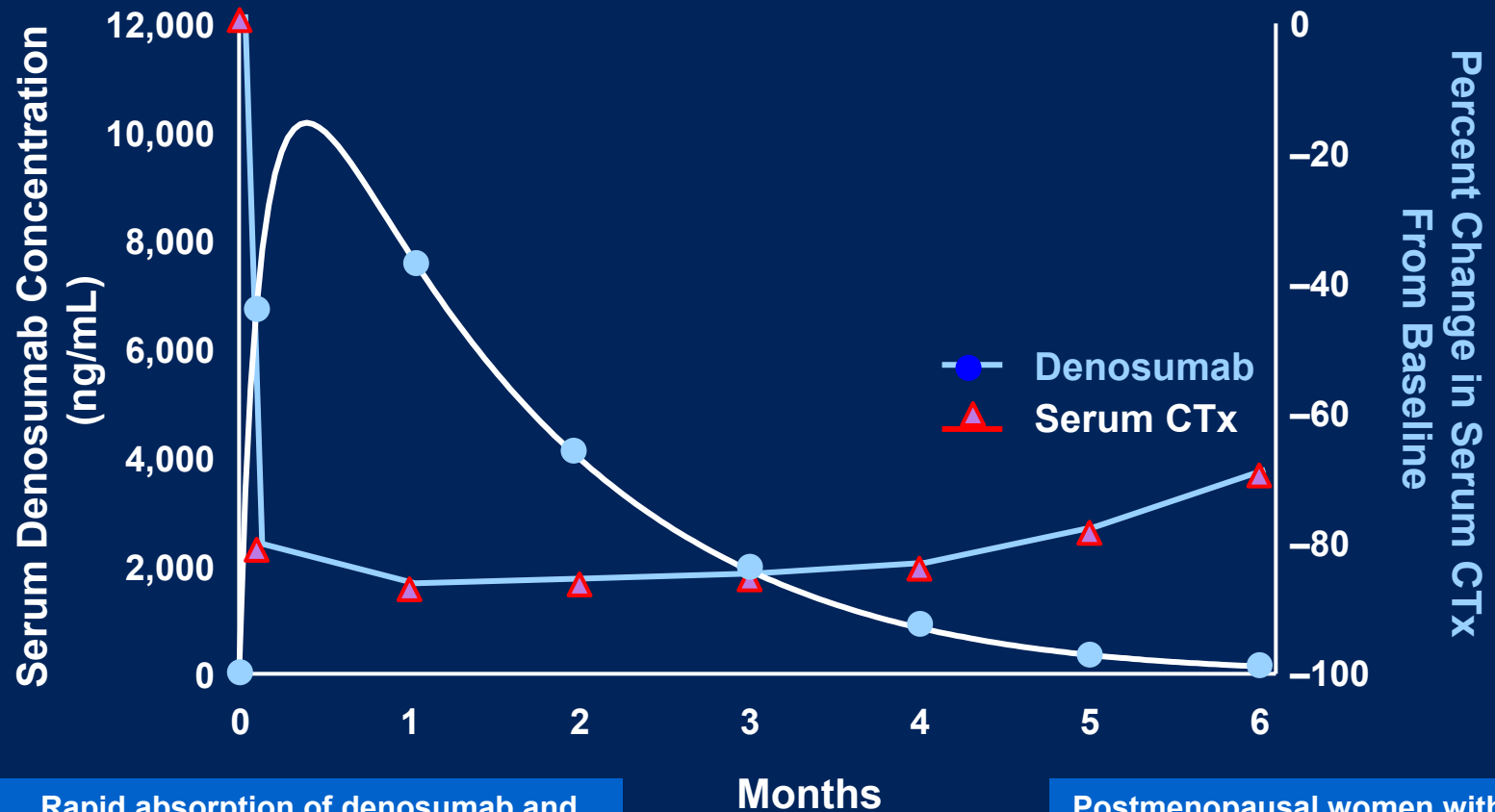
SEGURIDAD

Datos de la fase III

DISPOSITIVO

Indicaciones Administración según Ficha Técnica

Concentraciones Séricas de Denosumab y % de Cambio de sCTX respecto al valor basal



Rapid absorption of denosumab and suppression of serum CTx (by 3 days)

Postmenopausal women with low BMD (N = 41–47; phase 2 study)

Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.
Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.

Eliminación del Denosumab

EFICACIA

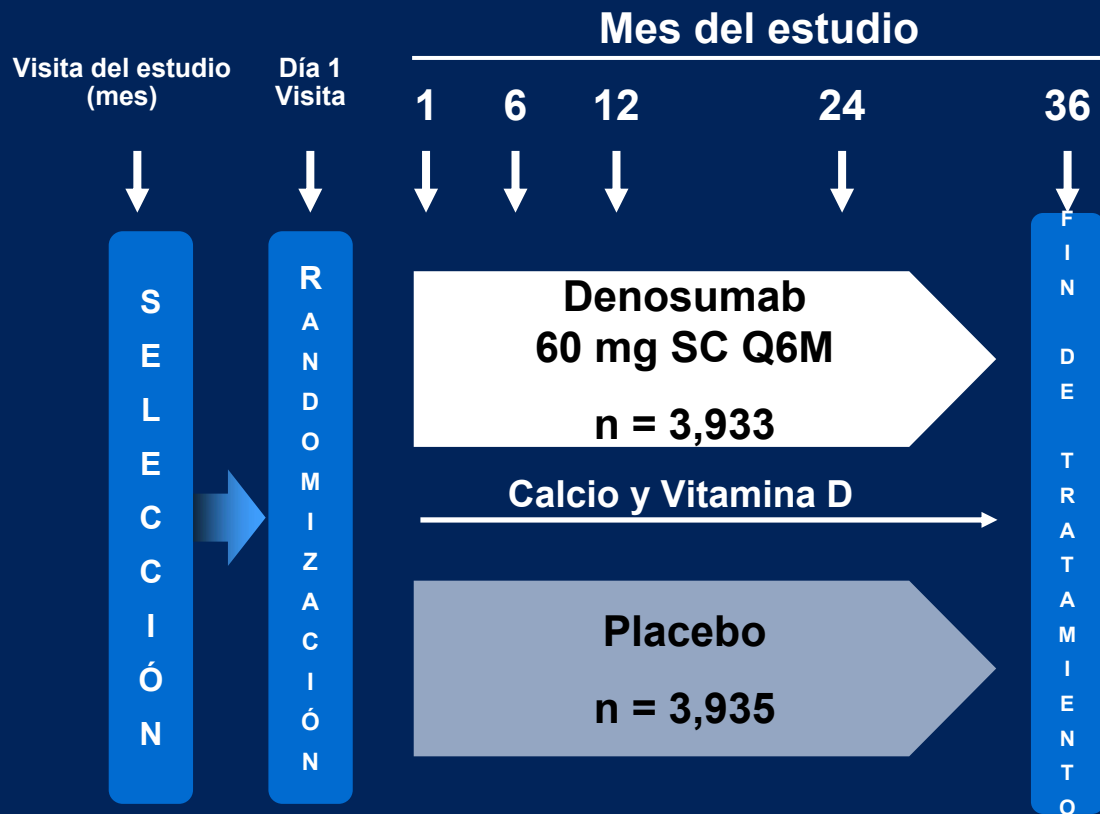
Estudio FREEDOM

*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis
Every 6 Months*

Efectos de denosumab sobre las fracturas vertebrales, no
vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis

*Estudio Registro a 3 años
Extensión Estudio a 5 años*

Diseño del estudio FREEDOM



Estudio internacional controlado con placebo

* Definidas como el incremento de al menos 1 grado en el cuerpo vertebral normal en estado basal

SC = subcutáneo; Q6M = una vez cada 6 meses

Población del estudio

- 7,868 mujeres posmenopáusicas
- T-score < -2.5 en la columna lumbar o la cadera total y no < -4.0 en cualquier punto
- Exclusión en caso de fractura severa o > 2 fracturas moderadas

Variable primaria

- Nuevas fracturas vertebrales* a los 36 meses

Variable secundaria

- Tiempo hasta la aparición de la primera fractura no vertebral
- Tiempo hasta la aparición de la primera fractura de cadera

Estudio FREEDOM

Diseño del estudio:

- Estudio internacional controlado con placebo
- 60 mg denosumab o placebo administrado subcutáneamente cada 6 meses durante 3 años.
 - Complemento de 400-800 UI de vitamin D y 1 g de calcio.

Variable primaria:

- Nuevas fracturas vertebrales* a los 36 meses

Variable secundaria:

- Tiempo hasta la aparición de la primera fractura no vertebral
- Tiempo hasta la aparición de la primera fractura de cadera

* Definidas como el incremento de al menos 1 grado en el cuerpo vertebral normal en estado basal

SC = subcutáneo; Q6M = una vez cada 6 meses

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65

Criterios Inclusión

- Mujeres postmenopáusicas entre 60 y 90 años de edad
- T-score < -2.5 en columna lumbar o cadera total y no < -4.0 en cualquier localización

Criterios Exclusión

- Cualquier FV severa o más de 2 FV moderadas
- Alteraciones metabolismo óseo

Características basales y distribución de los pacientes

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3.906)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3.902)
Edad media, años (DE)	72,3 (5,2)	72,3 (5,2)
IMC medio (DE)	26,0 (4,0)	26,0 (4,1)
Niveles medios de 25 (OH) vitamina D, ng/mL (DE)*	22,9 (11,3)	23,1 (11,7)
T-score medio en la columna lumbar (DE)	-2,84 (0,69)	-2,82 (0,70)
T-score medio en la cadera total (DE)	-1,91 (0,81)	-1,89 (0,81)
T-score medio del cuello femoral (DE)	-2,17 (0,71)	-2,15 (0,72)
Prevalencia de las fracturas vertebrales, n (%)	915 (23,4)	929 (23,8)
Pacientes que finalizaron el estudio (%)	3.206 (82)	3.272 (84)
Pacientes que recibieron todas las dosis de la medicación del estudio, n (%)	2.886 (75)	3.093 (80)

Los datos presentados provienen de pacientes incluidos en el estudio de eficacia, en el que se excluyeron los datos de 60 pacientes de un centro (29 tratados con placebo y 31 con denosumab) puesto que la participación del centro se interrumpió por motivos de procedimiento y de fiabilidad de los datos.

*Se excluyeron valores superiores a 200 ng/mL

Adaptado de: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65

Cummings SR, et al. Osteoporosis Int. 2009;20:167. Abstract OC39 y presentación oral.

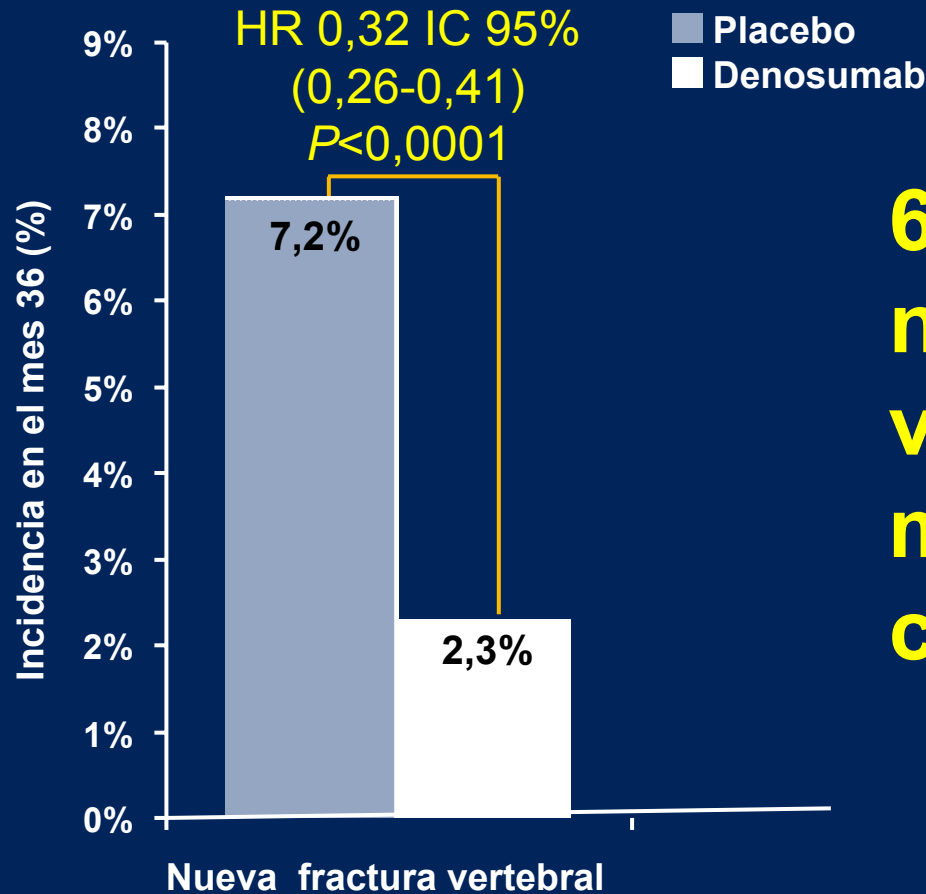
Datos de adherencia

	<i>Placebo</i>	<i>Denosumab</i>
Aleatorizados*	3906	3902
Finalización estudio	3206 (82%)	3272 (84%)
Recibieron todas las dosis	2886 (75%)	3093 (80%)

*Incluidos en el análisis de eficacia

Efecto de denosumab sobre el riesgo de fractura durante 36 meses

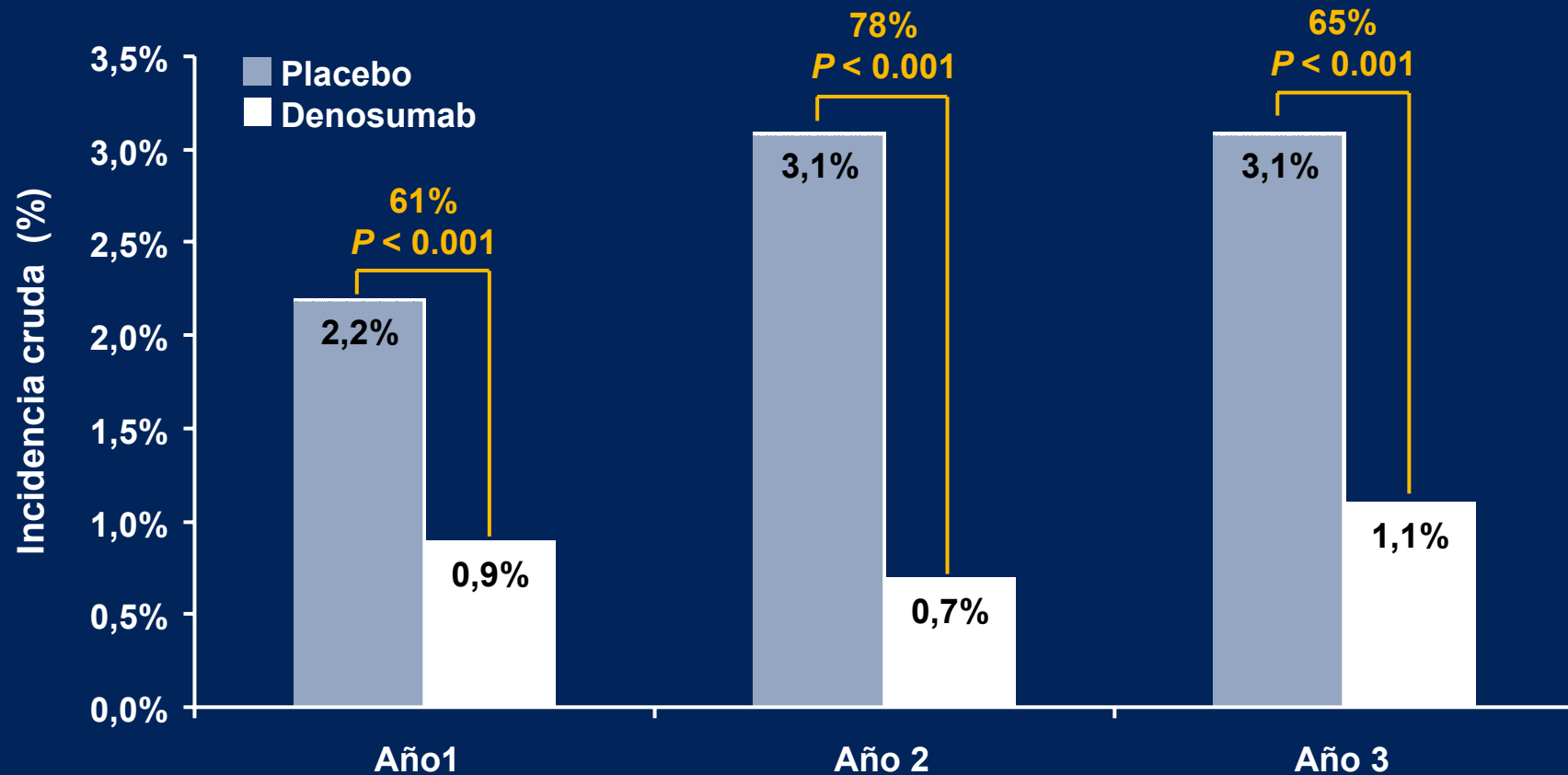
Fase III: estudio FREEDOM



68% Reducción en nuevas fracturas vertebrales morfométricas (69% clínicas)

Efecto de denosumab sobre las nuevas fracturas vertebrales año a año

Fase III: estudio FREEDOM



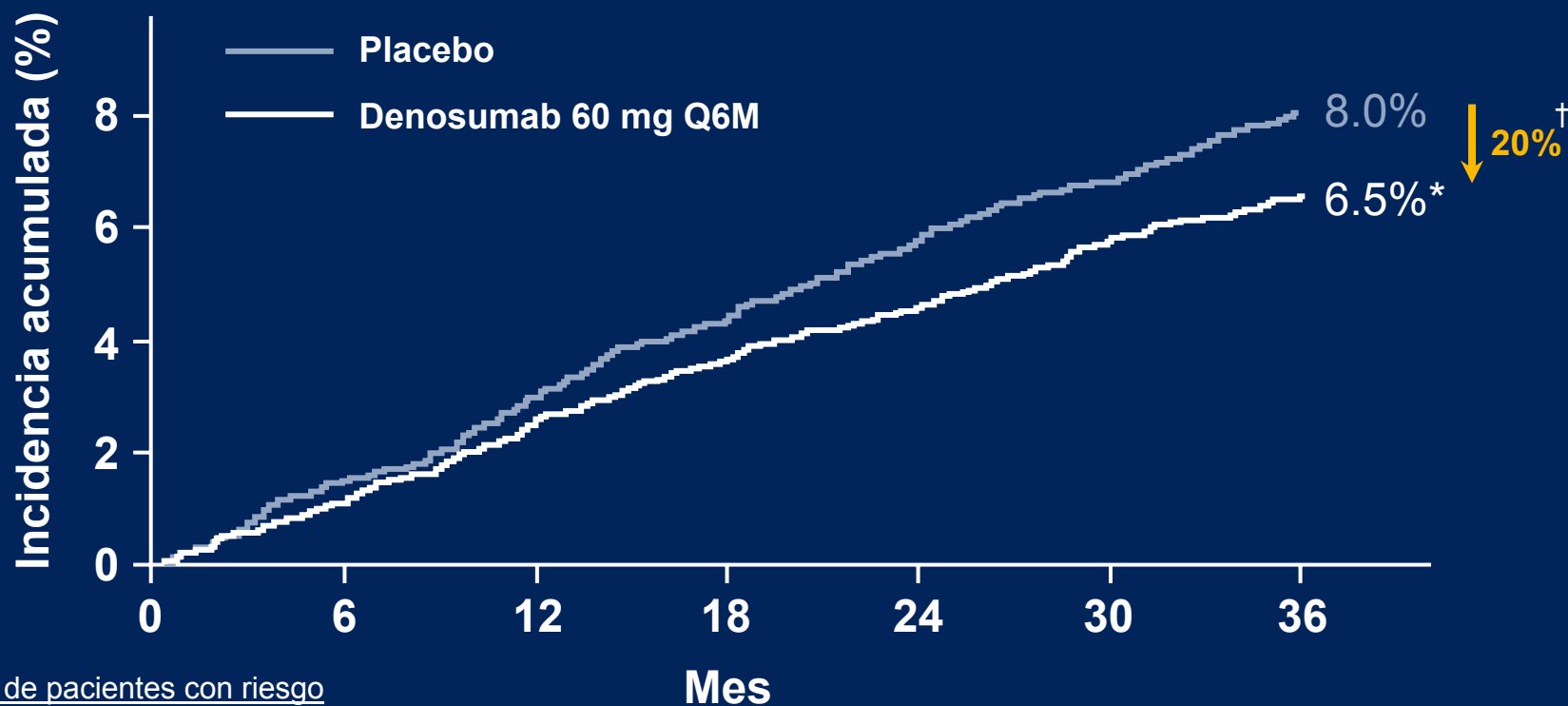
Intención de tratar, última observación realizada en el siguiente análisis

El porcentaje de nuevas fracturas se calculó utilizando el número de pacientes con una evaluación radiológica de la columna en el momento basal y al menos otra en el periodo post-basal

Adaptado de: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.

Efecto de denosumab sobre el tiempo hasta la primera fractura no vertebral durante 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM



Número de pacientes con riesgo

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo, n	3,906	3,750	3,578	3,410	3,264	3,121	3,009
Denosumab, n	3,902	3,759	3,594	3,453	3,337	3,228	3,130

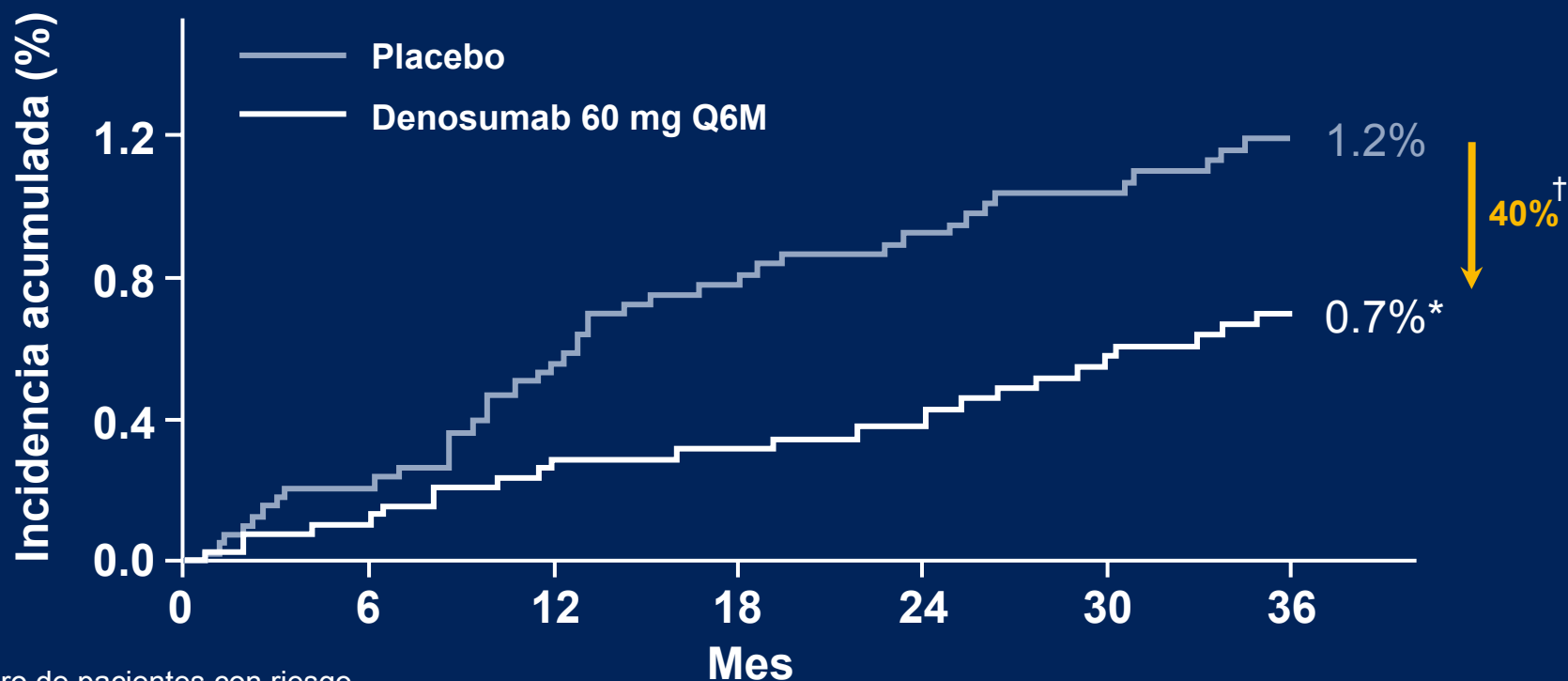
†

Las fracturas no vertebrales se redujeron un 20%

(HR 0,80 IC95% 0.67- 0.95, $P=0,011$)

Efecto de denosumab sobre el tiempo hasta la primera fractura de cadera durante 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM



Número de pacientes con riesgo

Placebo, n	3,906	3,799	3,672	3,538	3,430	3,311	3,221
Denosumab, n	3,902	3,796	3,676	3,566	3,477	3,397	3,311

†

Las fracturas de cadera se redujeron un 40%

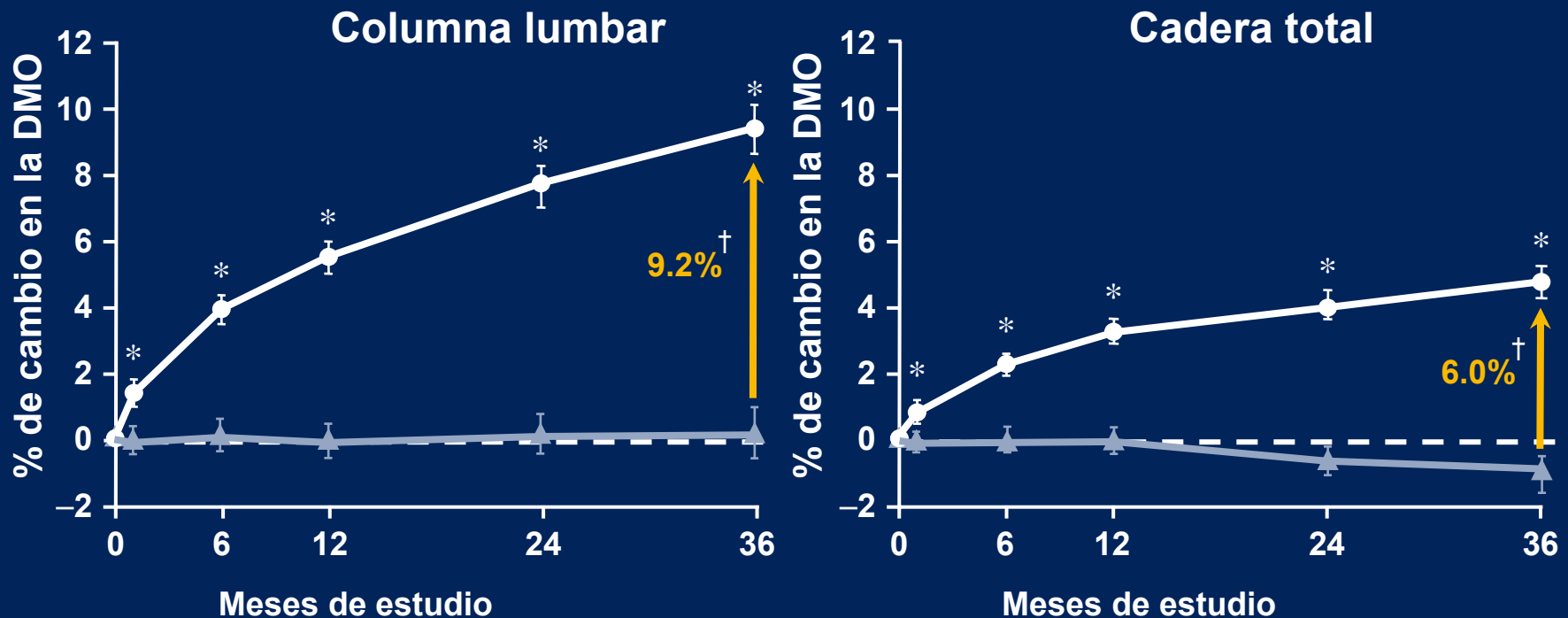
(HR 0,60; 95% CI: 0.37- 0.97, p=0,04)

Efecto de denosumab sobre el cambio de la densidad mineral ósea durante 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM

Sub-estudio de densidad mineral ósea n = 441

▲ Placebo ● Denosumab 60 mg Q6M



Intención de tratar, última observación realizada en el siguiente análisis

* $P < 0.001$ para denosumab frente a placebo

† incremento relativo de la DMO del grupo tratado con denosumab frente a placebo en el mes 36

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.

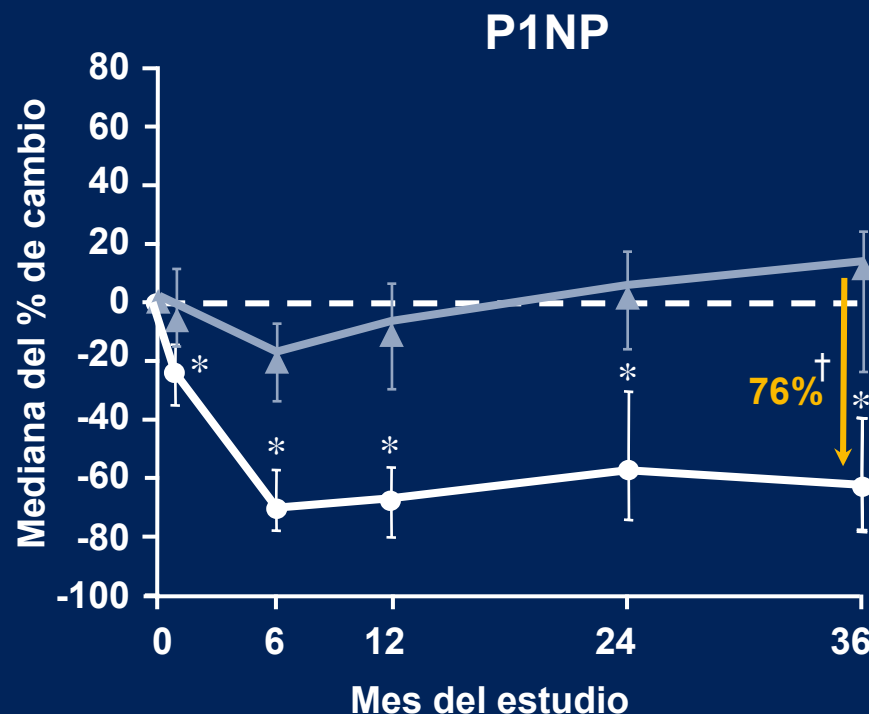
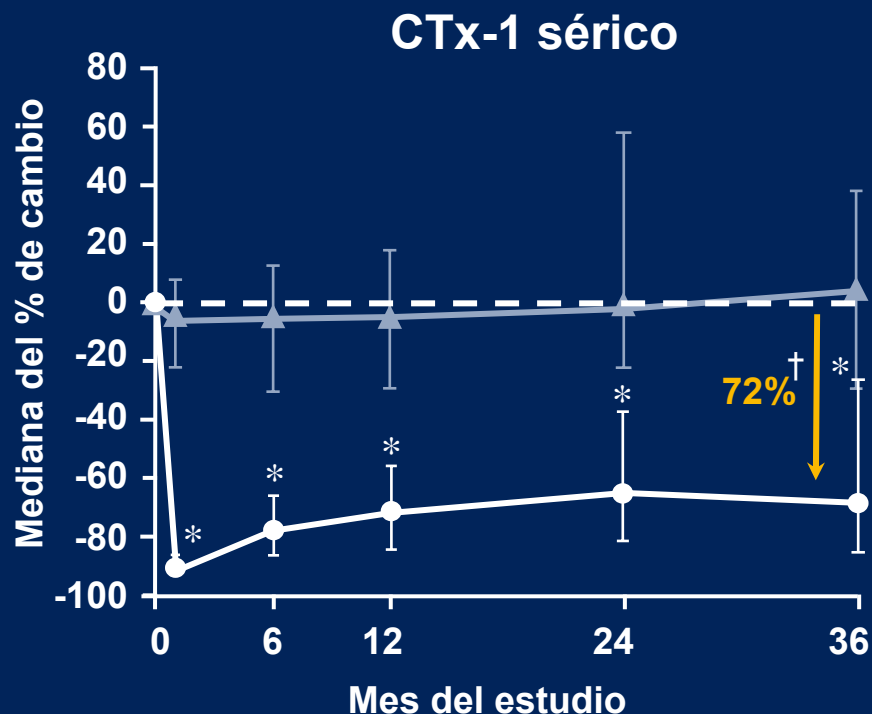
Efecto de denosumab sobre el porcentaje de cambio de los marcadores de recambio óseo durante 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM

Subestudio de marcadores de recambio óseo

n = 160

▲ Placebo ● Denosumab 60 mg Q6M



* $P < 0.001$ para denosumab frente a placebo

† disminución relativa del grupo tratado con denosumab frente a placebo en el mes 36

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.

Definición de sujetos con alto riesgo utilizada en los análisis de subgrupos

Fase III: estudio FREEDOM – subanálisis población alto riesgo

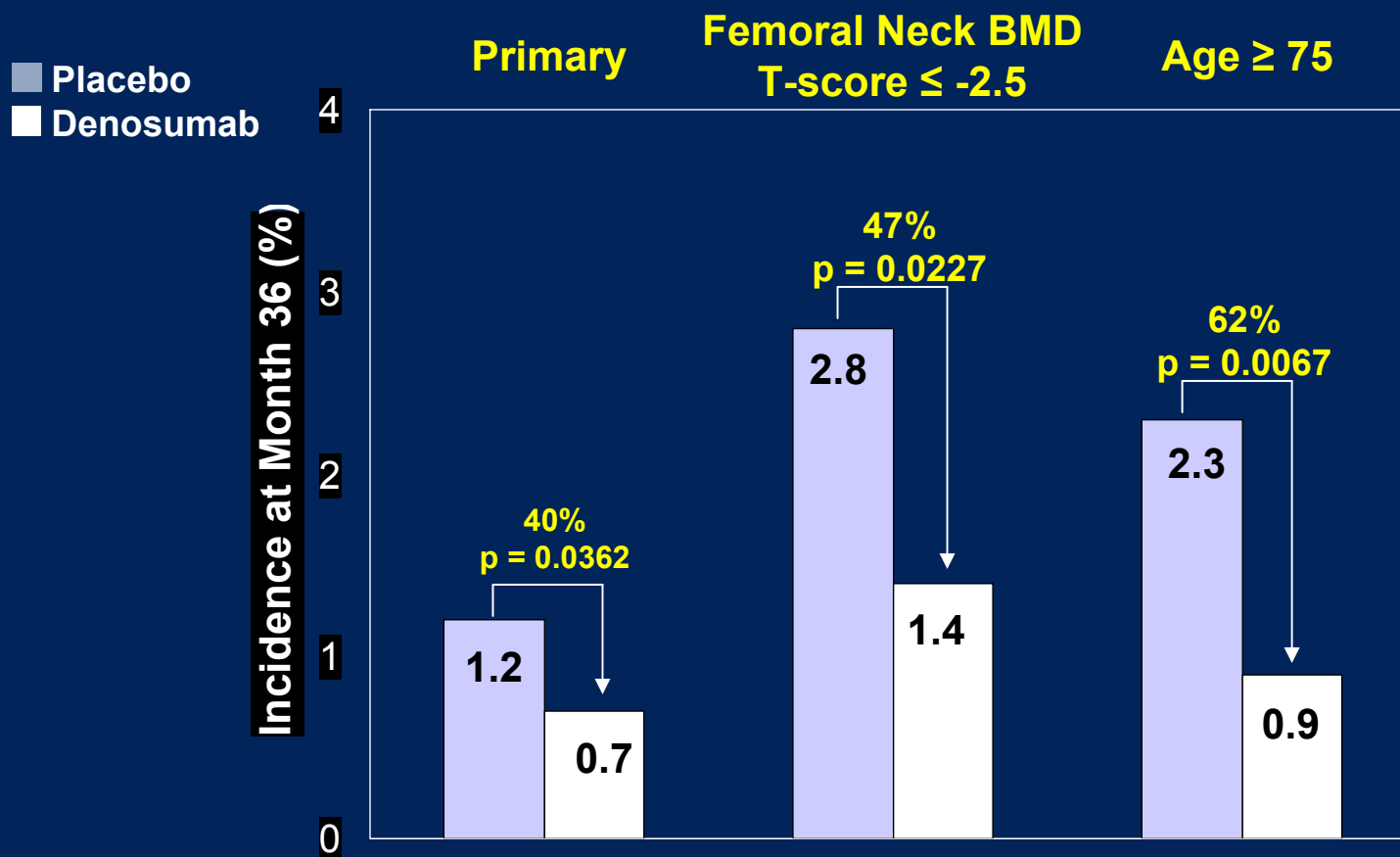
Resultado	Análisis especificado previamente	Análisis <i>post hoc</i>
Fractura vertebral	Sujetos con ≥ 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">▪ Edad > 70 años▪ Puntuación T de la DMO inicial $\leq -3,0$ en la columna lumbar, cadera total o cuello femoral▪ Fractura vertebral prevalente al inicio del estudio <i>(45% de la población del estudio)</i>	Sujetos con ≥ 2 fracturas vertebrales prevalentes o ≥ 1 fractura vertebral prevalente con deformidad moderada o grave <i>(10% de la población del estudio)</i>
Fractura no vertebral		Sujetos con una puntuación T inicial de la DMO del cuello femoral $\leq -2,5$ <i>(36% de la población del estudio)</i>
Fractura de cadera		Edad de los sujetos ≥ 75 años <i>(32% de la población del estudio)</i>

DMO = densidad mineral ósea

Adaptado de: Boonen S, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001311 and oral presentation. Datos internos, Amgen.

Fractura de Cadera Durante 36 Meses

Análisis Post Hoc



Boone n S, McClung, et al. ASBMR 2009
Incidence represents Kaplan-Meier estimate at month 36

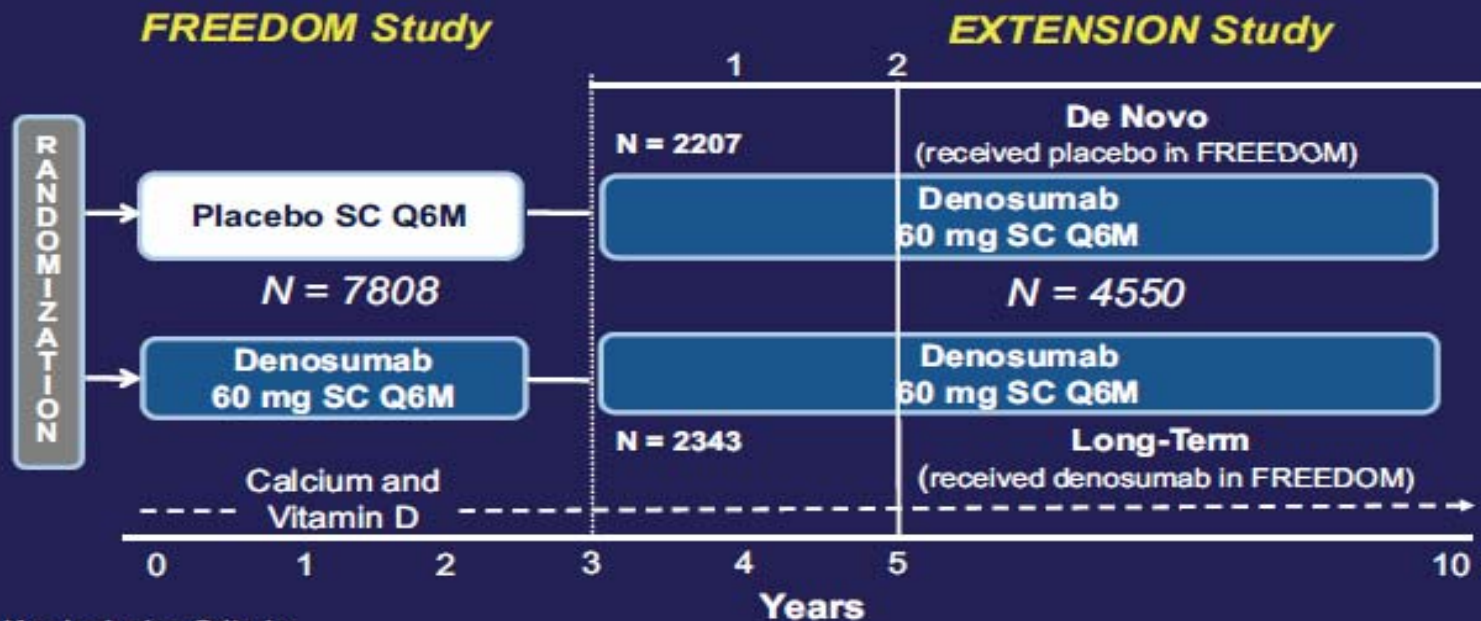
DATOS A LARGO PLAZO

Extensión 2 años FREEDOM

Experiencia 5 años

Extension Study Design

- International, multicenter, open-label, single-arm study



Key Inclusion Criteria:

- Must have completed the FREEDOM study (received denosumab or placebo)
- Not receiving any other osteoporosis medications

Extensión 2 años FREEDOM

Experiencia 5 años

Patient Demographics and Baseline Characteristics

Long-Term Treatment EXTENSION Study Subjects N = 2343		
	FREEDOM Baseline	EXTENSION Study Baseline
Age (years)	71.9 (5.0)	74.9 (5.0)
Age groups – n (%)		
≥ 65 years	2209 (94)	2294 (98)
≥ 75 years	662 (28)	1258 (54)
Prevalent vertebral fractures	559 (23.9)	573 (24.5)
BMD T-scores		
Lumbar spine	-2.83 (0.67)	-2.14 (0.80)
Total hip	-1.85 (0.79)	-1.50 (0.79)
CTX* (ng/mL)	0.573 (0.296)	0.342 (0.335)
P1NP* (µg/L)	48.85 (18.37)	23.60 (19.33)

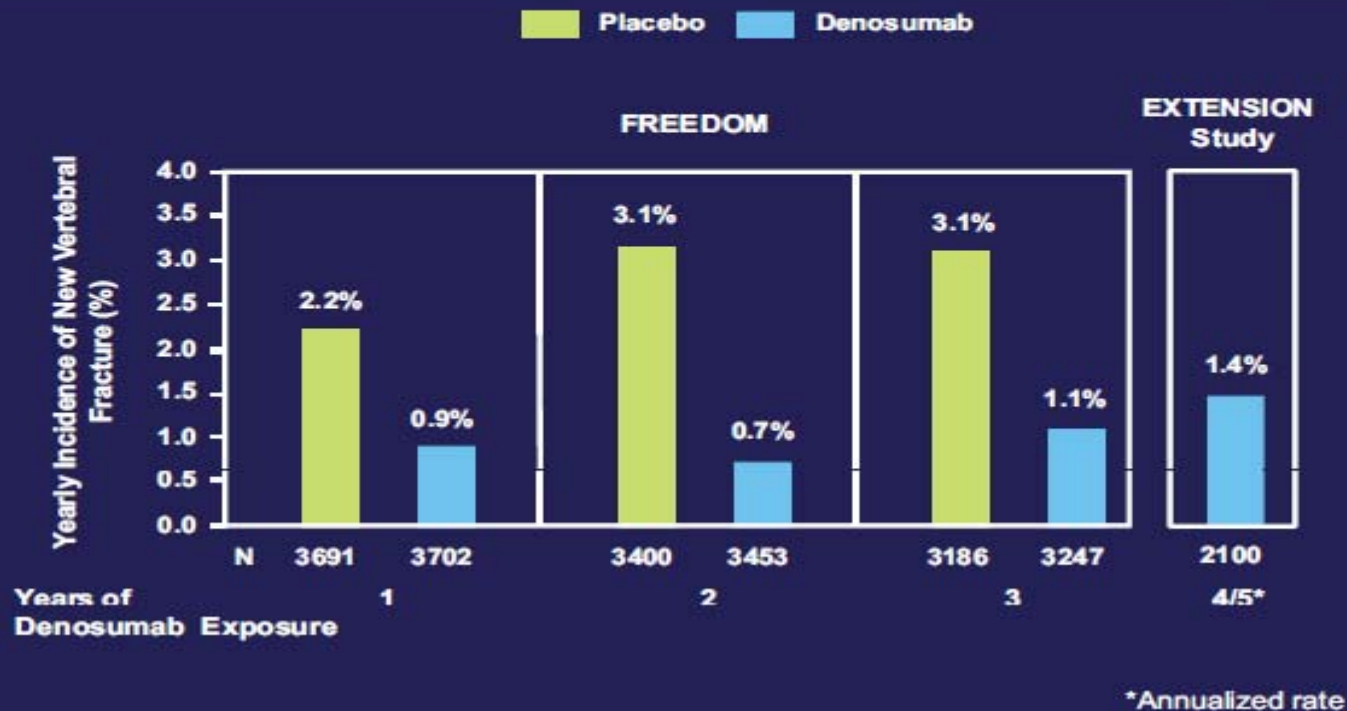
Data shown as mean (SD) unless otherwise stated

*Based on 65 subjects

Extensión 2 años FREEDOM

Experiencia 5 años

Yearly Incidence of New Vertebral Fractures



SEGURIDAD

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Cualquier acontecimiento adverso	3.607 (93,1)	3.605 (92,8)	0,91
Acontecimientos adversos graves	972 (25,1)	1.004 (25,8)	0,61
Muertes	90 (2,3)	70 (1,8)	0,08
Acontecimientos adversos causantes de la interrupción del estudio	81 (2,1)	93 (2,4)	0,39
Acontecimientos adversos causantes de la retirada del fármaco	202 (5,2)	192 (4,9)	0,55

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses (continuación)

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)
Acontecimientos adversos		
Infección	2.108 (54,4)	2.055 (52,9)
Proceso tumoral	166 (4,3)	187 (4,8)
Reacción en el lugar de inyección	26 (0,7)	33 (0,8)
Hipocalcemia sintomática	3 (0,1)	0 (0)
Recuperación tardía de la fractura	4 (0,1)	2 (0,05)
Fractura de la diáfisis femoral	3 (0,1)	0 (0)
Fractura de húmero (no en el lugar de unión)	1 (0,03)	0 (0)
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)
Acontecimientos adversos con una incidencia $\geq 2\%$ y $P \leq 0.05$		
Eczema	65 (1,7)	118 (3,0)
Caídas*	219 (5,7)	175 (4,5)
Flatulencias	53 (1,4)	84 (2,2)

*Se excluyen caídas sucedidas el mismo día de la fractura

Adaptado de: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses (continuación)

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Acontecimientos adversos graves			
Proceso tumoral	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infección	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Eventos cardiovasculares	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Infarto	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Enfermedad cardíaca coronaria	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Enfermedad vascular periférica	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Fibrilación atrial	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Acontecimientos adversos graves con una incidencia $\geq 0.1\%$ y $P \leq 0.01$			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Conmoción	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Extensión 2 años FREEDOM

Experiencia 5 años

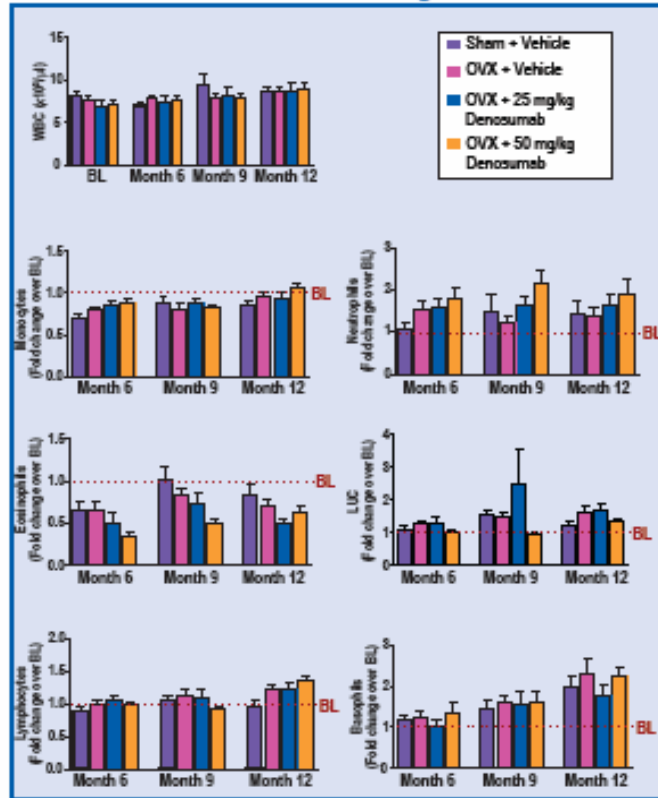
Summary of AEs Rate per 100-Patient-Years

	FREEDOM		EXTENSION
	Placebo N = 3883 Rate (Event)	Denosumab N = 3879 Rate (Event)	Denosumab Long-Term Treatment Subjects N = 2343 Rate (Event)
All	237	235	180
Infections	40.2	39.8	33.3
Eczema	0.7	1.3	1.1
Hypocalcemia	< 0.1 (3)	0	< 0.1 (1)
Serious	16.4	17.3	15.3
Infections	1.4	1.8	1.4
Cellulitis or Erysipelas	< 0.1 (1)	0.1 (13)	< 0.1 (3)
Malignancies	1.8	2.0	2.1
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0
Atypical fracture	0	0	0

2 subjects had AE adjudicated to ONJ in the group that received placebo followed by denosumab.

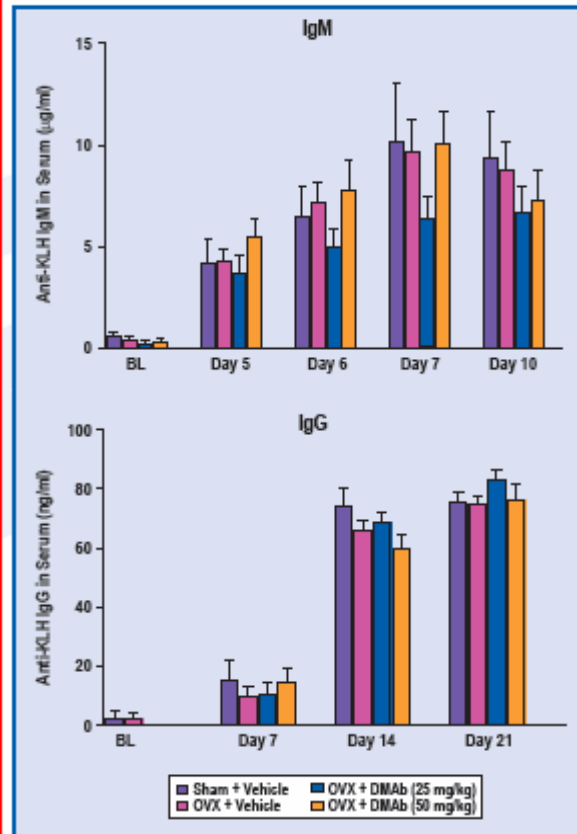
Efecto de Denosumab sobre Sistema Inmune

Figure 2. White Blood Cell (WBC) Differential Counts in the Absence of Immune Challenge



- Denosumab administration did not affect WBC differential counts

Figure 4. Specific IgM and IgG Responses to Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH), a T-Cell Dependent Non-Self Protein



- Denosumab administration had no effect on T-cell

Función Renal

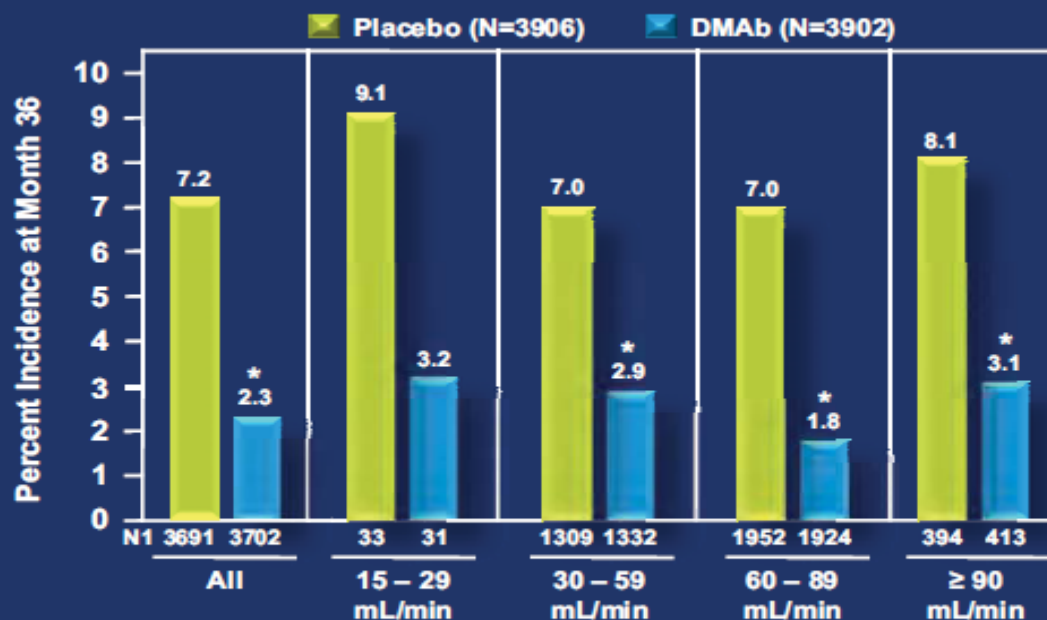
Baseline Characteristics of Subjects by Baseline CrCl

Characteristic	15 – 29 mL/min (N=73)	30 – 59 mL/min (N=2817)	60 – 89 mL/min (N=4069)	≥ 90 mL/min (N=842)
Age, years	80 (6)	75 (5)	71 (5)	68 (4)
Weight, kg	53 (10)	58 (8)	66 (9)	76 (10)
Prevalent vertebral fracture, n (%)	18 (25)	683 (24)	941 (23)	201 (24)
Serum creatinine, mg/dL	1.5 (0.3)	0.9 (0.2)	0.8 (0.1)	0.6 (0.1)
Serum 25 OH vitamin D, nmol/L	62 (34)	63 (82)	57 (63)	54 (25)
Lumbar spine BMD T-score	-2.5 (1.0)	-2.8 (0.8)	-2.8 (0.7)	-2.8 (0.6)
Femoral neck BMD T-score	-2.8 (0.6)	-2.4 (0.7)	-2.1 (0.7)	-1.8 (0.7)
Total hip BMD T-score	-2.8 (0.6)	-2.2 (0.8)	-1.8 (0.8)	-1.5 (0.8)

N = number of randomized subjects. There were no subjects with a CrCl < 15 mL/min. Data are presented as mean (SD) unless otherwise indicated.

Función Renal

Incidence of New Vertebral Fracture Through Month 36 by Baseline CrCl



*N = number of randomized subjects. N1 = number of randomized subjects with an evaluation during the time period of interest. There were no subjects with a CrCl < 15 mL/min. *P < 0.05*

The interaction terms were NOT statistically significant, indicating no difference in effect of DMAb by level of renal function

Función Renal. Hipocalcemias

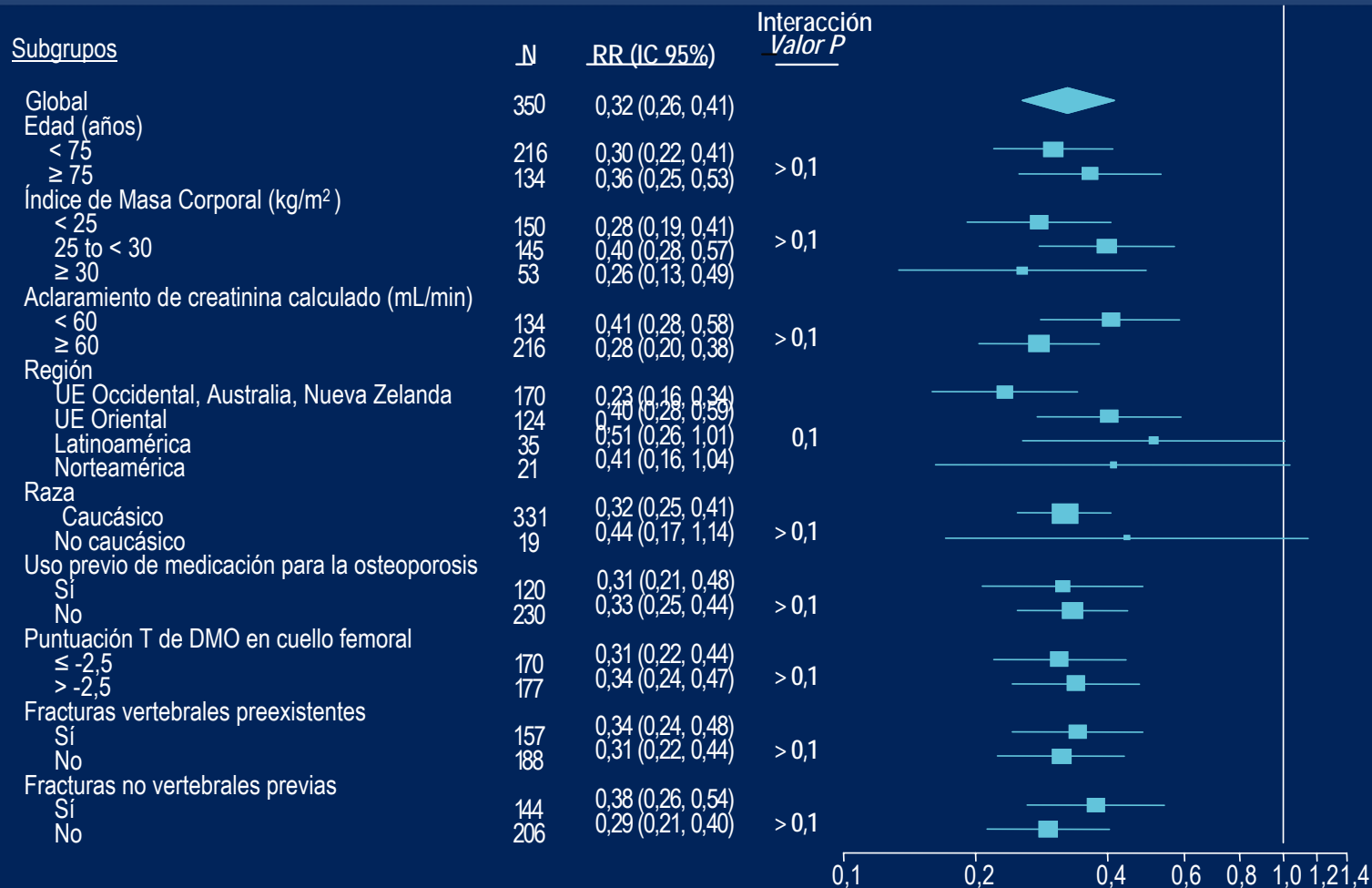
Incidence of Hypocalcemia by Baseline CrCl

Serum calcium corrected for albumin	<u>15 – 29 mL/min</u>		<u>30 – 59 mL/min</u>		<u>60 – 89 mL/min</u>		<u>≥ 90 mL/min</u>	
	Placebo (N=37)	DMAb (N=36)	Placebo (N=1392)	DMAb (N=1410)	Placebo (N=2034)	DMAb (N=2015)	Placebo (N=410)	DMAb (N=423)
< LLN – 8.0 mg/dL	0 (0)	0 (0)	7 (0.5)	22 (1.6)	2 (<0.1)	28 (1.4)	1 (0.2)	9 (2.1)
< 8.0 – 7.5 mg/dL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 7.5 mg/dL	1 (2.7)	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)

N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product. There were no subjects with a CrCl < 15 mL/min. Lower limit of normal (LLN) is 8.5 mg/dL. Data are presented as n (%).

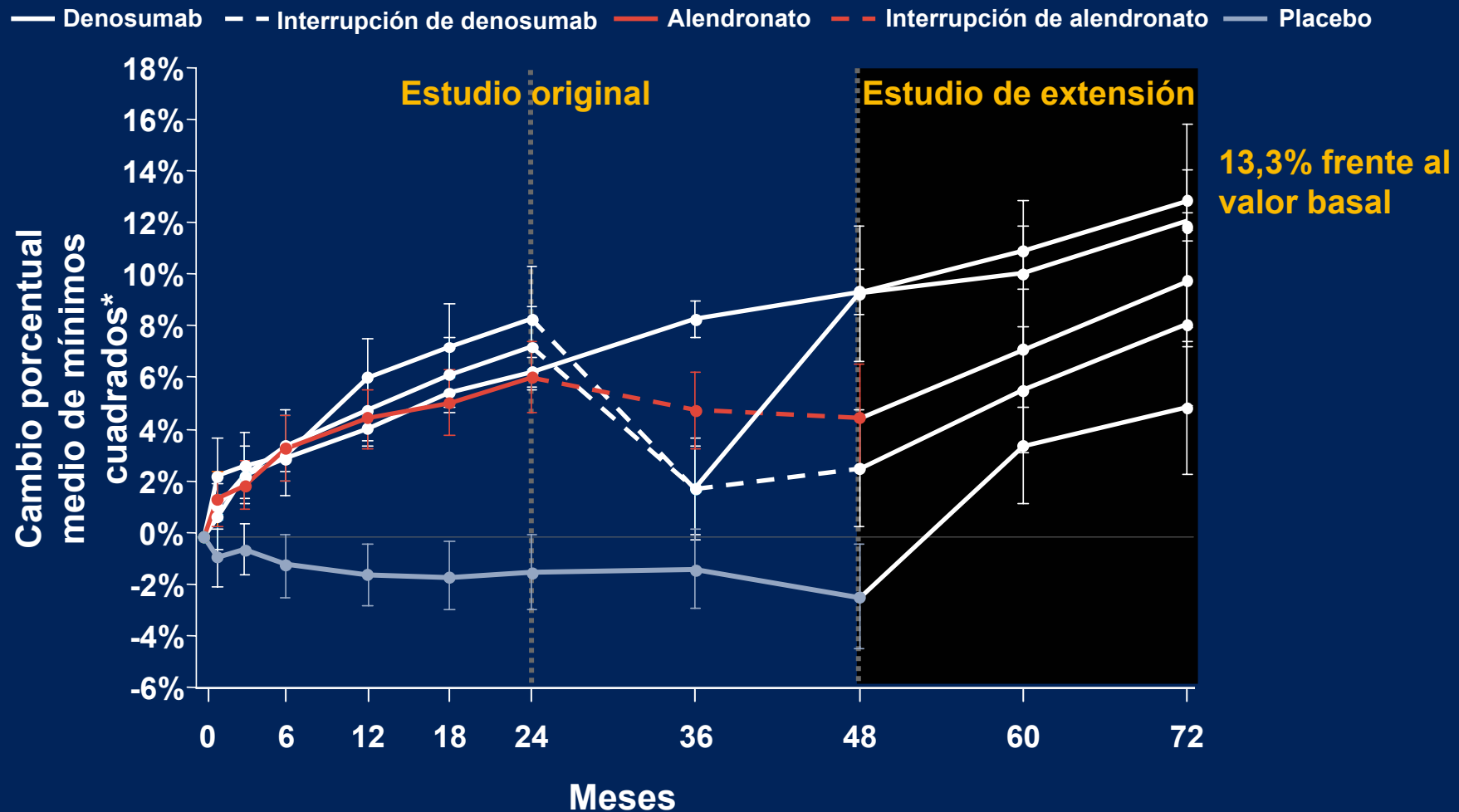
The interaction terms were NOT statistically significant, indicating no difference in effect of DMAb by level of renal function

Efecto por subgrupo del tratamiento con Denosumab sobre las nuevas fracturas vertebrales



Efecto tras 6 años de tratamiento con denosumab sobre la DMO de la columna lumbar

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión

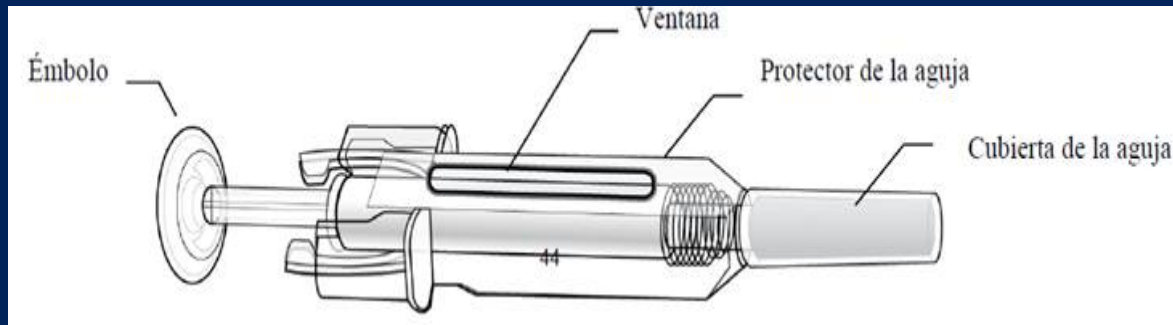


*Las barras de error fueron los intervalos de confianza del 95%.

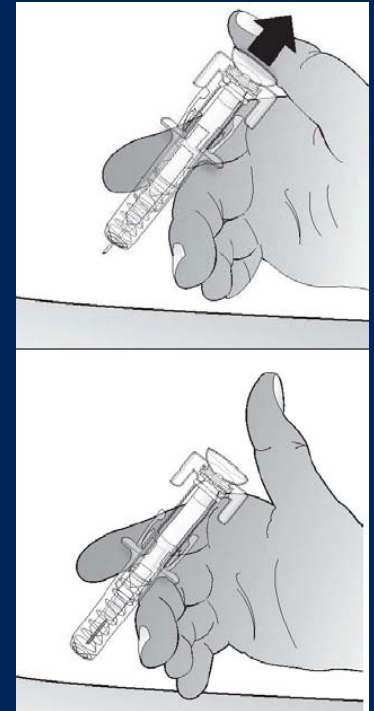
Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Dispositivo de Administración

Jeringa precargada con protector automático de la aguja



- Solución de 1 ml en una jeringa precargada de un solo uso de vidrio de tipo I con una aguja de acero inoxidable del calibre 27, con o sin protector de la aguja.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
- No agitar excesivamente.
- Prolia puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 30 días en el envase original.
- Para evitar molestias en la zona de inyección, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente y realice la inyección lentamente



CONCLUSIONES

Resumen y Conclusiones

- Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal contra RANKL totalmente humano que posee un Modo de Acción Fisiológico y Único.
- Los resultados presentados del FREEDOM a 3 años demuestran reducciones significativas de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera
- Los estudios de extensión confirman los resultados en reducción de fracturas
- Hasta la fecha el perfil de seguridad global es comparable a placebo. No se observaron incrementos del riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso de la consolidación de la fractura o hipocalcemias, ni reacciones adversas a la inyección de denosumab

Overall Denosumab Clinical Registration Programs Expected to Enroll > 20,000 Patients

Bone Loss Key studies

FREEDOM (n = 7868)

(Protocol ID: 20030216)*
Cummings et al. N Eng J Med 2009;361:756-65

DEFEND (n = 332)

(Protocol ID: 20040132)*
Bone et al. JCEM 2008;93:2149-57

HALT Breast (n = 252)

(Protocol ID: 20040135)*
Ellis et al. J Clin Oncol 2008;26:4875-82

ABCSG-18 Breast (n = 2800)

(Protocol ID: 20050209)*

HALT Prostate (n = 1468)

(Protocol ID: 20040138)*
Smith et al. N Eng J Med 2009;361:745-55

Additional Studies

Dmab vs ALN (n = 1189)

DECIDE (Protocol ID: 20050141)*
Brown et al. JBMR;24(1):153-61

Pilot Dmab vs ALN (n = 247)

(Protocol ID: 20050179)*
Seeman et al. JBMR (Mar 10, 2010)

BP Transition (n = 504)

STAND (Protocol ID: 20050234)*
Kendler DL et al. JBMR 2010;25(1):72-81

Phase 2 (n = 412)

(Protocol ID: 20010223)*
McClung MR et al. NEJM 2006;354:821-31

Bone Metastases Treatment

Breast SRE (n = 2046)

(Protocol ID: 20050136)*Stopeck et al SABCC 2009

Prostate SRE (n = 1901)

(Protocol ID: 20050103)*
Fizazi et al. ASCO 2010

Solid tumour SRE (n = 1776)

(Protocol ID: 20050244)* Henry et al. ECCO-ESMO 2009

Phases 2 (n = 366)

(Protocol ID: 20040113)*. Lipton JCO 2007;25:4431; CCR 2008;14:6690
Protocol ID: 20040114*. Fizazi JCO 2009; 27:1564-71)

Bone Metastases Prevention / Delay

Prostate Cancer (n = 1400)

(Protocol ID: 20050147)*

Breast Cancer D-CARE (n = 4500)

(Protocol ID: 20060359)*

Direct tumour Tx (Phase 2)

Multiple Myeloma (n = 100)

(Protocol ID: 2005124)*
Vij et al. Am J Haem 2009;84:650-6

Giant Cell tumour (n = 37)

(Protocol ID: 20040215)*
Thomas et al. Lancet Oncol 2010;11:275-80

GCT expanded access (n = 250)

(Protocol ID: 20062004)*

Additional Studies

Hypercalcemia (n = 33)

(Protocol ID: 20070315)*

Lens Opacification (n = 760)

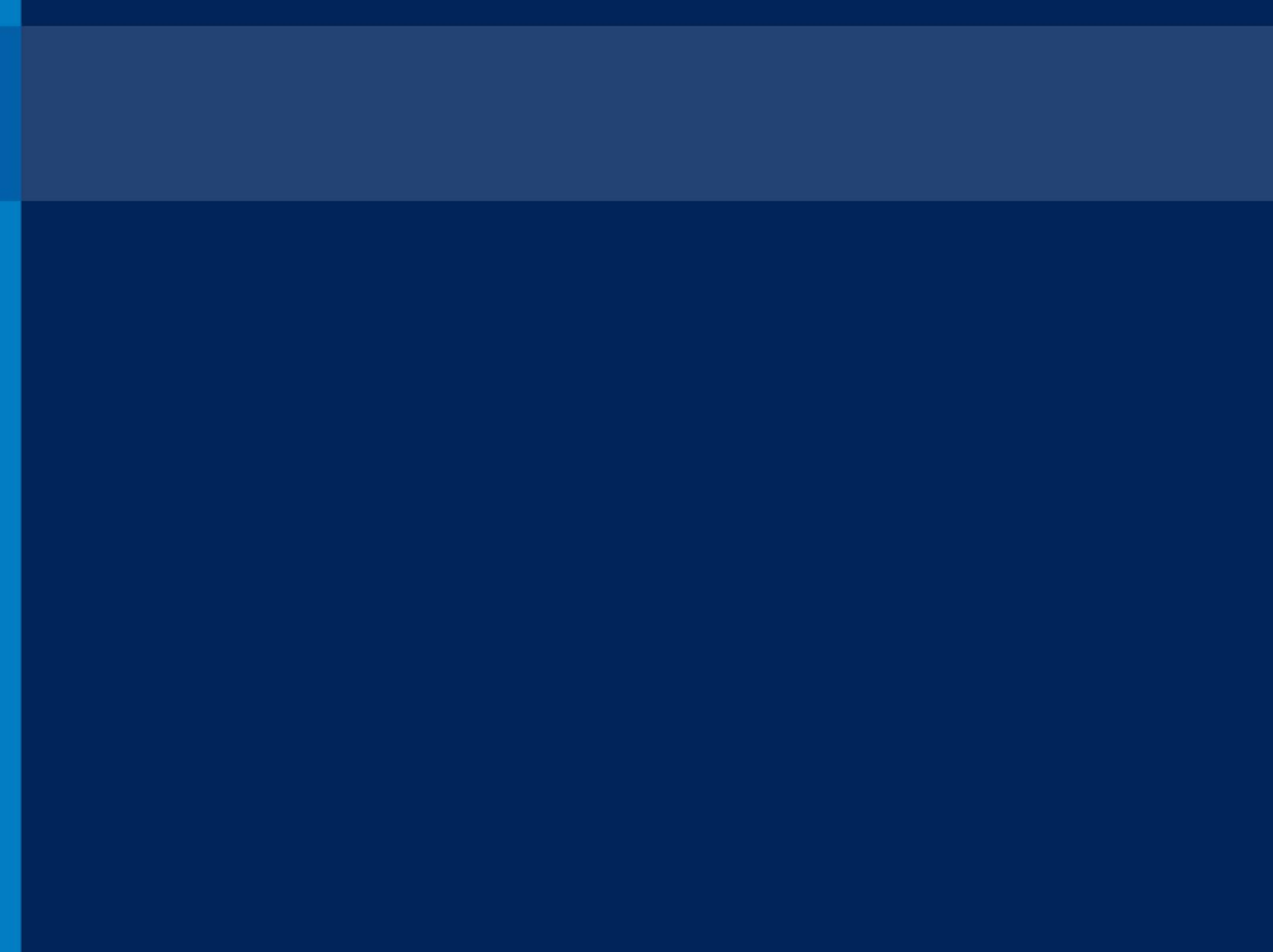
(Protocol ID: 20080560)*

Rheumatoid Arthritis

Phase 2 (n = 218)

(Protocol ID: 20040144)*;
Sharp et al. Arthrit Care Res 2010;62:537-44

ABCSG: Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group; ALN: Alendronate; BC: Breast Cancer; BP: Bisphosphonates; GCT: Giant Cell tumour; DEFEND: Denosumab Evaluation For Preserving Bone Density; Dmab: Denosumab; FREEDOM: Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months; HALT: Hormone Ablation bone Loss Trial; PC: Prostate cancer; SRE = Skeletal Related Event; Tx: Treatment



BACK UP

Datos de la fase II de denosumab en la artritis reumatoide

Esquema del estudio de fase II: efectos de denosumab sobre la DMO en pacientes con artritis reumatoide (AR)

Pacientes

- AR erosiva activa
- No se requiere puntuación *T*

N = 227

A
L
E
A
T
O
R
I
Z
A
C
I
Ó
N

n = 71

**Denosumab
60 mg SC Q6M**

n = 72

**Denosumab
180 mg SC Q6M**

n = 75

Placebo SC Q6M

Variable primaria

- Cambio en la puntuación de erosión por RM desde el nivel basal a los 6 meses

Variables secundarias principales

- Cambio en las puntuaciones de Sharp modificadas totales de las erosiones y el estrechamiento del espacio articular y la DMO desde el nivel basal a los 12 meses.

Tratamientos concomitantes

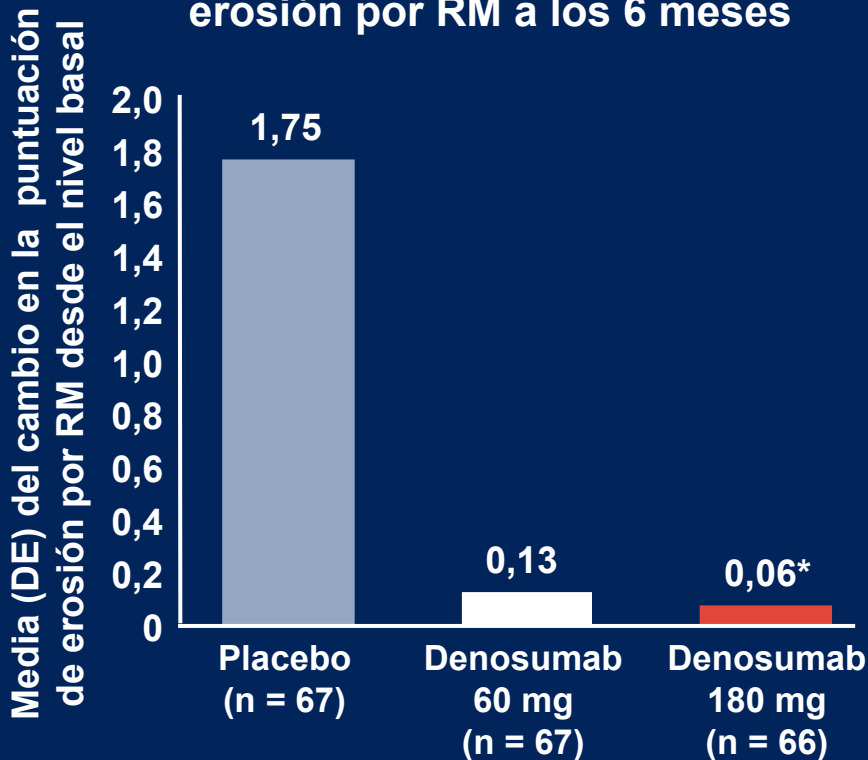
- MTX (todos los pacientes)
- A criterio del investigador:
 - Otros tratamientos de la AR
 - Corticosteroides
 - Bisfosfonatos

Características y datos demográficos basales de los pacientes

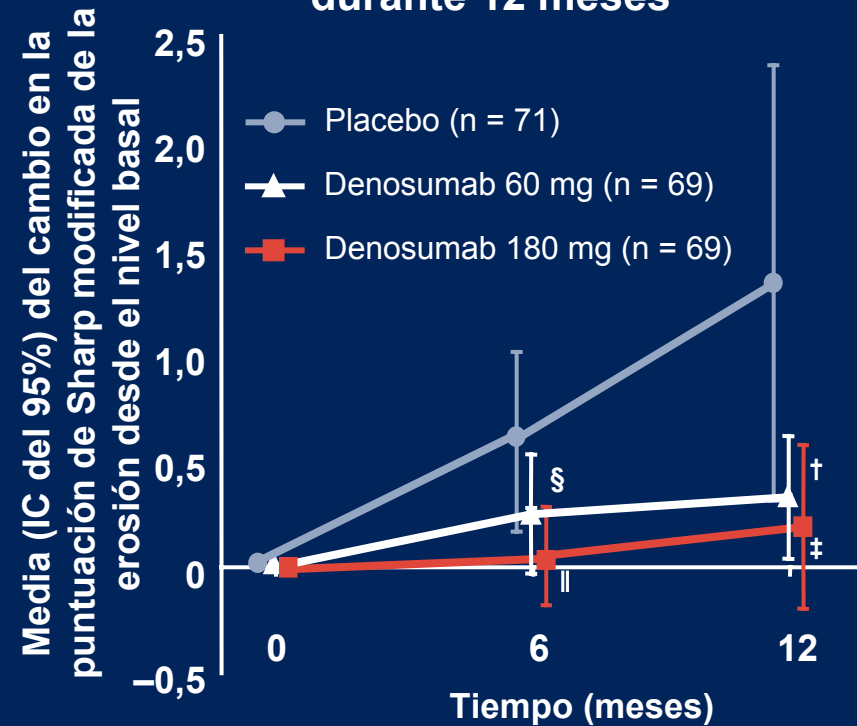
Características	Placebo n = 78	Denosumab 60 mg n = 73	Denosumab 180 mg n = 76
Sexo femenino, %	79	70	70
Edad media (DE), años	57,0 (11,1)	57,3 (11,4)	58,0 (11,0)
Duración media (DE) de la enfermedad, años	9,7 (8,1)	10,5 (7,2)	12,9 (11,3)
Factor reumatoide positivo, %	78	75	79
Uso de corticosteroides, %	36	37	38
Uso previo o actual de bisfosfonatos, %	27	18	20

Efecto de denosumab sobre la erosión ósea en pacientes con AR

Cambio en la puntuación de erosión por RM a los 6 meses

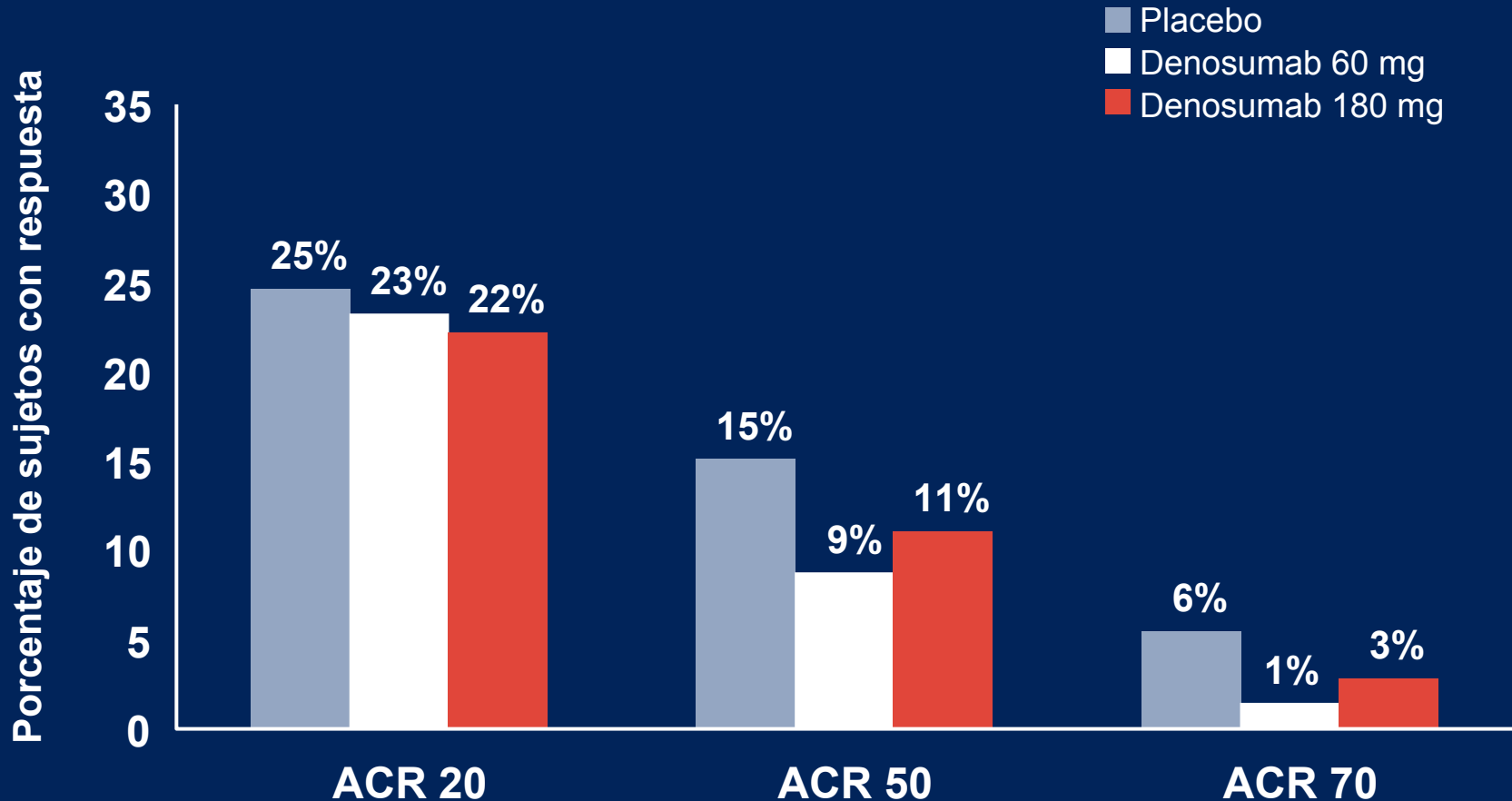


Cambio en la puntuación de erosión por radiografía durante 12 meses

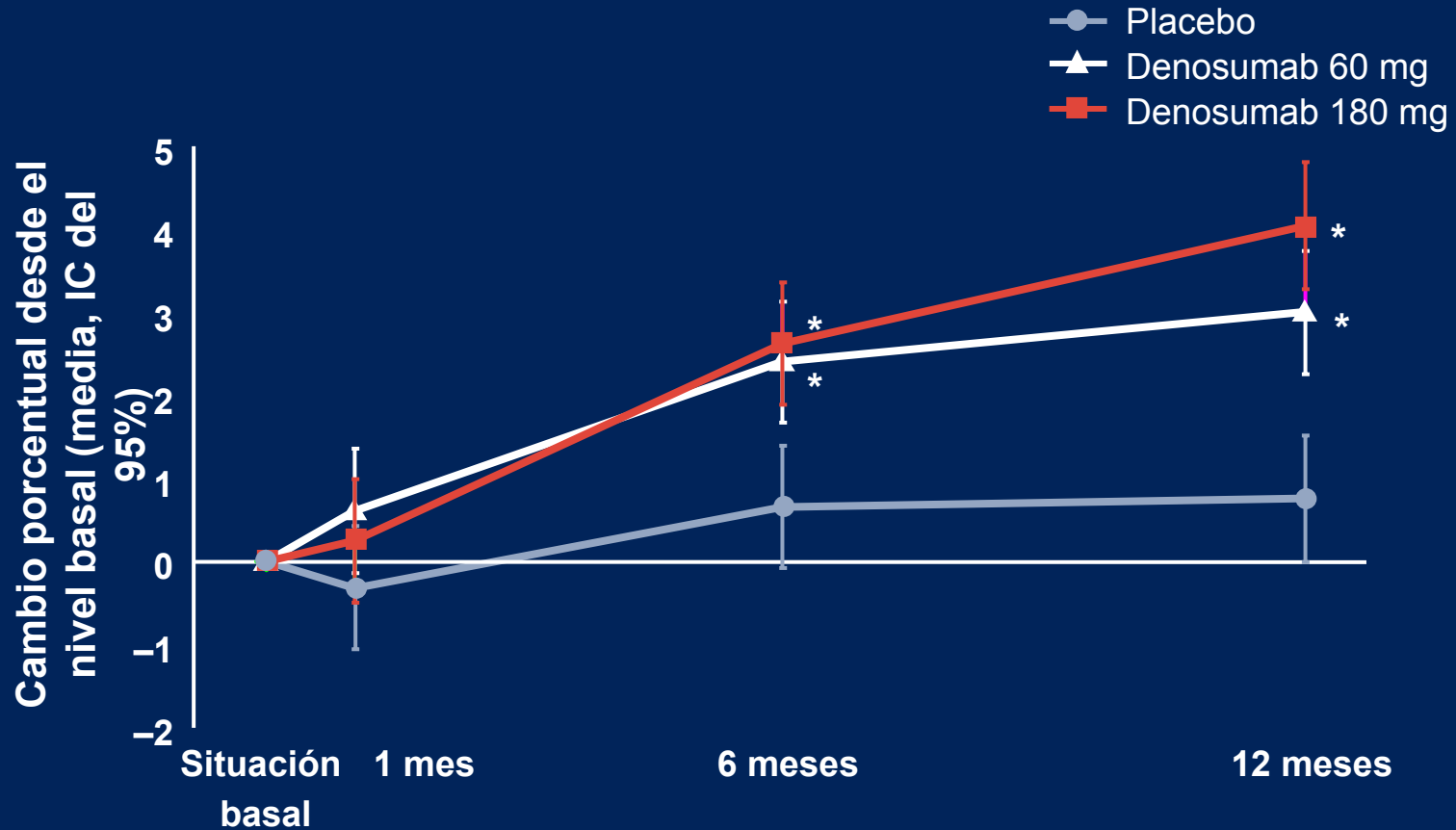


*P = 0,007 frente a placebo; †P = 0,012 frente a placebo; ‡P = 0,007 frente a placebo; §P = 0,277; ¶P = 0,019.

Respuestas de pacientes con AR a denosumab en el mes 12 según el ACR



Cambio en la DMO de la columna lumbar de pacientes con AR tratados con denosumab durante 12 meses

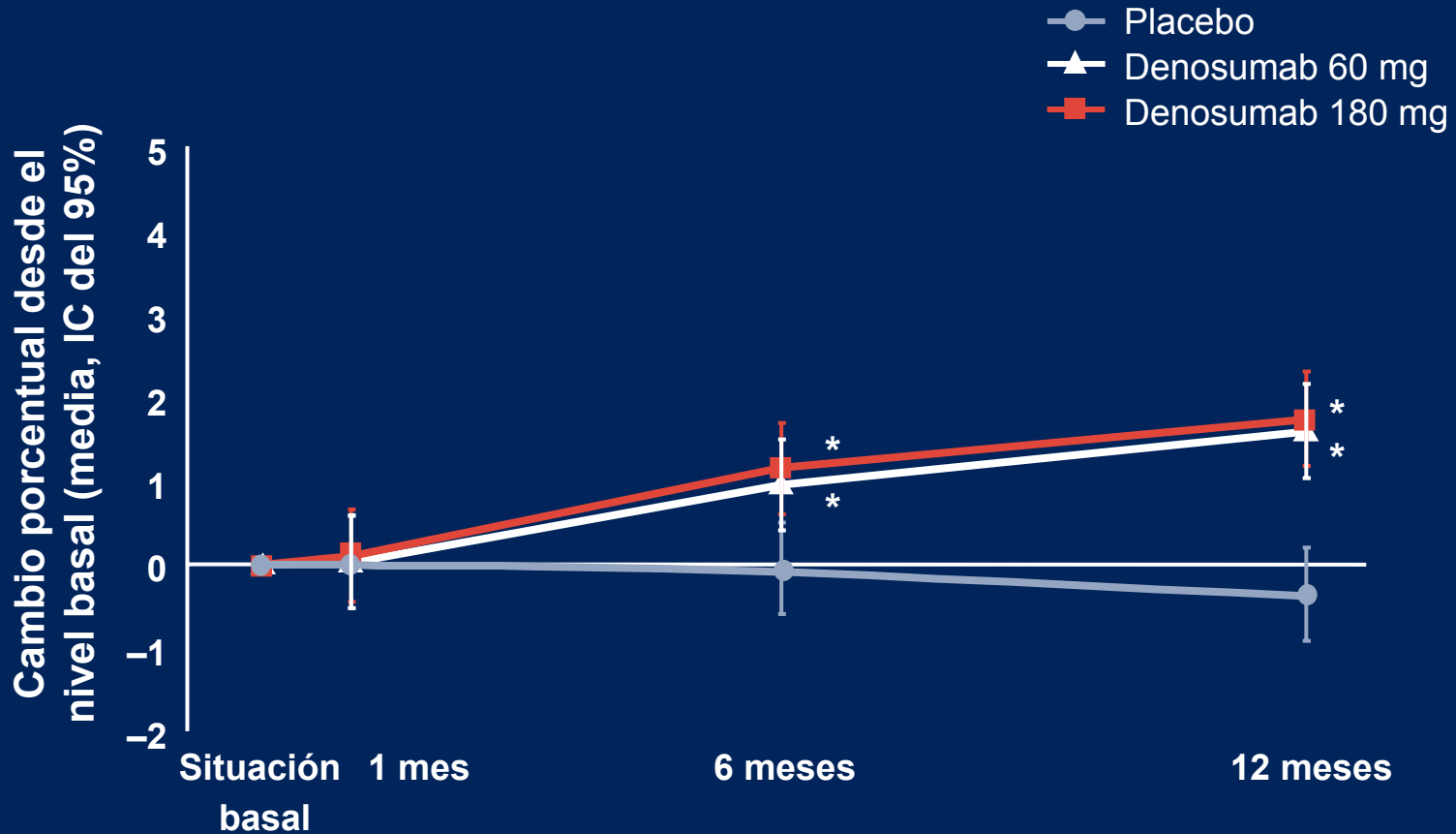


* $P \leq 0,001$ frente a placebo.

Los valores P se basan en un modelo de mediciones repetidas ajustado por tratamiento, uso basal de esteroides, uso previo de agentes biológicos y valor de DMO basal.

Dore RK, et al. *J Bone Miner Res.* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Cambio en la DMO de la cadera total de pacientes con AR tratados con denosumab durante 12 meses

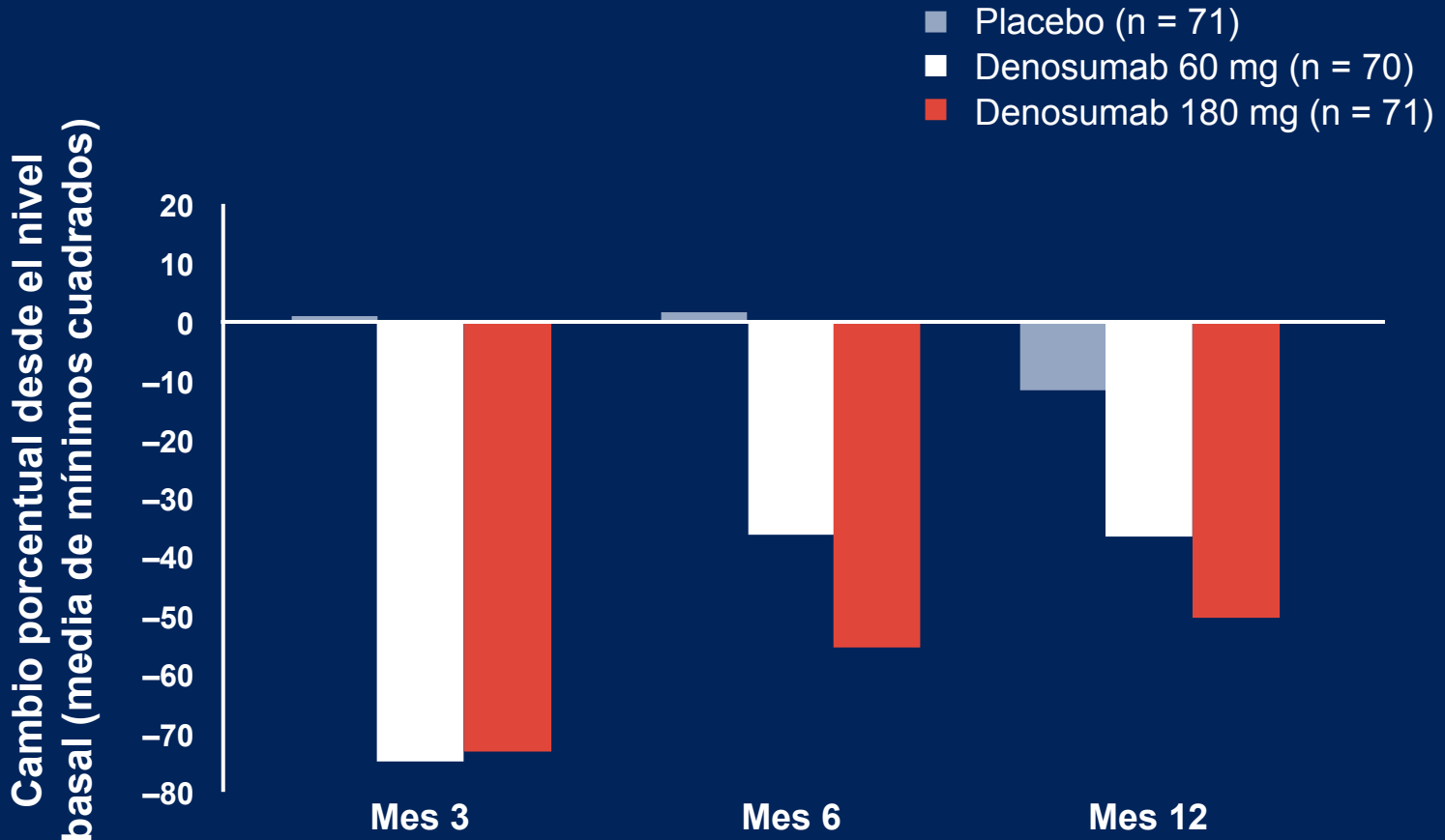


* $P \leq 0,001$ frente a placebo.

Los valores P se basan en un modelo de mediciones repetidas ajustado por tratamiento, uso basal de esteroides, uso previo de agentes biológicos y valor de DMO basal.

Dore RK, et al. *J Bone Miner Res.* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Cambio en el CTx-1 sérico con denosumab en pacientes con AR



Resumen de los acontecimientos adversos durante 12 meses en un estudio de fase II de denosumab en AR

	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Todos los acontecimientos adversos	67 (89)	60 (85)	56 (78)
Acontecimientos adversos graves	7 (9)	3 (4)	6 (8)
Infecciones con necesidad de hospitalización	1 (1)	1 (1)	2 (3)
Neoplasias	2 (3)	1 (1)	1 (1)
Muertes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Acontecimientos adversos causantes de la retirada	1 (1)	0 (0)	1 (1)

Acontecimientos adversos producidos en $\geq 10\%$ de cualquier grupo de tratamiento en un estudio de fase II de denosumab en AR

Acontecimiento	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Brote de AR	25 (33)	21 (30)	21 (29)
Infección de las vías respiratorias superiores	6 (8)	11 (15)	9 (13)
Sinusitis	8 (11)	4 (6)	8 (11)
Nasofaringitis	9 (12)	5 (7)	5 (7)
Gripe*	0 (0)	2 (3)	7 (10)

*Notificada por el paciente, no se definió el caso.

Cohen SB, et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1299-1309.

Conclusiones

- Los resultados de este estudio de fase II evidencian que la adición de denosumab administrado cada 6 meses al tratamiento ya establecido con metatrexato en pacientes con artritis reumatoide :
 - Inhibe el daño estructural
 - Mejora la densidad mineral ósea
 - Suprime el recambio óseo
 - No incrementa la proporción de acontecimientos adversos respecto a placebo

Estudio de Fase III sobre el efecto de denosumab vs alendronato (ALN) en mujeres “naive” para tratamiento con bisfosfonatos:

Estudio DECIDE

Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. Alendronate

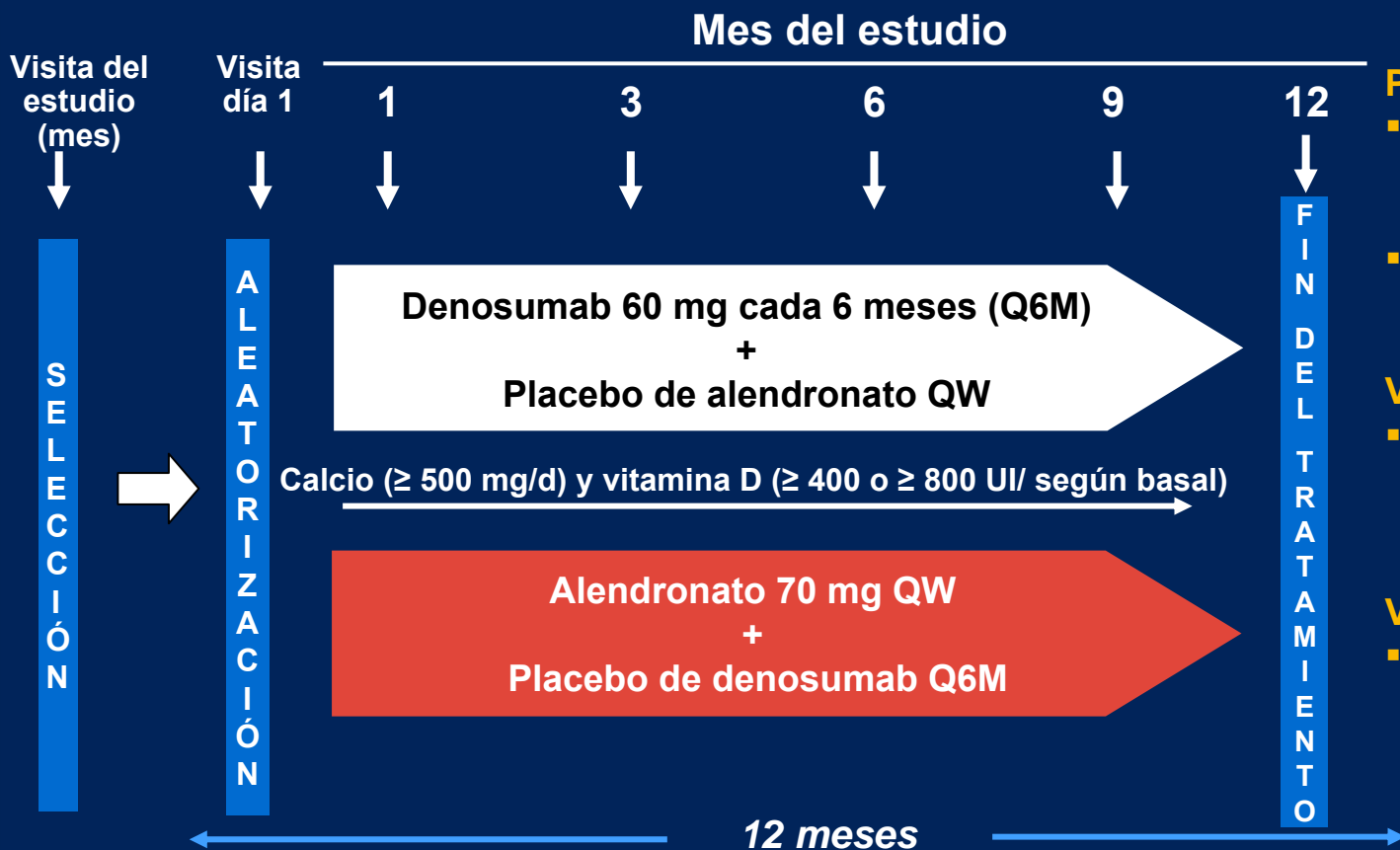
Estudio de Fase III sobre el efecto de denosumab vs alendronato, en mujeres previamente tratadas con alendronato.

Estudio STAND

Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab

Diseño del estudio

Fase III estudio DECIDE



Población del estudio

- Mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea
- Puntuación $T \leq -2,0$ en CL o cadera total

Variable principal

- Cambio porcentual en la DMO de cadera total en el mes 12

Variables secundarias

- Cambio en la DMO de la CL, el cuello femoral, el trocánter y el tercio distal del radio en el mes 12

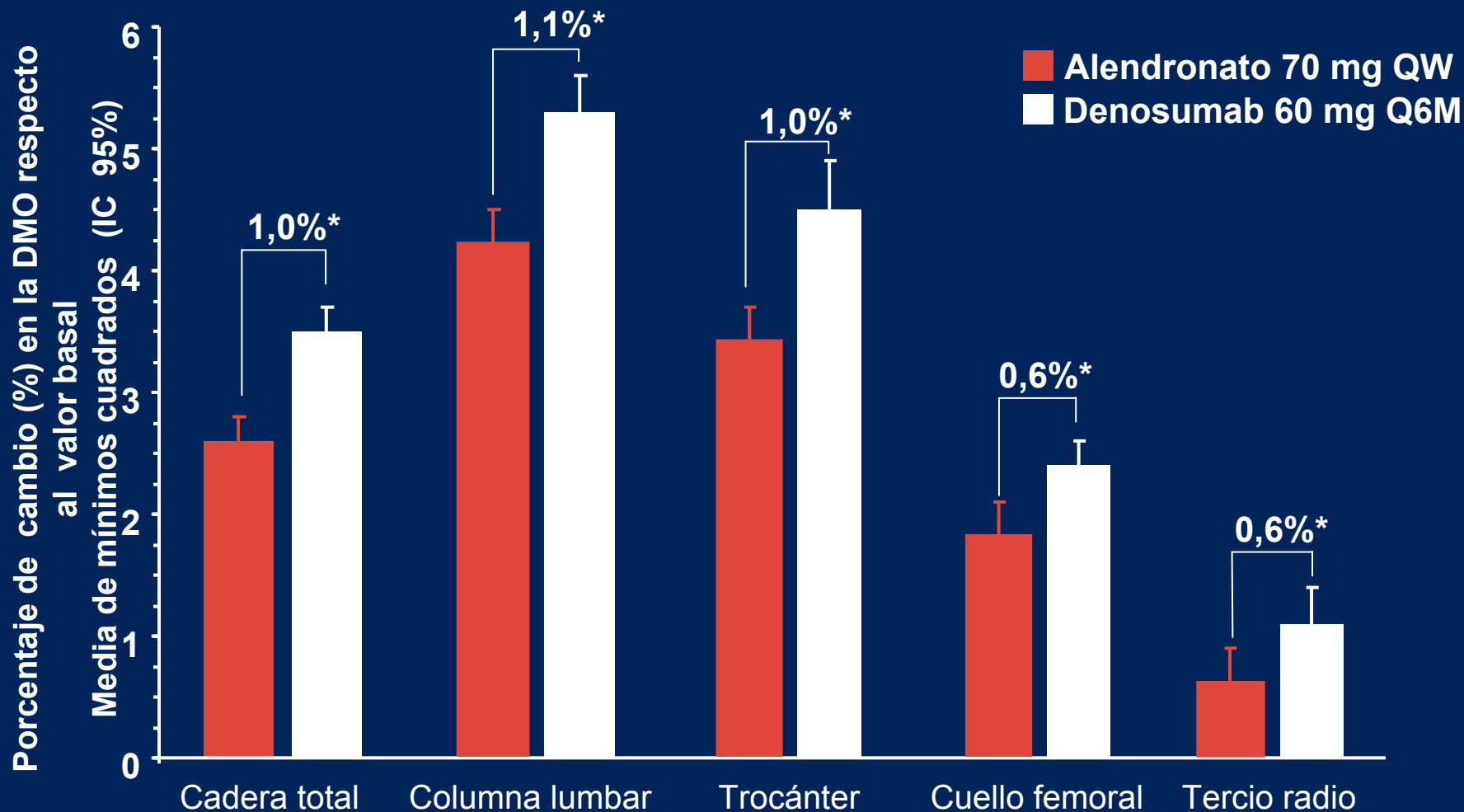
- Estudio multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento y controlado con tratamiento activo

CL = columna lumbar.

Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

DMO en las localizaciones del esqueleto evaluadas al mes 12

Fase III: estudio DECIDE



* $P \leq 0,0001$.

Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

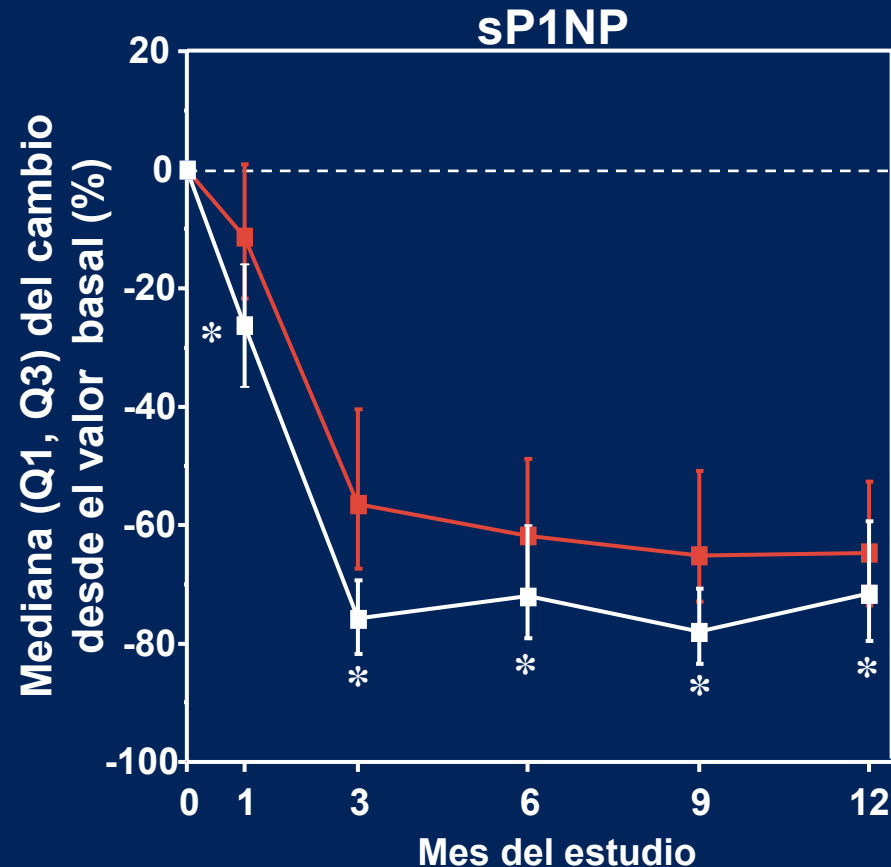
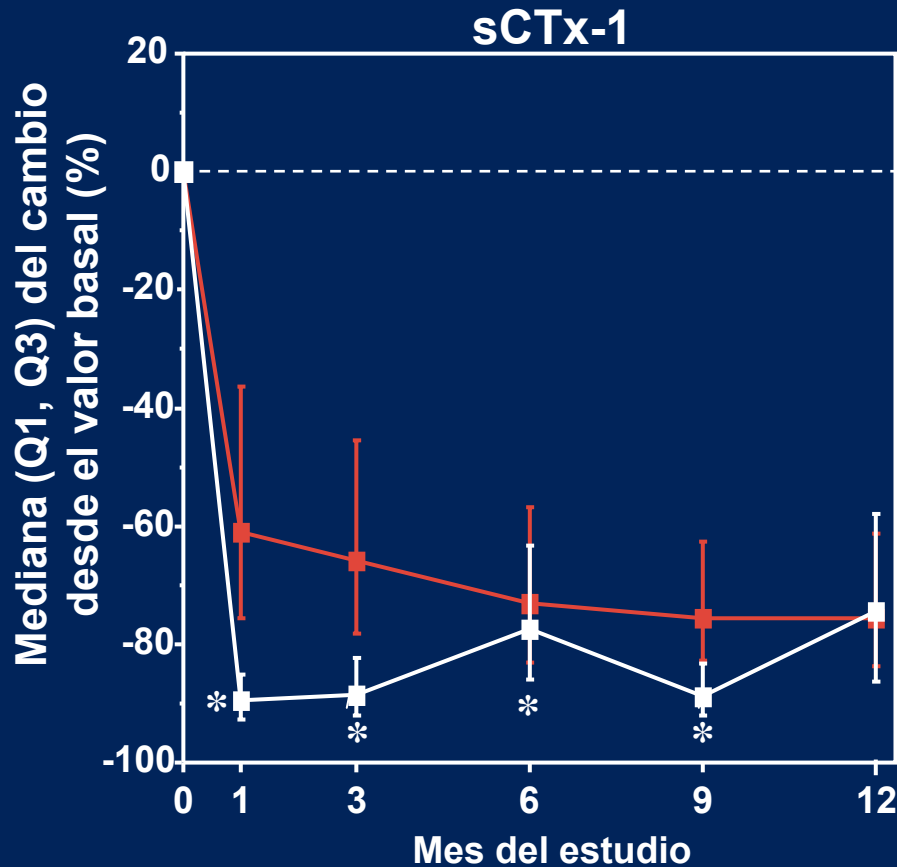
Brown JP, et al. Presented at: 35th Annual European Symposium on Calcified Tissues; May 24-28, 2008; Barcelona, Spain. Late breaking abstract LB2.

Efecto del tratamiento en los marcadores de recambio óseo

Fase III: estudio DECIDE

■ Alendronato 70 mg QW

■ Denosumab 60 mg Q6M

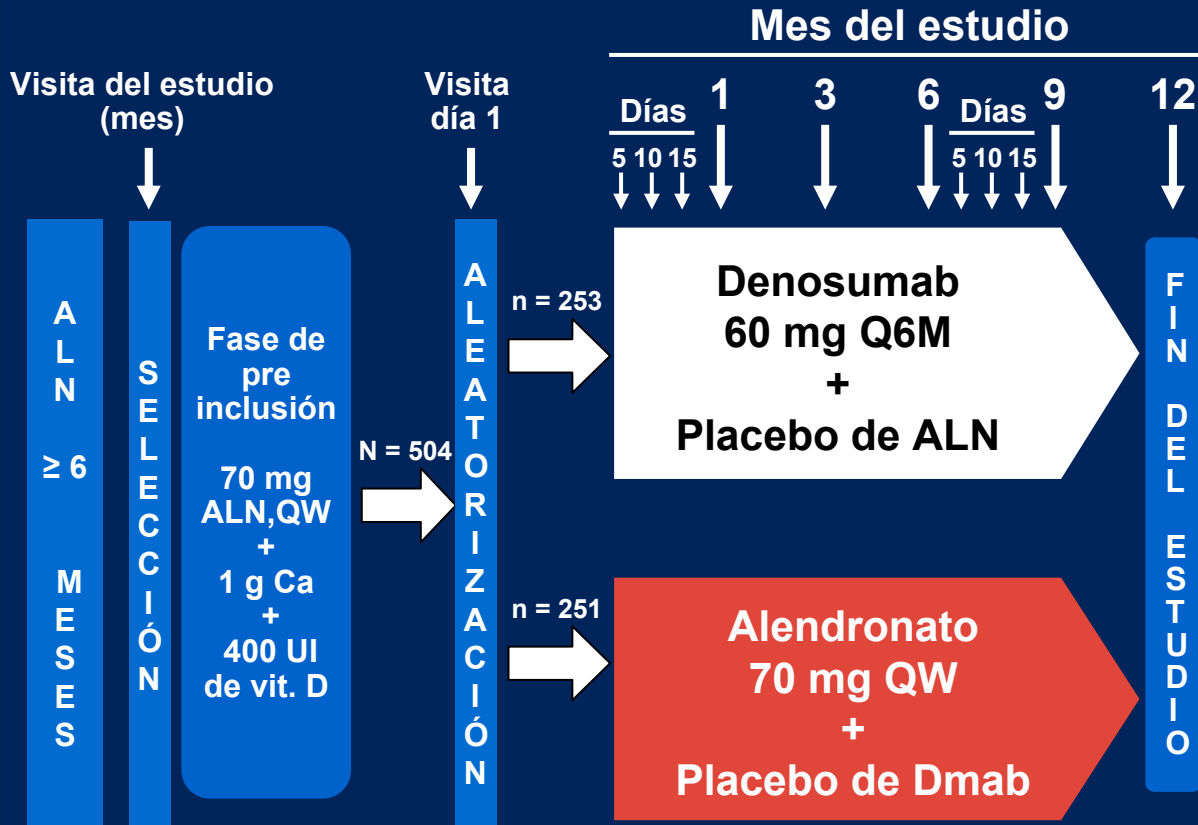


* $P \leq 0,0001$.

Adaptado de Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

Diseño del estudio STAND

Estudio Fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y enmascarado



Criterios de inclusión

- Mujeres posmenopáusicas ≥ 55 años, previamente tratadas con alendronato (ALN) 70 mg QW o equivalente durante > 6 meses
- T score $\leq -2,0$ y $\geq -4,0$ en la columna lumbar o la cadera total

Criterios de exclusión

- Enfermedad o trastorno que afecte el metabolismo óseo
- Nivel de vitamina D < 20 ng/mL (Se permitía administración de vit. D y la reselección)
- Uso de cualquier BP distinto a ALN en el año previo

Objetivo primario

Cambio en la DMO de la cadera total tras 12 meses de tratamiento

ALN = alendronato; QW = semanal; N = número de sujetos aleatorizados; n = subgrupo de pacientes; SC = subcutáneo;

Q6M = una vez cada 6 meses; PO = oral; BP IV= bisfosfonato intravenoso; DMO: densidad mineral ósea

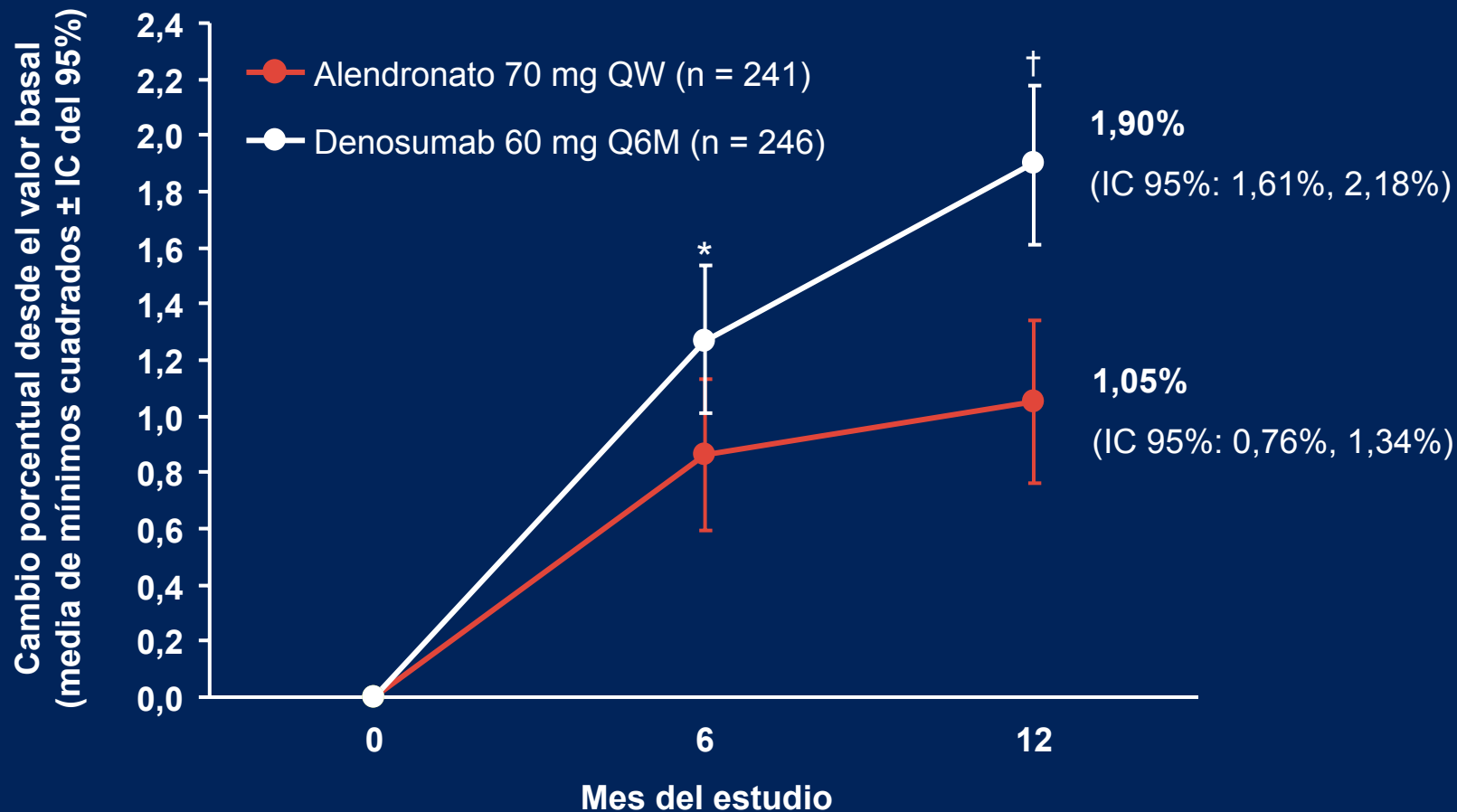
Kendler DL, et al. [Published online ahead of print July 13, 2009]. *J Bone Miner Res*.

doi:10.1359/JBMR.090716.

Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 and poster.

Efecto del tratamiento sobre la DMO de cadera total durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



* $P \leq 0,05$.

† $P < 0,01$.

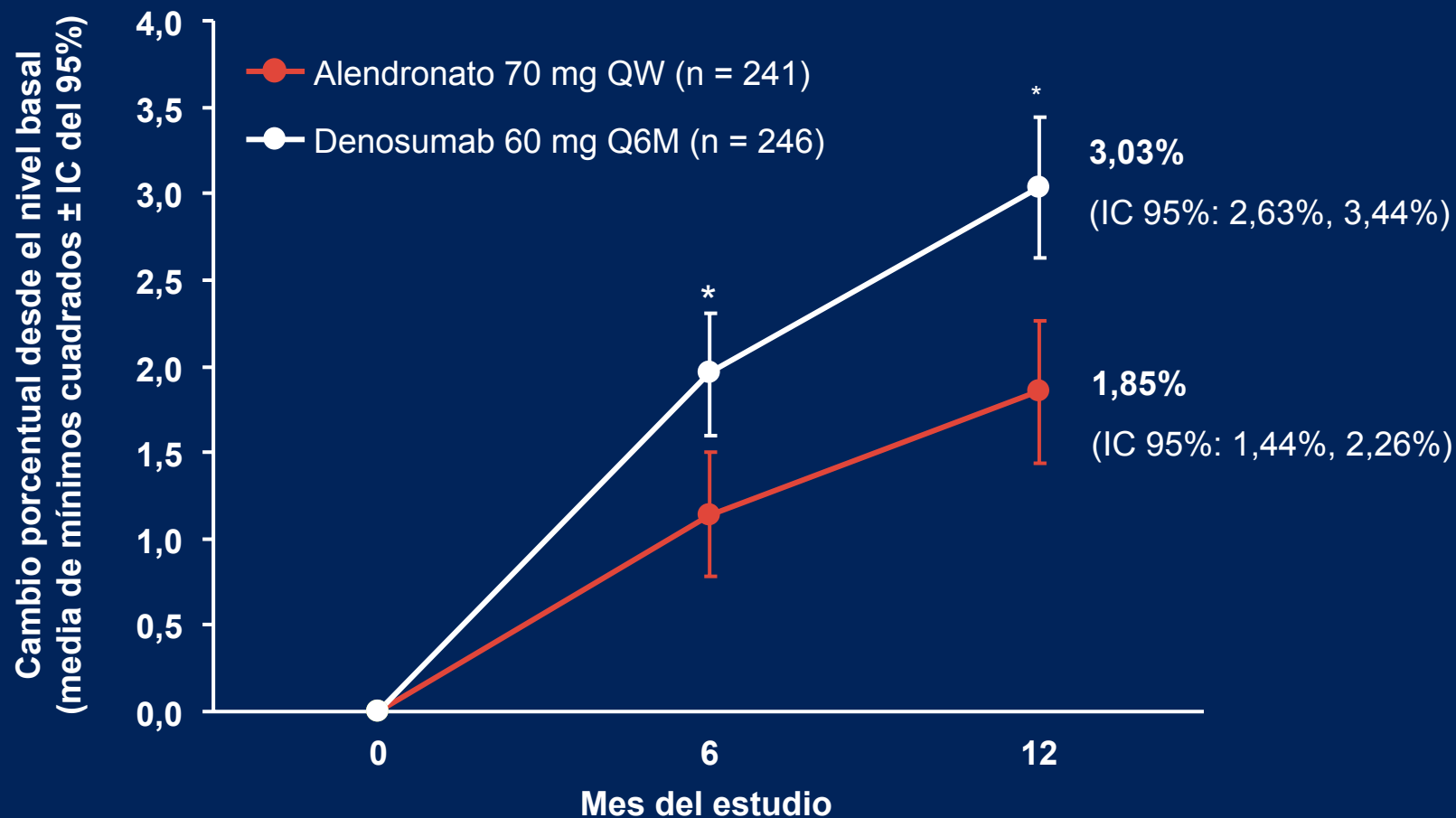
n = número de sujetos con una evaluación basal y ≥ 1 posbasal.

Adaptado de Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. doi:10.1359/JBMR.090716. (publicación on-line ahead of print, julio 2009)

Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

Efecto del tratamiento sobre la DMO de la columna lumbar durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



* $P \leq 0,01$.

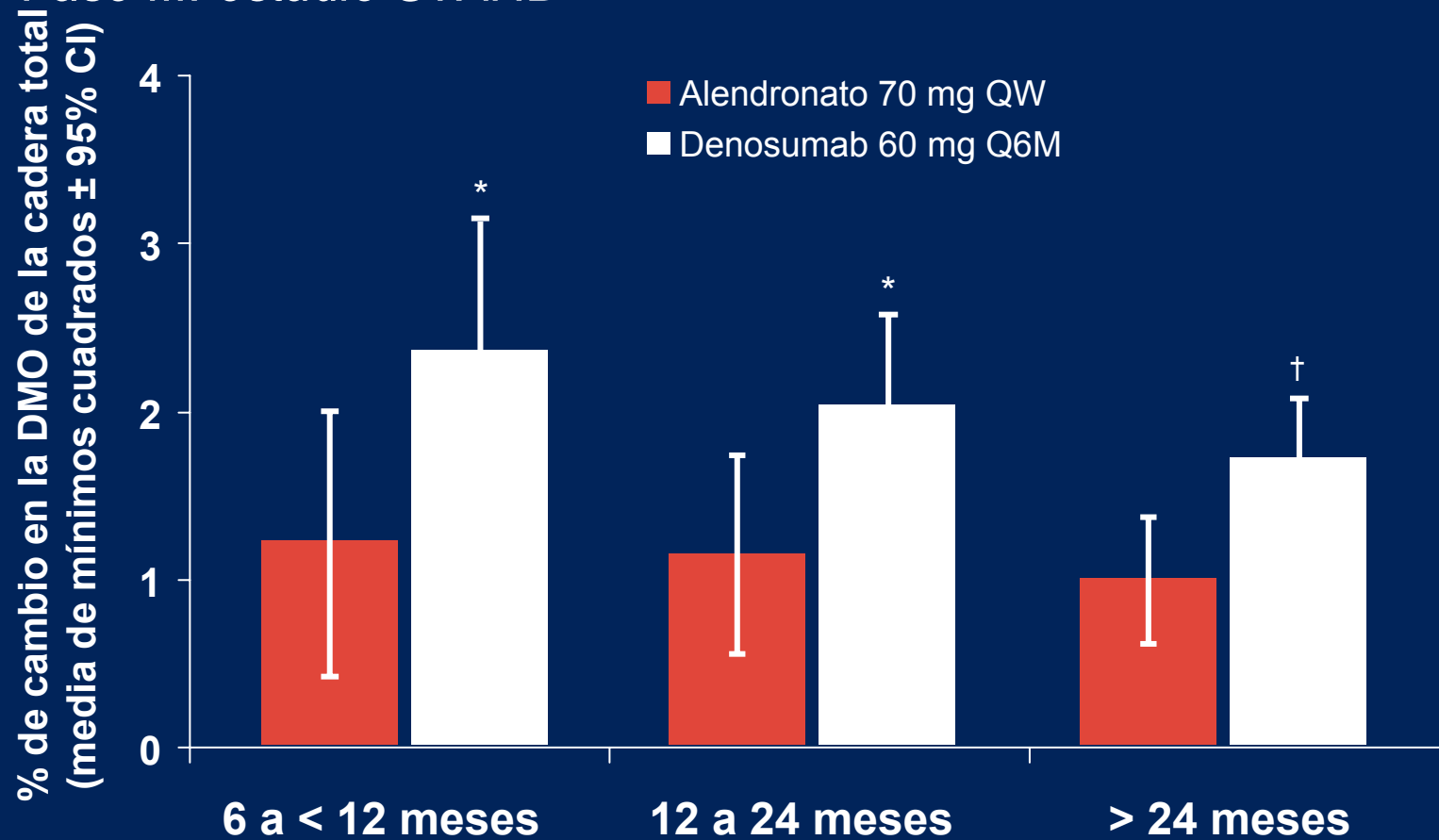
n = número de sujetos con una evaluación basal y ≥ 1 posbasal.

Adaptado de Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. doi:10.1359/JBMR.090716. (publicación on-line ahead of print, julio 2009)

Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

Efecto de la duración del tratamiento previo con alendronato en los cambios sobre la DMO de la cadera total

Fase III: estudio STAND



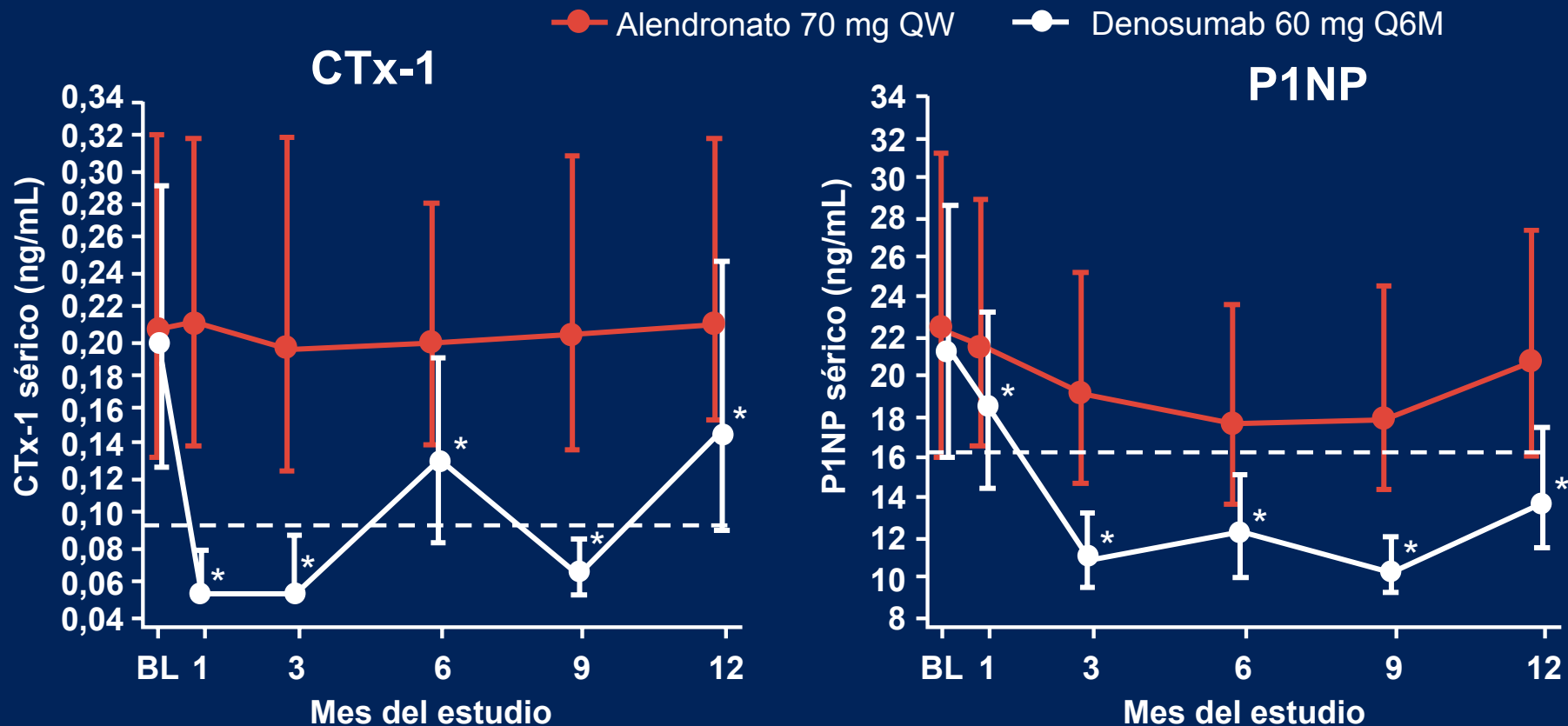
* $P < 0.05$

† $P < 0.01$

Adaptado de Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. doi:10.1359/JBMR.090716. (publicación on-line ahead of print, julio 2009)

Efecto del tratamiento sobre los marcadores bioquímicos de recambio óseo durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



*P < 0,0001.

La línea discontinua representa el límite inferior del intervalo de referencia premenopáusico.

Los valores son medianas. Las barras de error representan el intervalo intercuartil.

En el análisis no se imputaron los valores perdidos.

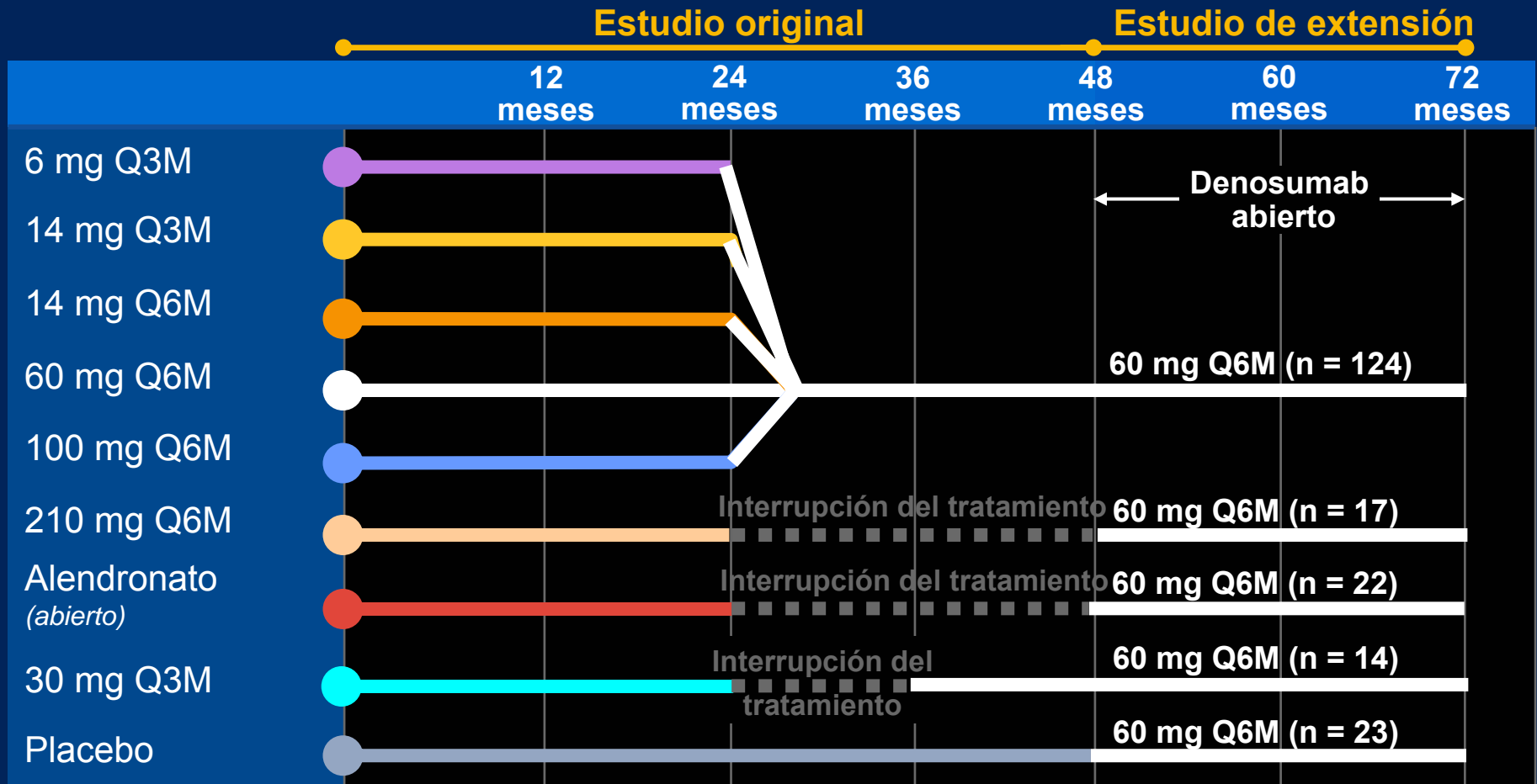
Adaptado de Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. doi:10.1359/JBMR.090716. (publicación on-line ahead of print, julio 2009)

Efecto de denosumab sobre la densidad mineral ósea y el recambio óseo:

datos a 6 años del estudio de fase II en mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea

Diseño del estudio: asignación de tratamiento durante 6 años

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión



DMO = densidad mineral ósea; Q3M = una vez cada 3 meses; Q6M = una vez cada 6 meses

Adaptado de Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

McClung MR, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.

Miller P, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Características basales en el estudio original y el de extensión

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión

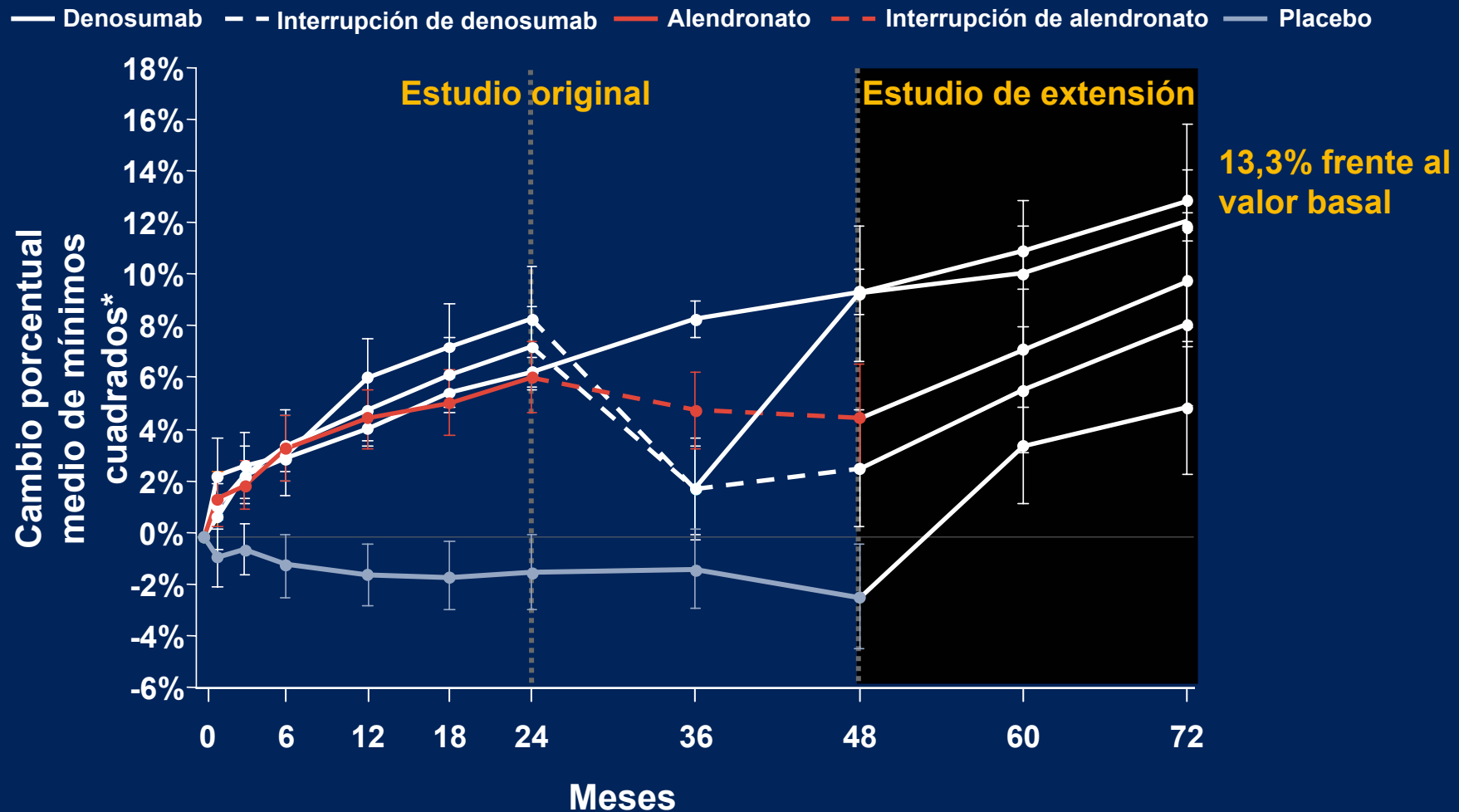
	Años 1-4 Estudio original		Años 5-6 Estudio de extensión
	Todos los sujetos (n = 412)	Denosumab (n = 319)	Denosumab (n = 200)
Media de edad, años (DE)	62,5 (8,1)	62,3 (8,0)	66,1 (7,7)
Media de años desde la menopausia (DE)	16,2 (9,9)	16,5 (9,8)	19,3 (9,1)
Puntuación T media de la DMO de la columna lumbar (DE)	-2,14 (0,78)	-2,14 (0,77)	-1,55 (0,96)
Puntuación T media de la DMO de la cadera total (DE)	-1,44 (0,71)	-1,42 (0,69)	-1,21 (0,73)
Sujetos que finalizaron el estudio, n (%)	262 (64)	203 (64)	178 (89)

DE = desviación estándar

Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Efecto tras 6 años de tratamiento con denosumab sobre la DMO de la columna lumbar

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión

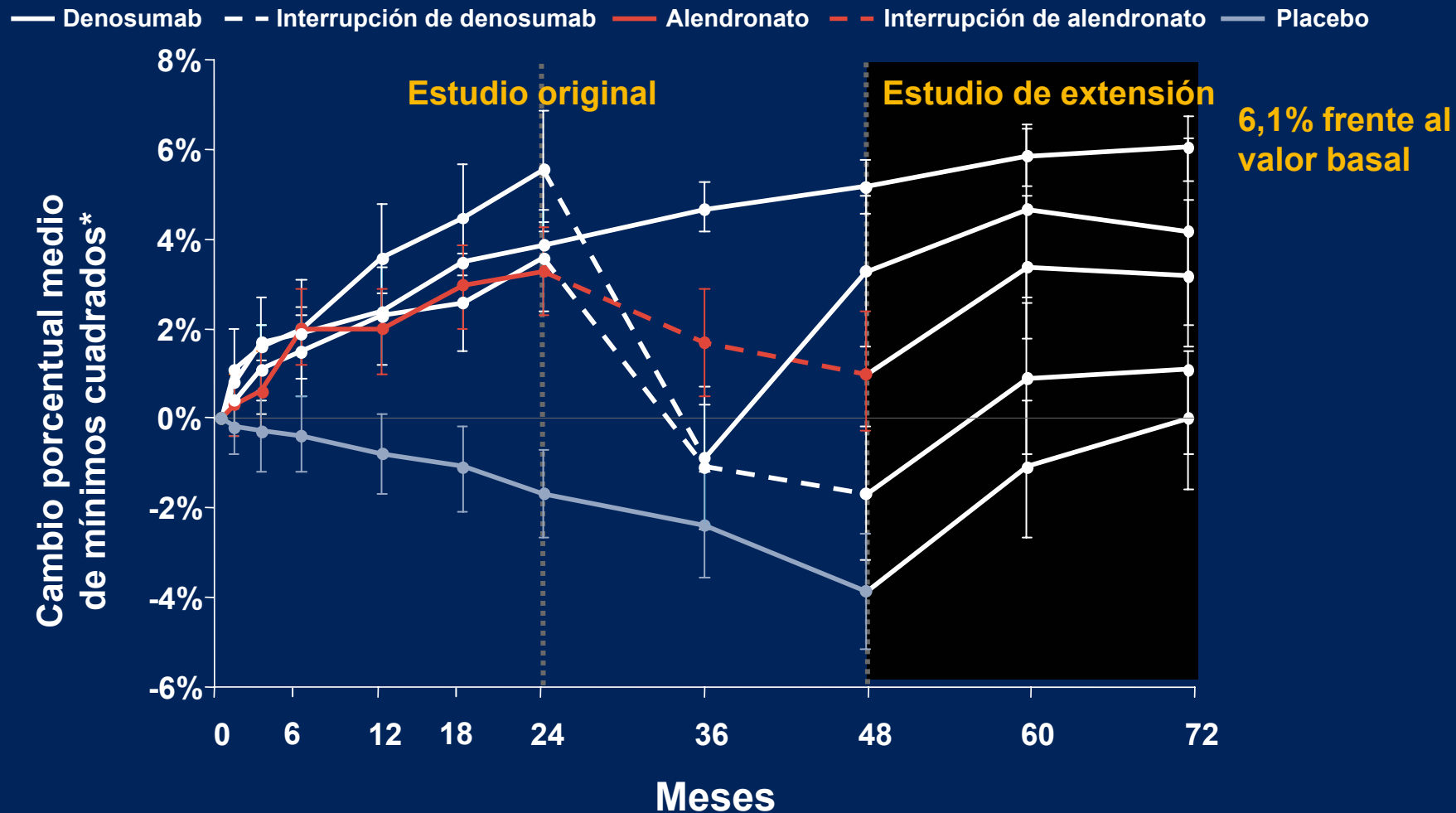


*Las barras de error fueron los intervalos de confianza del 95%.

Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Efecto tras 6 años de tratamiento con denosumab sobre la DMO de la cadera total

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión

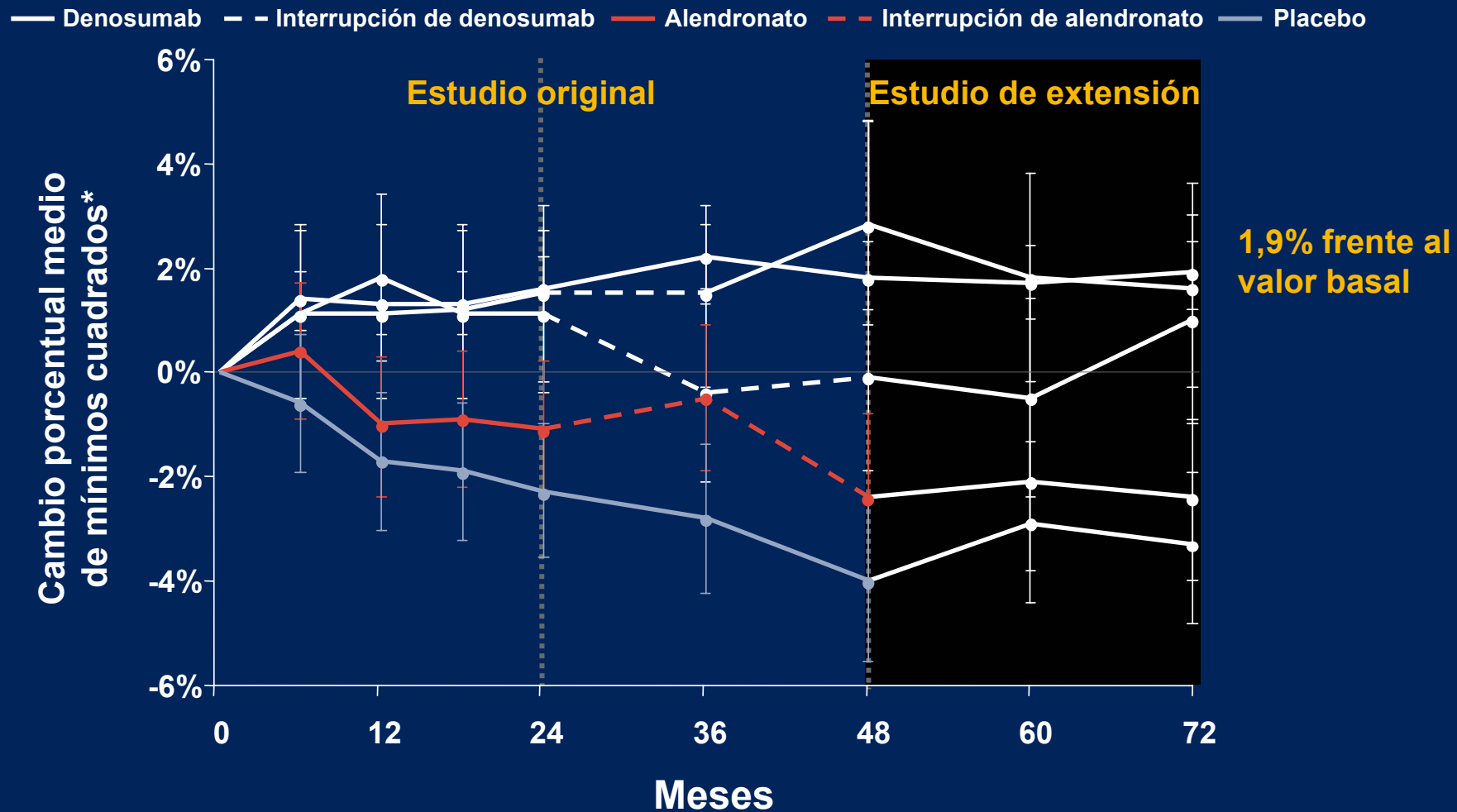


*Las barras de error fueron los intervalos de confianza del 95%.

Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Efecto tras 6 años de tratamiento con denosumab sobre la DMO de tercio del radio

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión

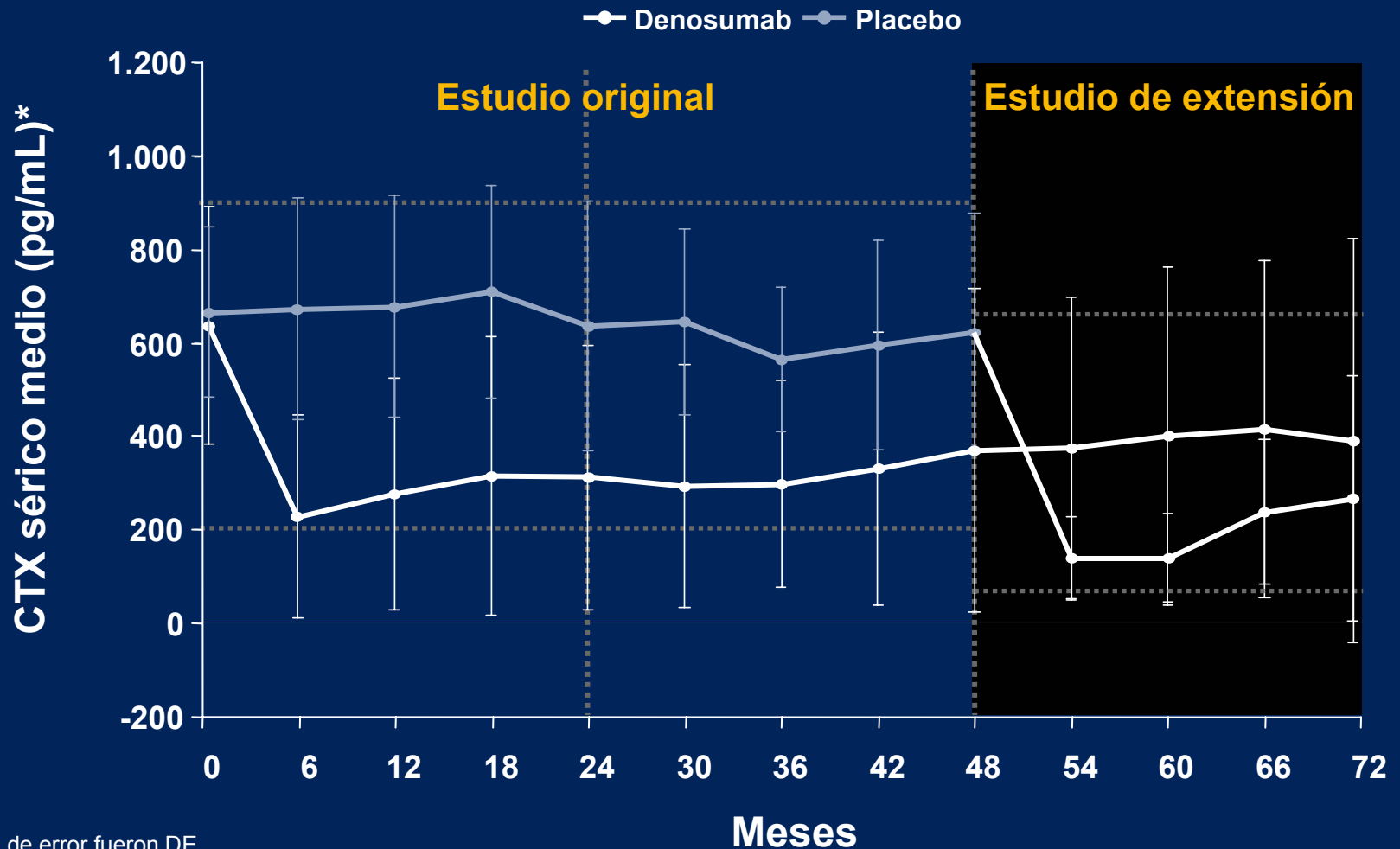


*Las barras de error fueron los intervalos de confianza del 95%.

Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Efecto tras 6 años de tratamiento continuo con denosumab sobre los niveles de CTX sérico

Fase III: mujeres con baja DMO – estudio de extensión



*Las barras de error fueron DE

CTX = telopéptido C

Miller P, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 17, 2009. Abstract A09001486 and oral presentation.

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Cualquier acontecimiento adverso	3.607 (93,1)	3.605 (92,8)	0,91
Acontecimientos adversos graves	972 (25,1)	1.004 (25,8)	0,61
Muertes	90 (2,3)	70 (1,8)	0,08
Acontecimientos adversos causantes de la interrupción del estudio	81 (2,1)	93 (2,4)	0,39
Acontecimientos adversos causantes de la retirada del fármaco	202 (5,2)	192 (4,9)	0,55

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses (continuación)

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)
Acontecimientos adversos		
Infección	2.108 (54,4)	2.055 (52,9)
Proceso tumoral	166 (4,3)	187 (4,8)
Reacción en el lugar de inyección	26 (0,7)	33 (0,8)
Hipocalcemia sintomática	3 (0,1)	0 (0)
Recuperación tardía de la fractura	4 (0,1)	2 (0,05)
Fractura atípica diáfisis femoral	3 (0,1)	0 (0)
Fractura de húmero no consolidada	1 (0,03)	0 (0)
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)
Acontecimientos adversos con una incidencia $\geq 2\%$ y $P \leq 0.05$		
Eczema	65 (1,7)	118 (3,0)
Caídas*	219 (5,7)	175 (4,5)
Flatulencias	53 (1,4)	84 (2,2)

*Se excluyen caídas sucedidas el mismo día de la fractura

Adaptado de: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses (continuación)

Fase III: estudio FREEDOM

	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Acontecimientos adversos graves			
Proceso tumoral	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infección	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Eventos cardiovasculares	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Infarto	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Enfermedad cardíaca coronaria	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Enfermedad vascular periférica	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Fibrilación atrial	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Acontecimientos adversos graves con una incidencia $\geq 0.1\%$ y $P \leq 0.01$			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Conmoción	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004