¿ QUE APORTA DENOSUMAB AL MANEJO DE LA PACIENTE OSTEOPOROTICA ?

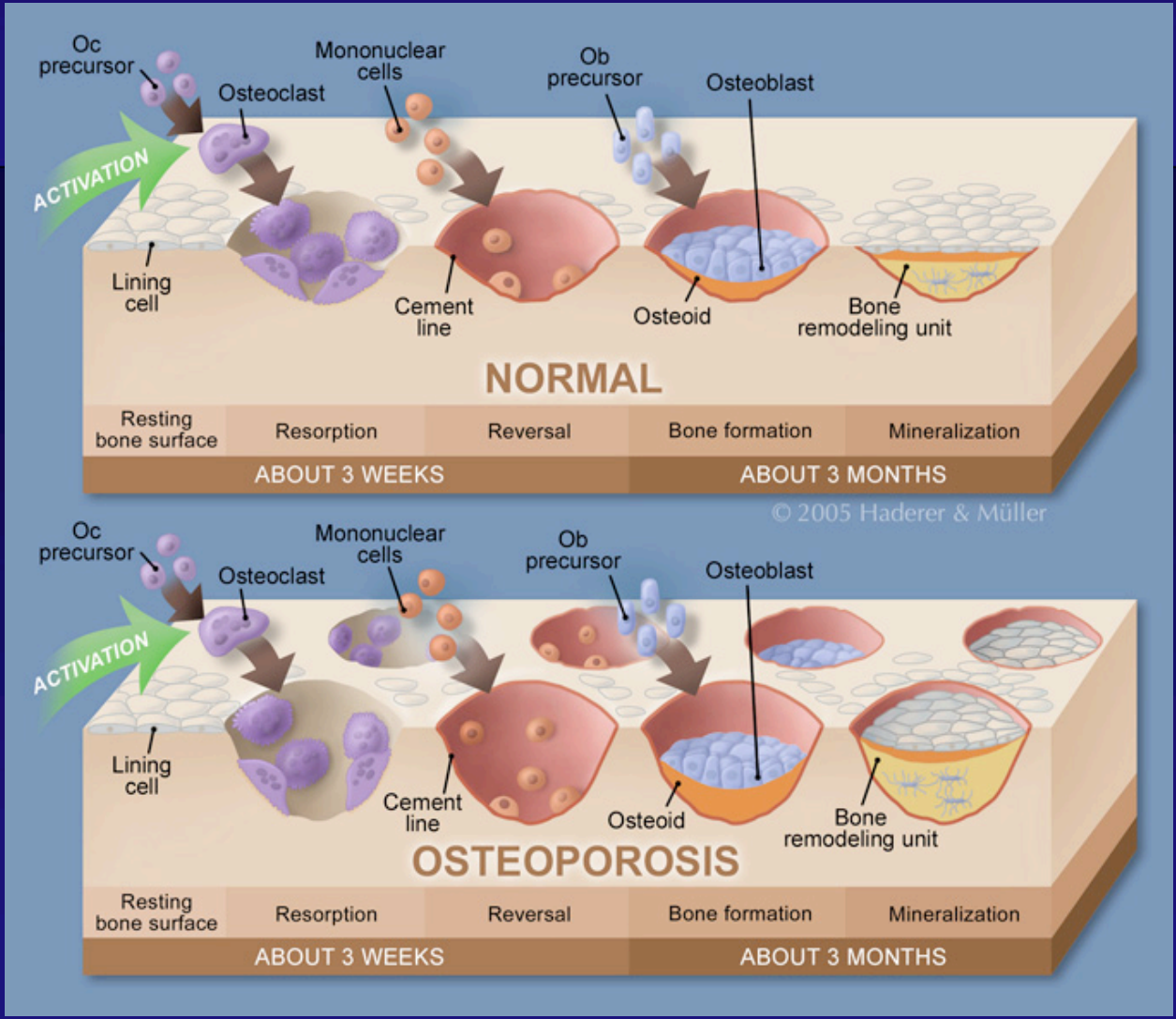
XIII Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer, SAMEM 13

Dr. Guillermo Martínez

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario 12 de Octubre

En la osteoporosis postmenopaúsica el remodelado óseo está aumentado



La vía RANKL/RANK/OPG participa en la regulación del remodelado óseo[1,2]

El ligando del RANK es un mediador fundamental para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos

El aumento del ligando del RANK en las mujeres posmenopáusicas provoca una resorción ósea excesiva

1. Boyle WJ *et al*. *Nature* 2003;423:337–342. **2.** Eghbali-Fatourechi G *et al*. *J Clin Invest* 2003;111:1221–1230.

Anticuerpos monoclonales anti-RANK-L: un nuevo mecanismo inhibidor de la resorción ósea

Ensayos clínicos con denosumab (Prolia®)

PROLIA® SE HA ESTUDIADO EN TRES GRANDES ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE III[2-4]			
	FREEDOM[2] (n = 7.868)	**DECIDE[3] (n = 1.189)**	**STAND[4] (n = 504)**
Descripción del ensayo	Prolia® *vs*. placebo[2]	Prolia® *vs*. alendronato[3]	Cambio de alendronato a Prolia® *vs*. continuación con alendronato[4]
Objetivo primario	Incidencia de nuevas fracturas vertebrales, tiempo hasta la primera fractura de cadera y no vertebral a los 36 meses[2]	Cambio porcentual respecto al valor basal de la DMO en todas las localizaciones evaluadas en el mes 12[3]	Cambio porcentual respecto al valor basal de la DMO en todas las localizaciones evaluadas en el mes 12[4]
Resultados	Reducción relativa del riesgo de fractura: 68% en la fractura vertebral; 40% en la fractura de cadera; 20% en la fractura no vertebral[2]	Aumentos de la DMO significativamente mayores frente a alendronato en todas las localizaciones medidas[3]	Aumentos de la DMO significativamente superiores en comparación con alendronato en la cadera total, la columna lumbar y el tercio distal del radio en las pacientes que cambiaron a Prolia® [4]

1. Ficha técnica de Prolia® (denosumab), Laboratorios Amgen. 2. Cummings SR *et al. N Engl J Med* 2009;361:756-765. 3. Brown JP *et al. J Bone Min Res* 2009;24:153–161. 4. Kendler DL *et al. J Bone Miner Res* 2010;25: 72–81. 5. Miller P *et al. Bone* 2008;43:222–229. 6. Bone HG *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149–2157.

Denosumab (Ac anti-RANKL): Efecto sobre las fracturas osteoporóticas

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

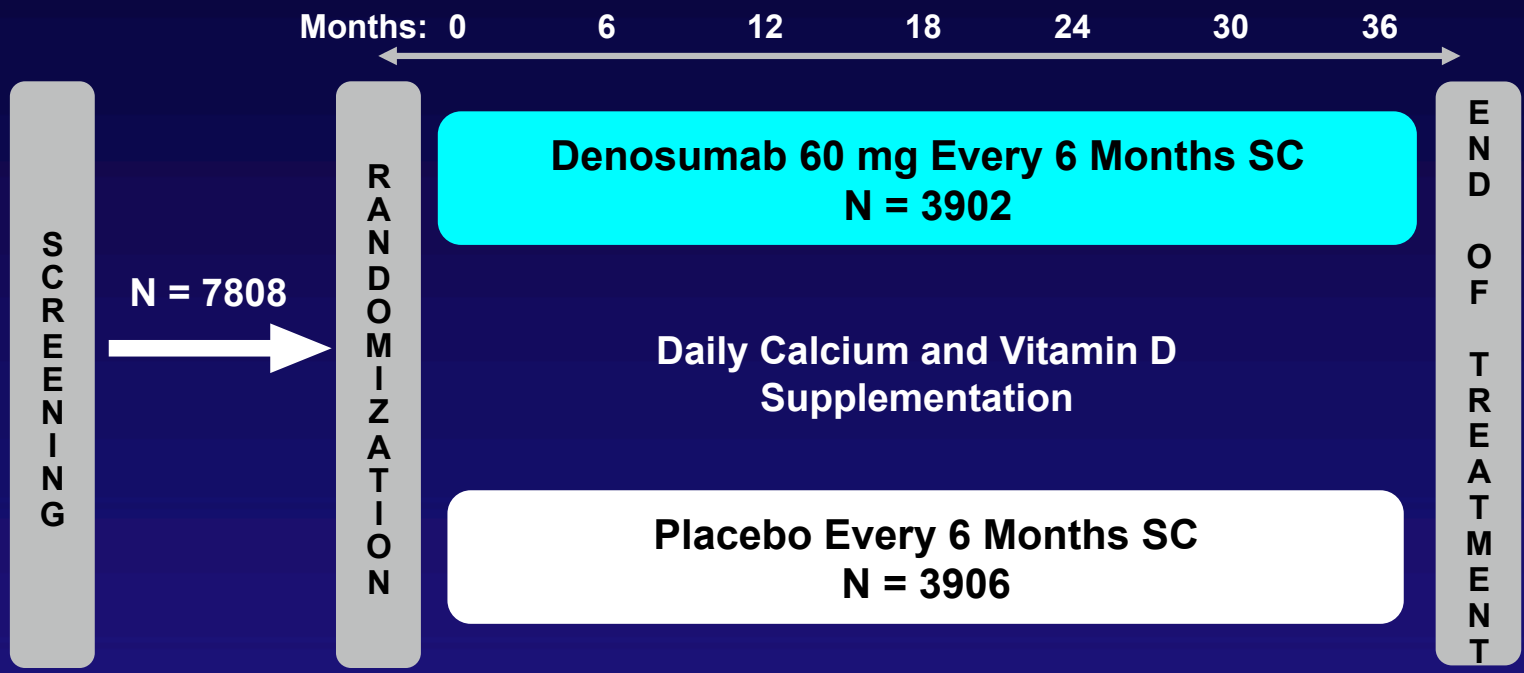
Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

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*

Cummings, NEJM 2009

FREEDOM Study Design

International, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study



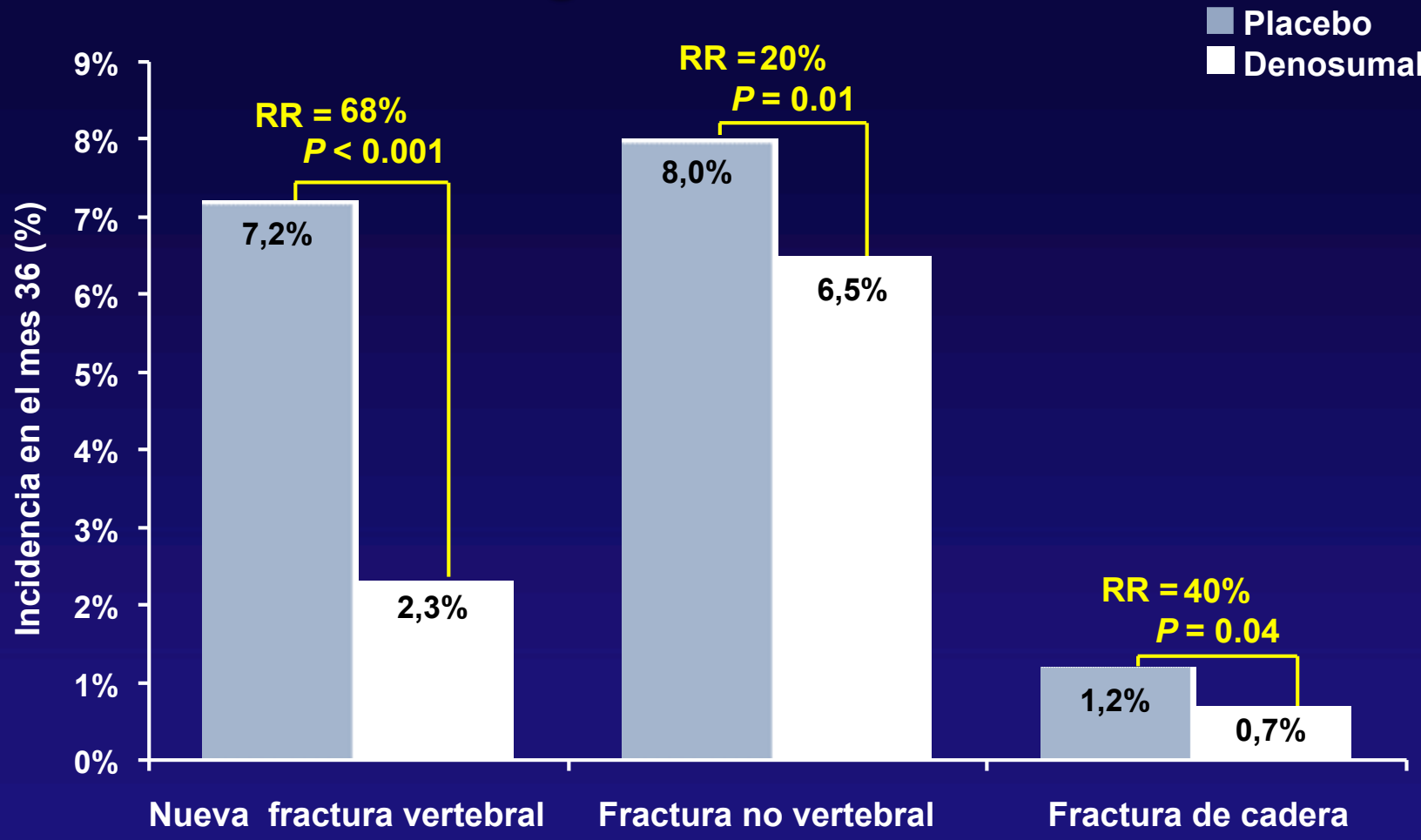
Key Study Entry Criteria

- Postmenopausal women aged 60 to 90 years
- T-score < –2.5 at the lumbar spine or total hip and ≥ –4.0 at both sites
- No severe or > 2 moderate vertebral fractures

Menu

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756–765.

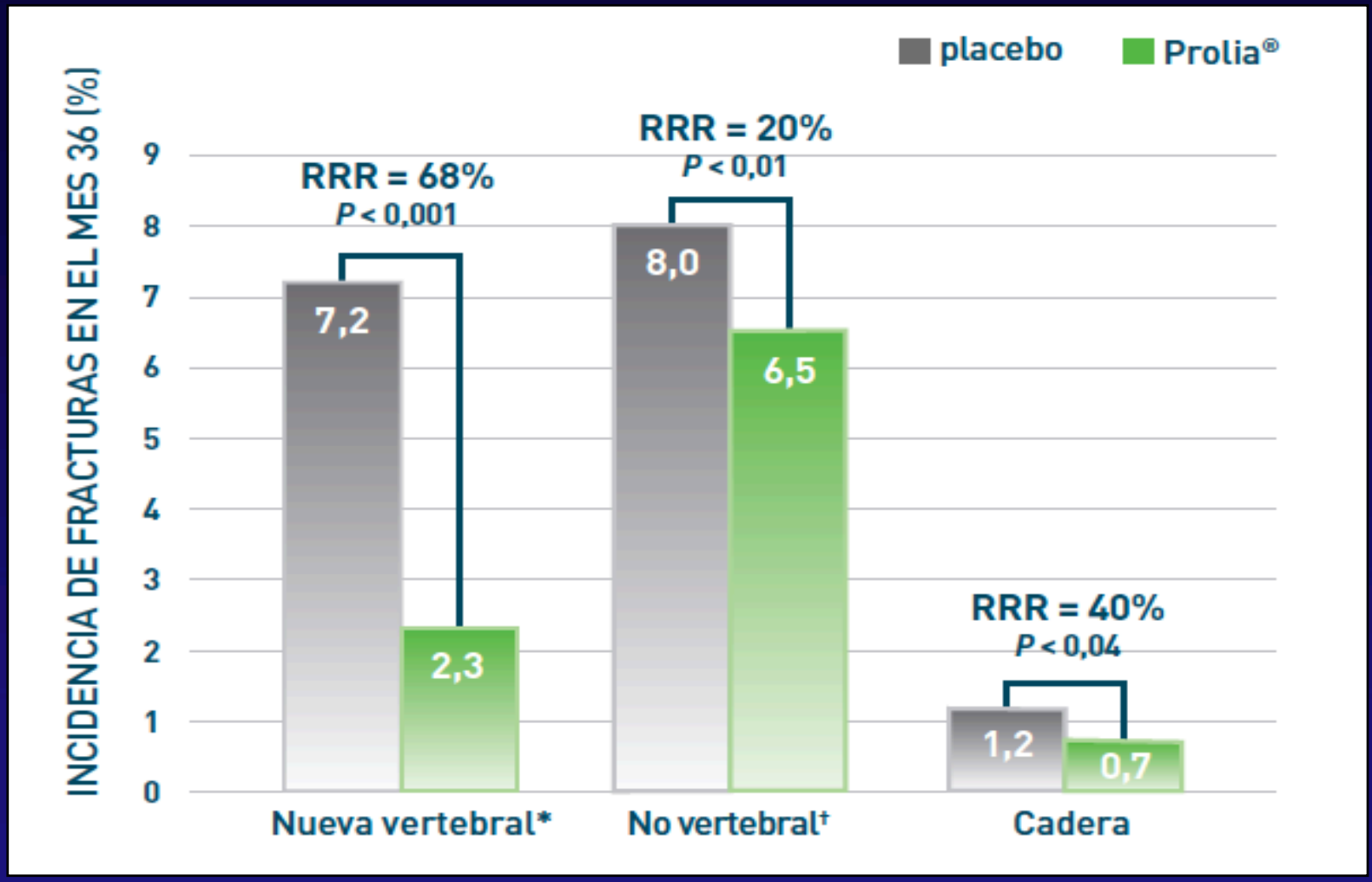
FREEDOM :
Reducción del riesgo de fracturas a 36 meses



RR = reducción del riesgo

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

FREEDOM :
Reducción del riesgo de fracturas a 36 meses



RRR = reducción del riesgo relativo

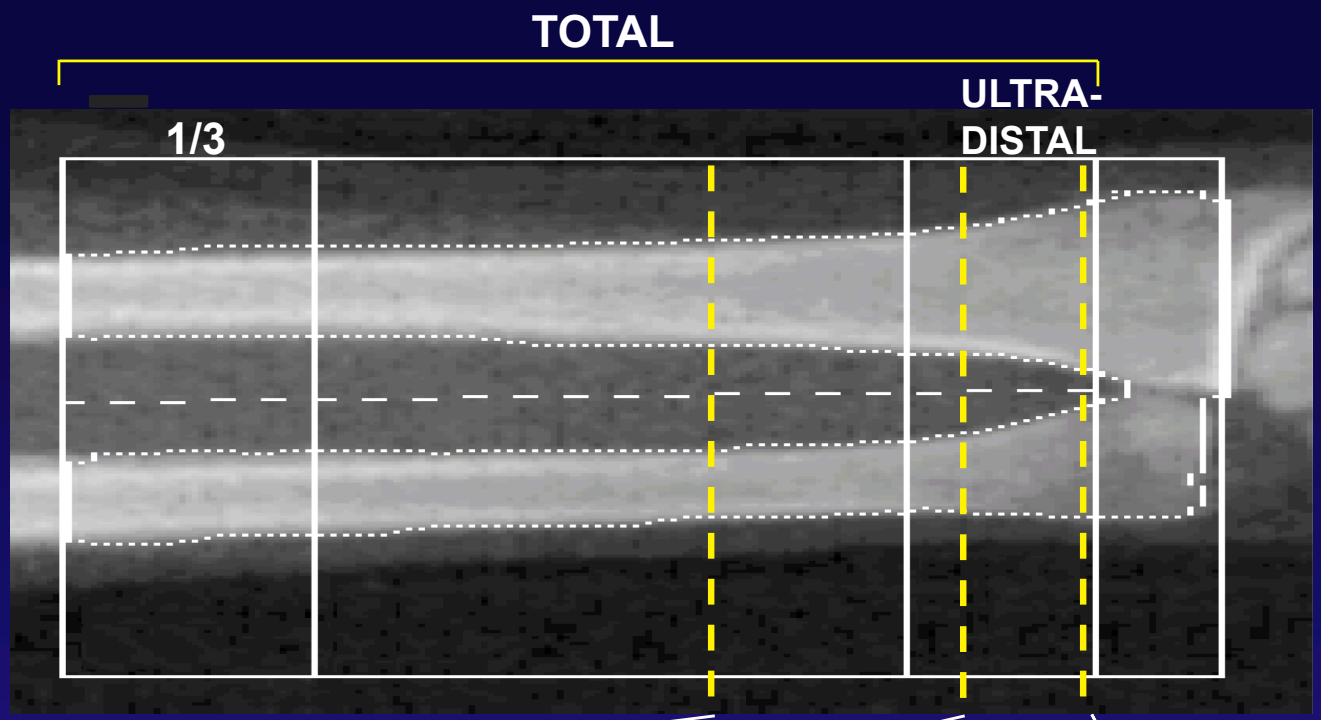
Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65

Eficacia de Denosumab

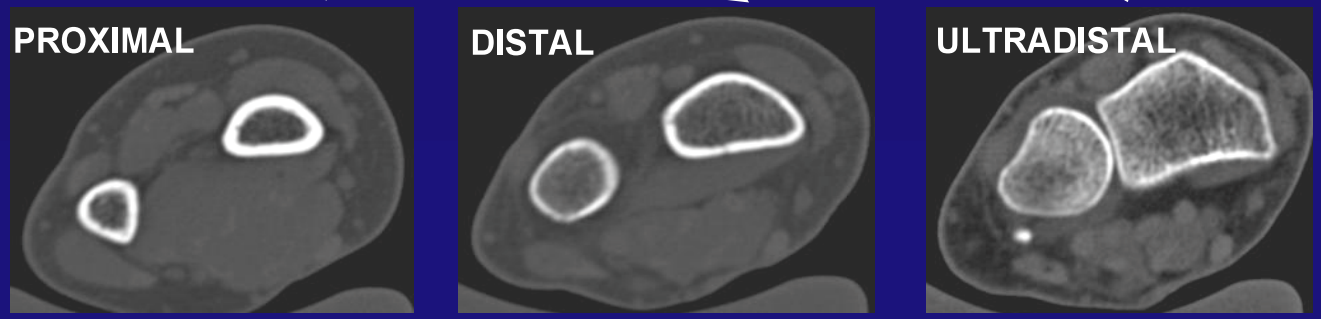
- Respecto a Fracturas:
- No existen estudios comparativos directos (“head-to head”)
- Fr. Vertebrales:
  - Mayor que alendronato (estándar de tratamiento)
  - Muy similar a zoledronato IV o teriparatide sc (PTH).
- Fr. No vertebrales:
  - Similar a ALN, RIS, ZOL

Radius DXA and QCT Regions of Interest (ROI)

DXA Image



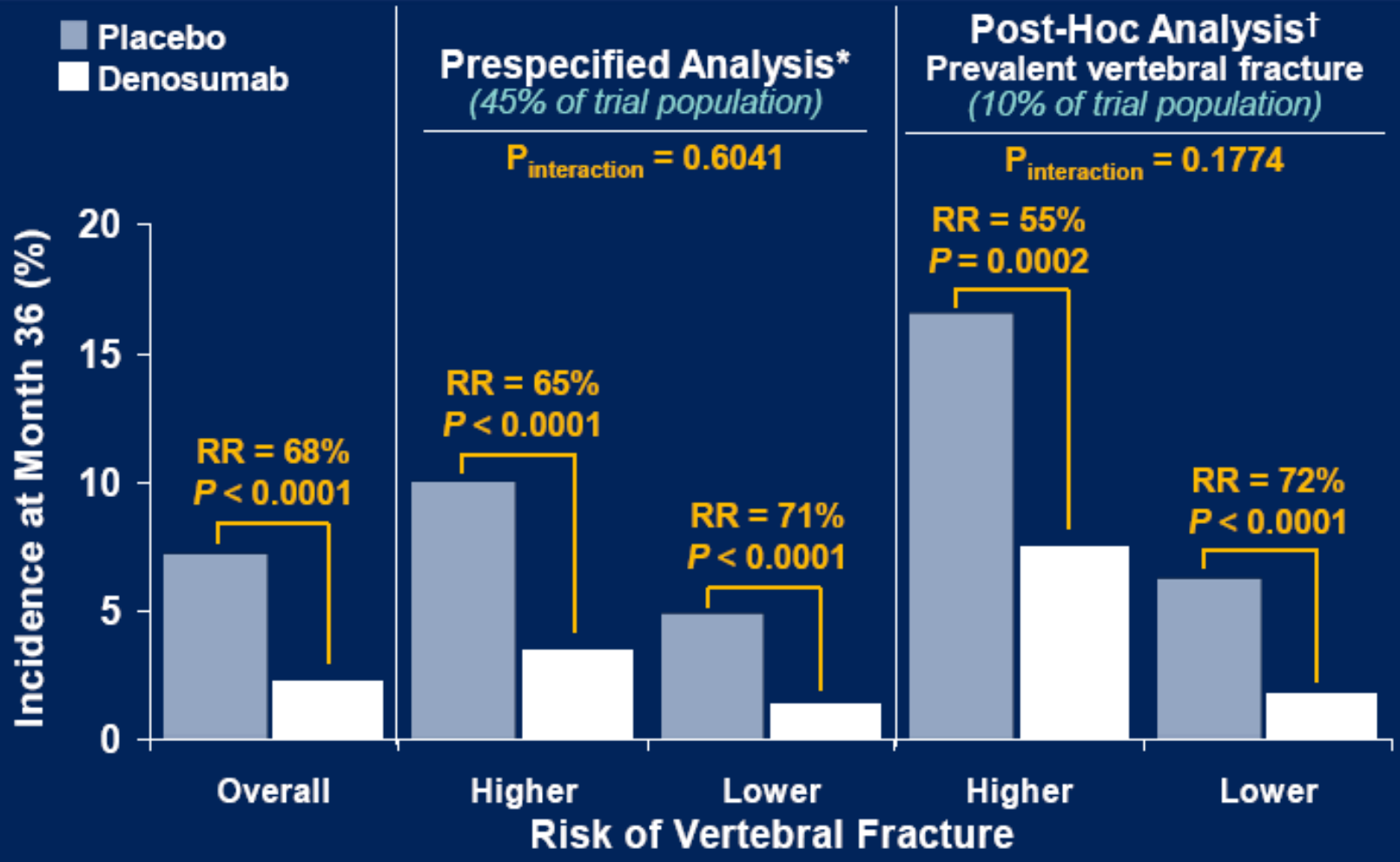
QCT Image



Genant HK, et al. *Bone.* 2010;47:131−139.

The Effect of Denosumab on New Vertebral Fractures in Higher Risk Populations

Phase 3: The FREEDOM Trial – Higher Risk Sub-analysis

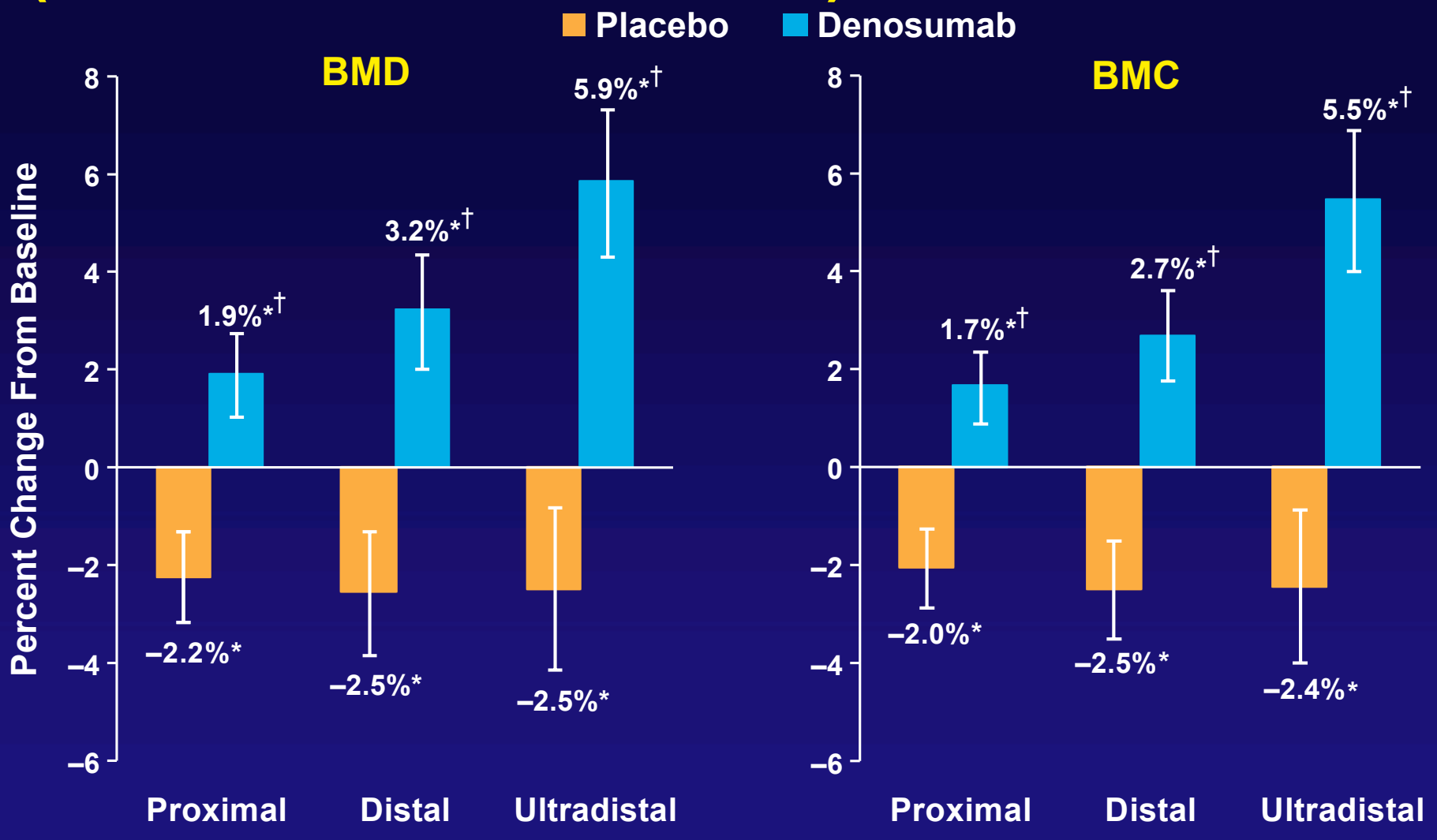


*In a subset of higher risk patients with ≥ 2 of the following: (a) age > 70 years, (b) baseline BMD T-score ≤ –3.0 at lumbar spine, total hip, or femoral neck, (c) prevalent vertebral fracture at baseline

†In a subset of higher risk patients with ≥ 2 prevalent vertebral fractures and/or ≥ 1 prevalent vertebral fracture with moderate or severe deformity

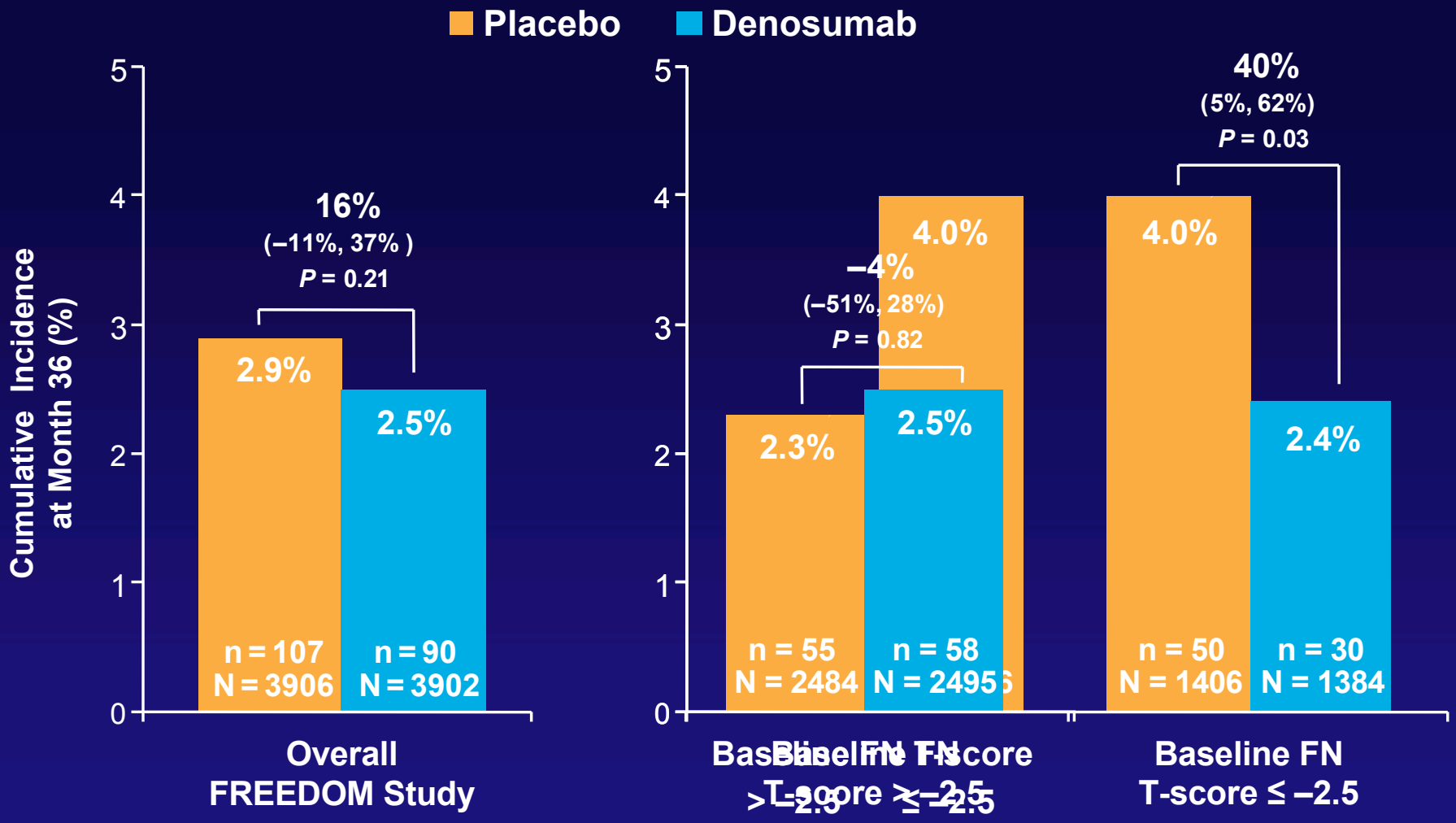
Boonen S, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24(Suppl 1). http://www.asbmr.org. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001311 and oral presentation.

Porcentaje de cambio en la BMD volumétrica y BMC del Radio mes 36 (subestudio QCT n= 182)



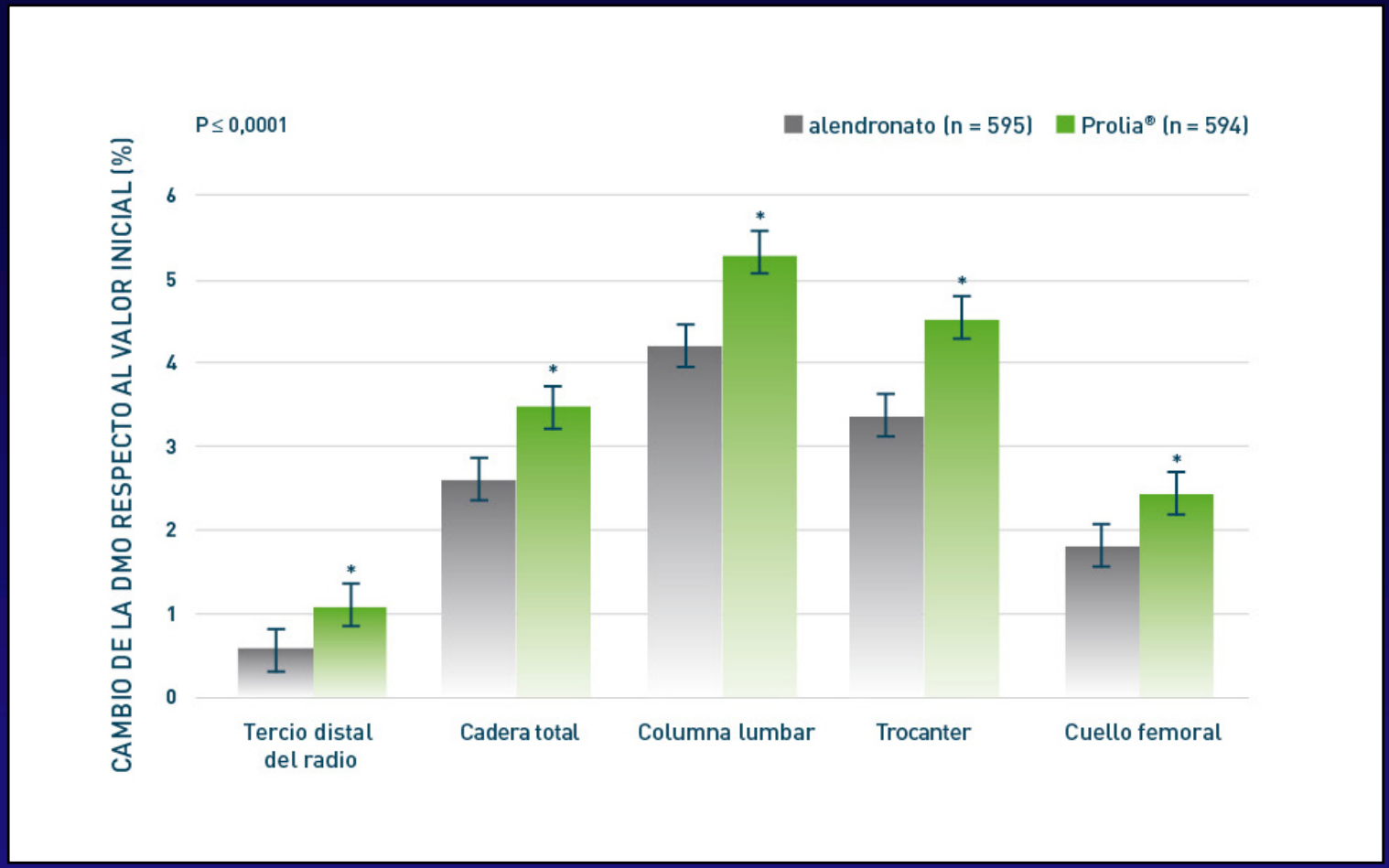
Values are LS mean and 95% CIs.
*$P < 0.05$ compared with baseline; †$P < 0.05$ compared with placebo.

FREEDOM Study :
Fracturas de muñeca a los 36 meses



Values above the bars are relative risk reduction (95% CIs).
Treatment-by-risk subgroup interaction *P* = 0.0604.
n = Number of subjects with ≥ 1 wrist fracture; N = Number of randomized subjects; FN = femoral neck.

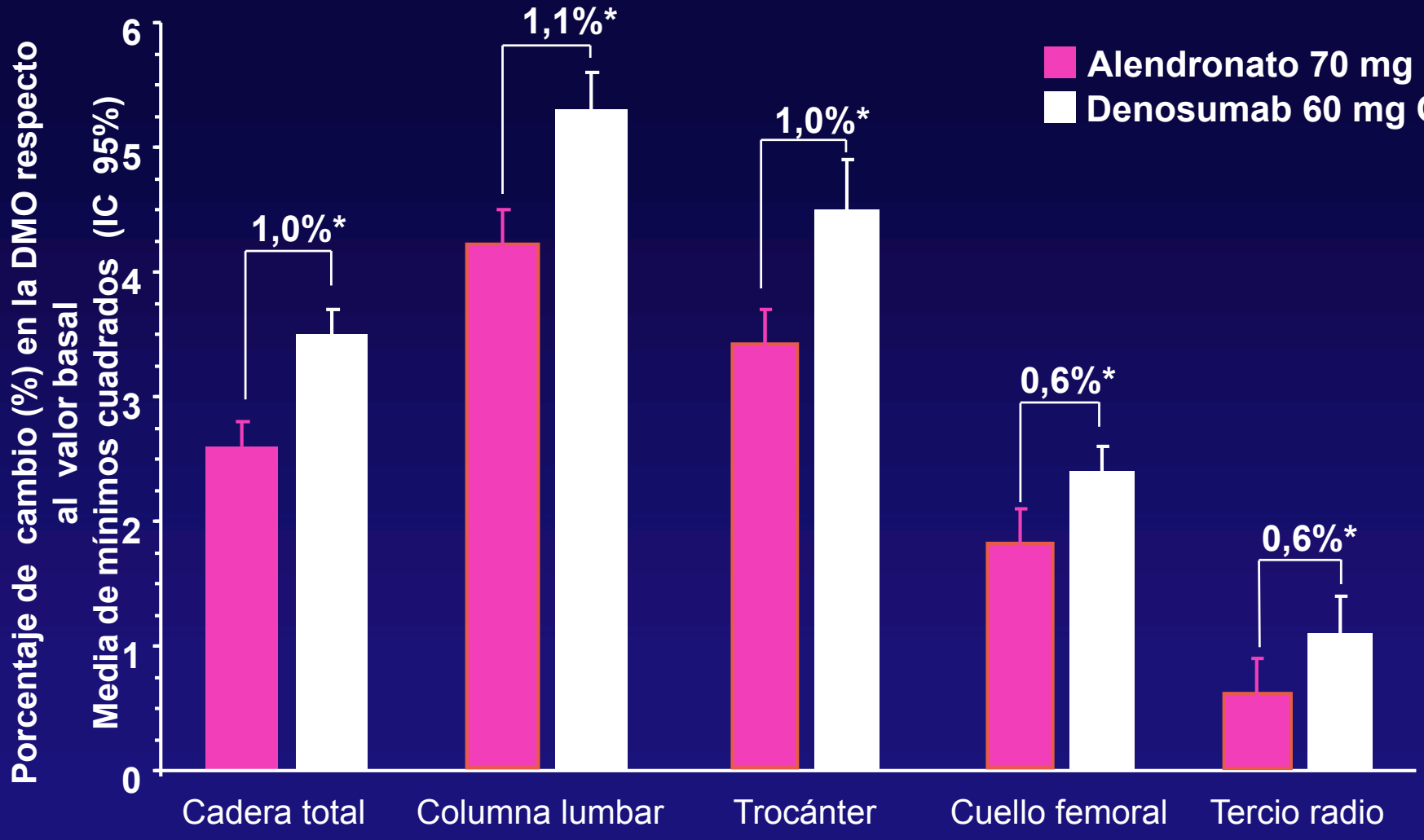
Estudio DECIDE: Comparación Denosumab vs Alendronato sobre DMO



**P* ≤ 0,0001.

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

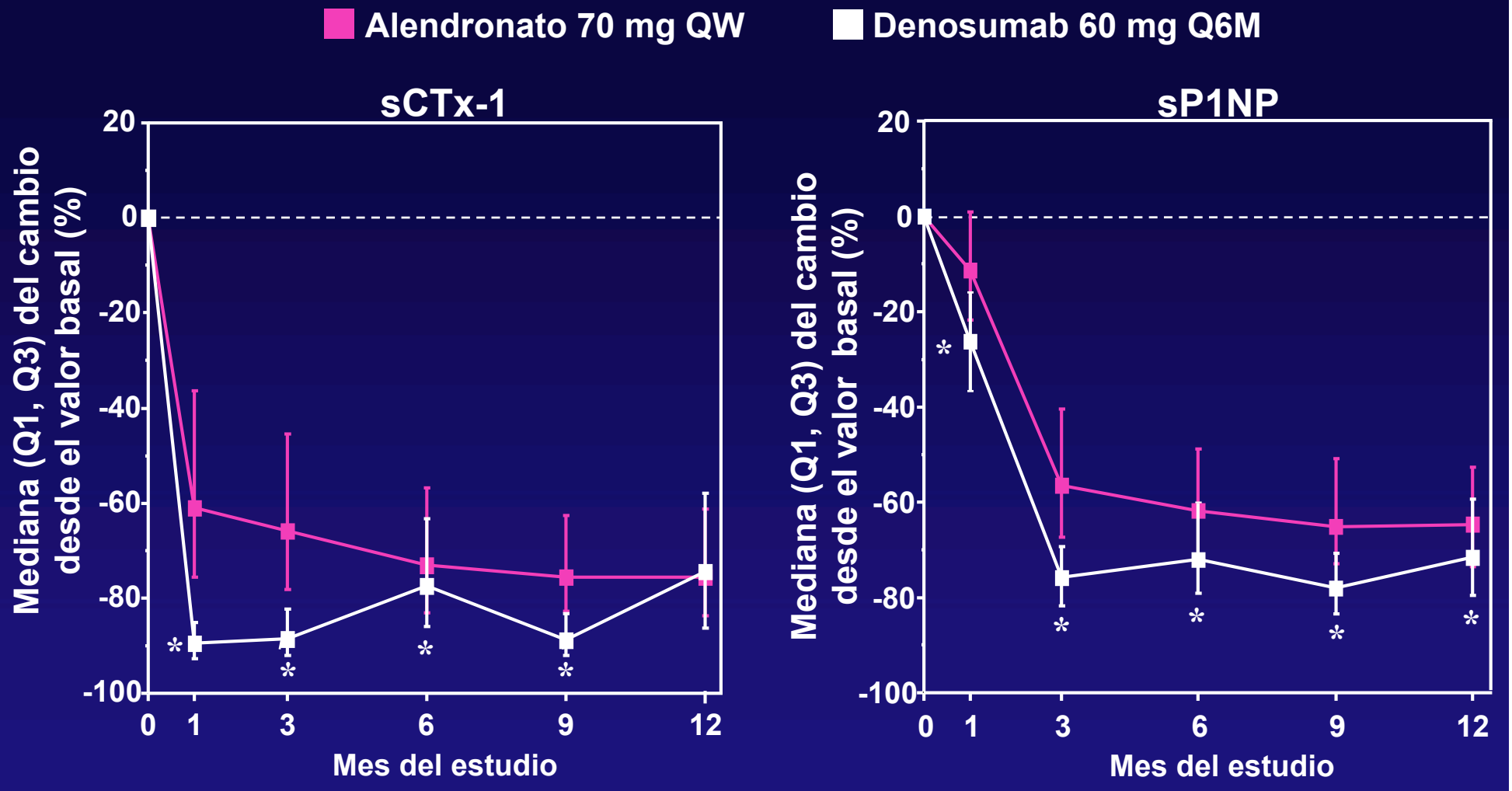
Estudio DECIDE: Comparación Denosumab vs Alendronato sobre DMO



*$P \leq 0{,}0001$.

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

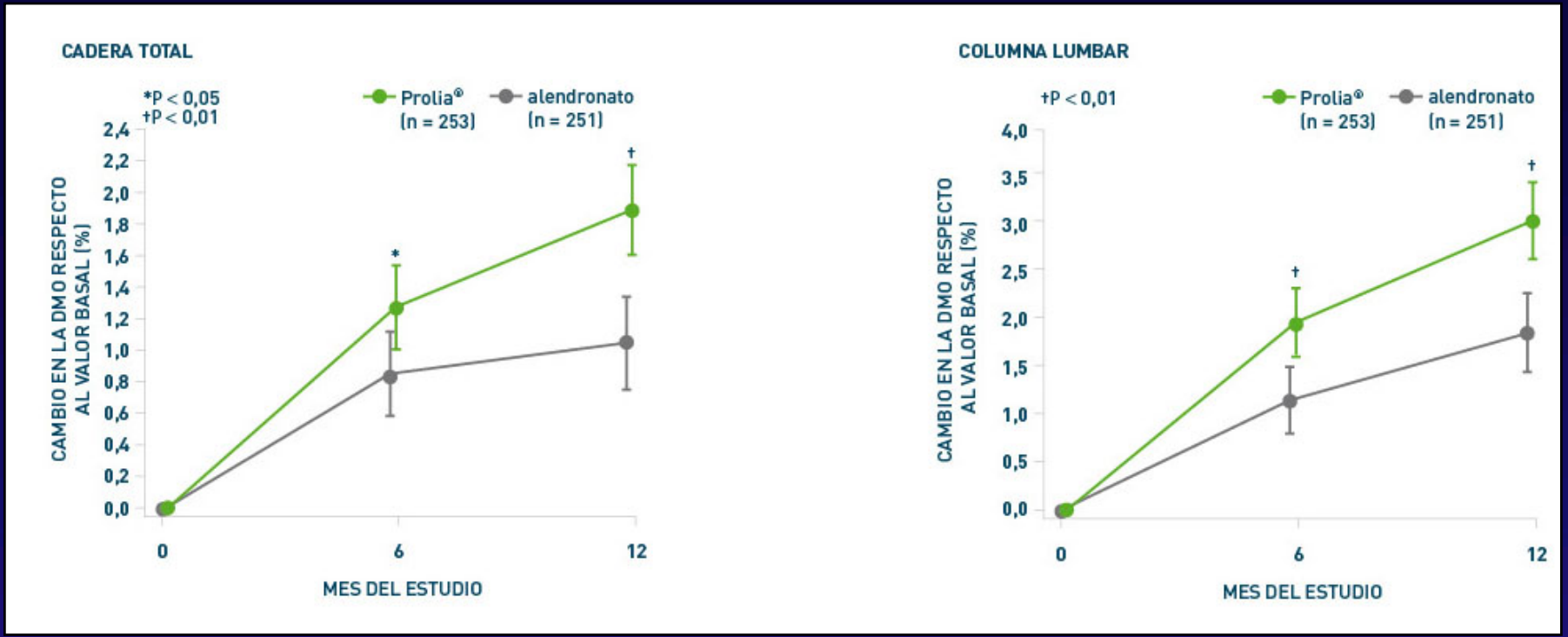
Estudio DECIDE: Efecto sobre los marcadores de Remodelado Oseo



*$P \leq 0{,}0001$.

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

Estudio STAND: Comparación Dmab vs Alendronato



- Las pacientes tratadas con Denosumab y que previamente recibían alendronato o similar durante un período mínimo de 6 meses, presentan un mayor incremento en la DMO en todos las localizaciones del esqueleto estudiadas

Kendler DL *et al*. *J Bone Miner Res* 2010;25:72–81.

Denosumab Compared With Risedronate in Postmenopausal Women Suboptimally Adherent With Alendronate Therapy: Efficacy and Safety Results From a Randomized Open-label Study

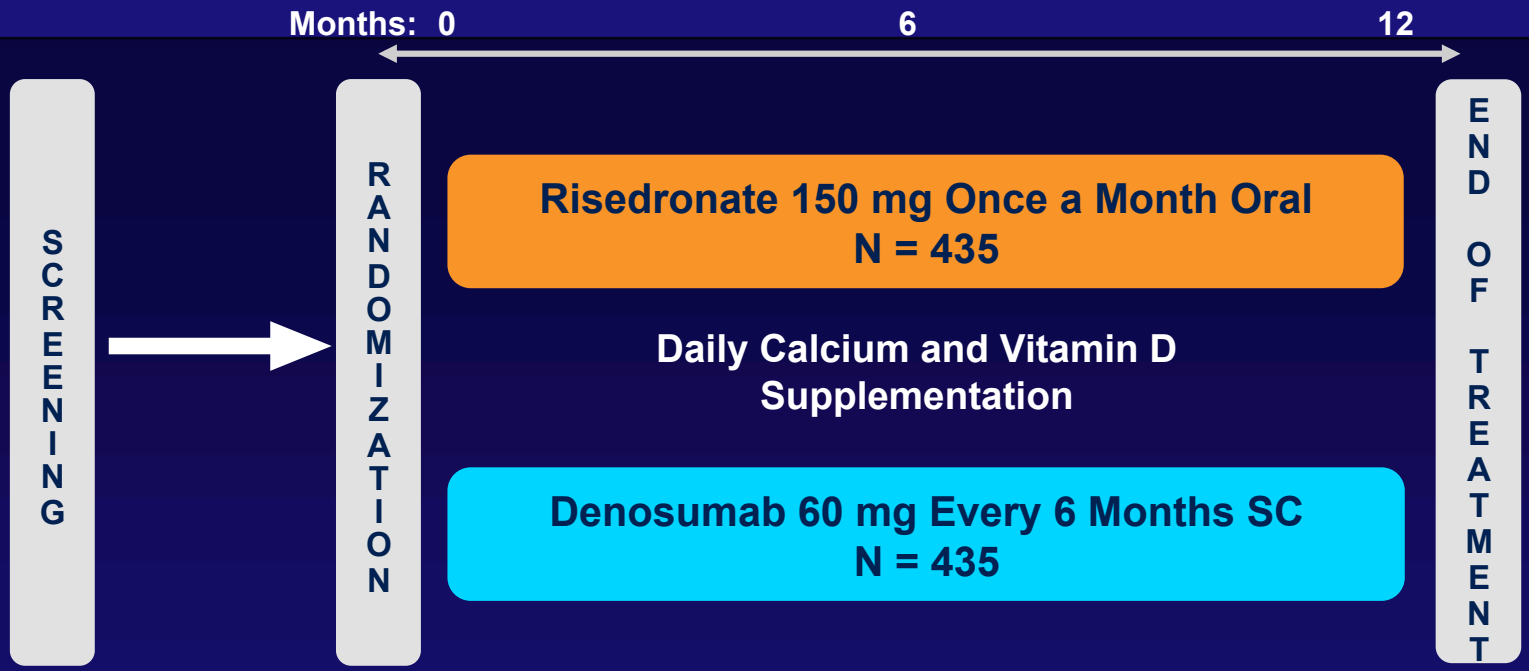
C Roux,[1] A Fahrleitner-Pammer,[2] PR Ho,[3] F Hawkins,[4]
LC Hofbauer,[5] M Micaelo,[6] S Minisola,[7]
N Papaioannou,[8] M Stone,[9] JD Wark,[10] MC Zillikens,[11]
I Ferreira,[3] S Siddhanti,[3] RB Wagman,[3] JP Brown[12]

[1]Paris Descartes University, Paris, France; [2]Medizinische Universität Graz, Graz, Austria; [3]Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; [4]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; [5]Dresden, University of Technology Medical Center, Dresden, Germany; [6]Instituto Portugues de Reumatologia, Lisbon, Portugal; [7]Università di Roma, Rome, Italy; [8]Laboratory for the Research of Musculosceletal System University of Athens, Medical School, "KAT" Hospital, Athens, Greece; [9]University Hospital of Llandough, Penarth, UK; [10]The Royal Melbourne Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Australia; [11]University Hospital Rotterdam, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; [12]CHUQ-CHUL Research Centre, Quebec City, QC, Canada

ASBMR; Minneapolis, MN; October 12-15, 2012

Transition to Risedronate (TTR) Study Design

International (EU, AUS, CAN), multicenter, randomized, open-label, parallel-group study



Key Study Entry Criteria

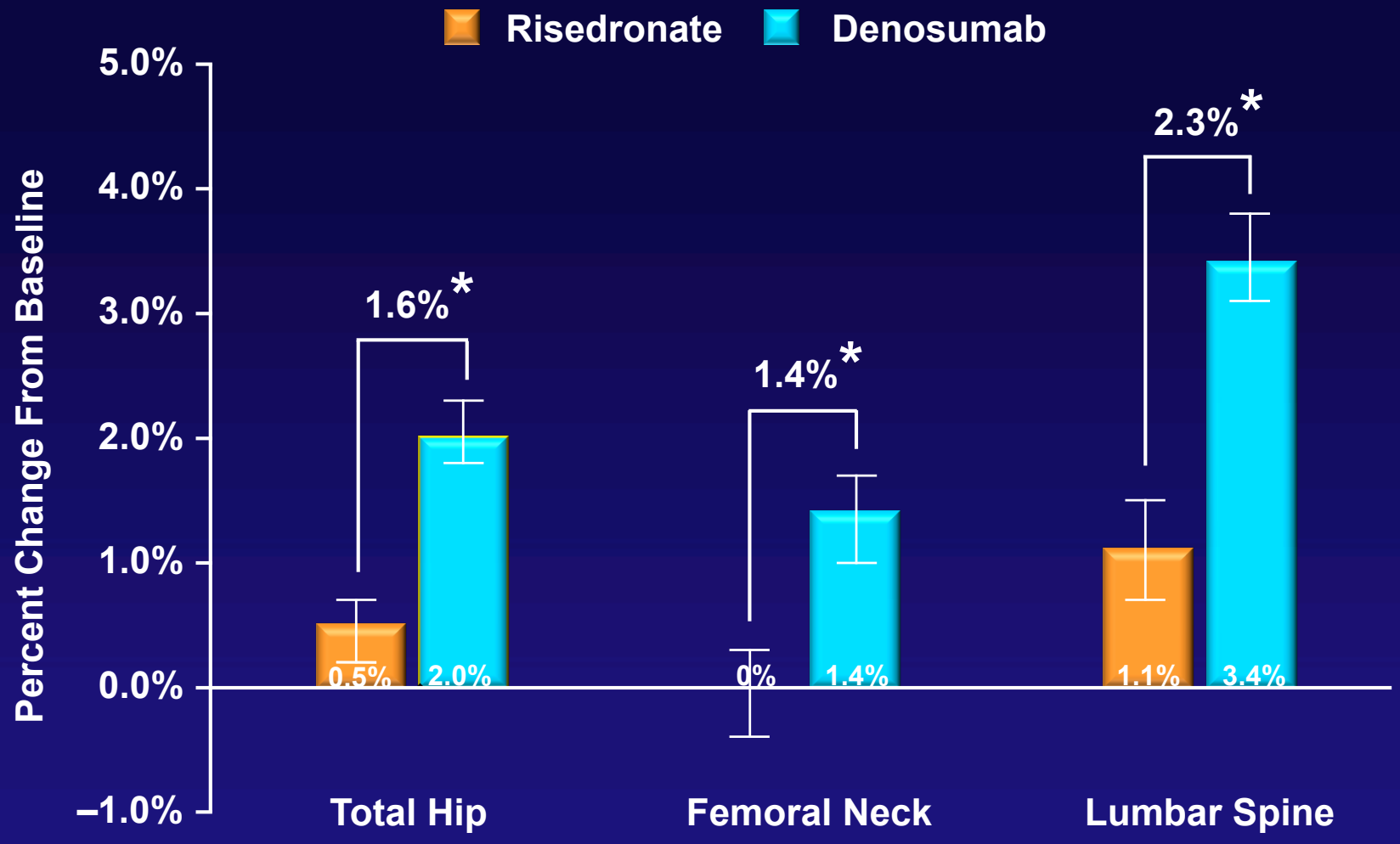
- Postmenopausal women aged ≥ 55 years
- Previously received alendronate but have:
  - Stopped taking alendronate or
  - Insufficient adherence (OS-MMAS < 6)
- Have received their first prescription of daily or weekly alendronate ≥ 1 month prior to screening

Endpoints

- Percent change from baseline in total hip BMD at 12 months (primary)
- Percent change from baseline in femoral neck and lumbar spine BMD at month 12
- Percent change from baseline in serum β-CTX at month 1 and 6 (subset)
- Incidence of adverse/serious adverse events

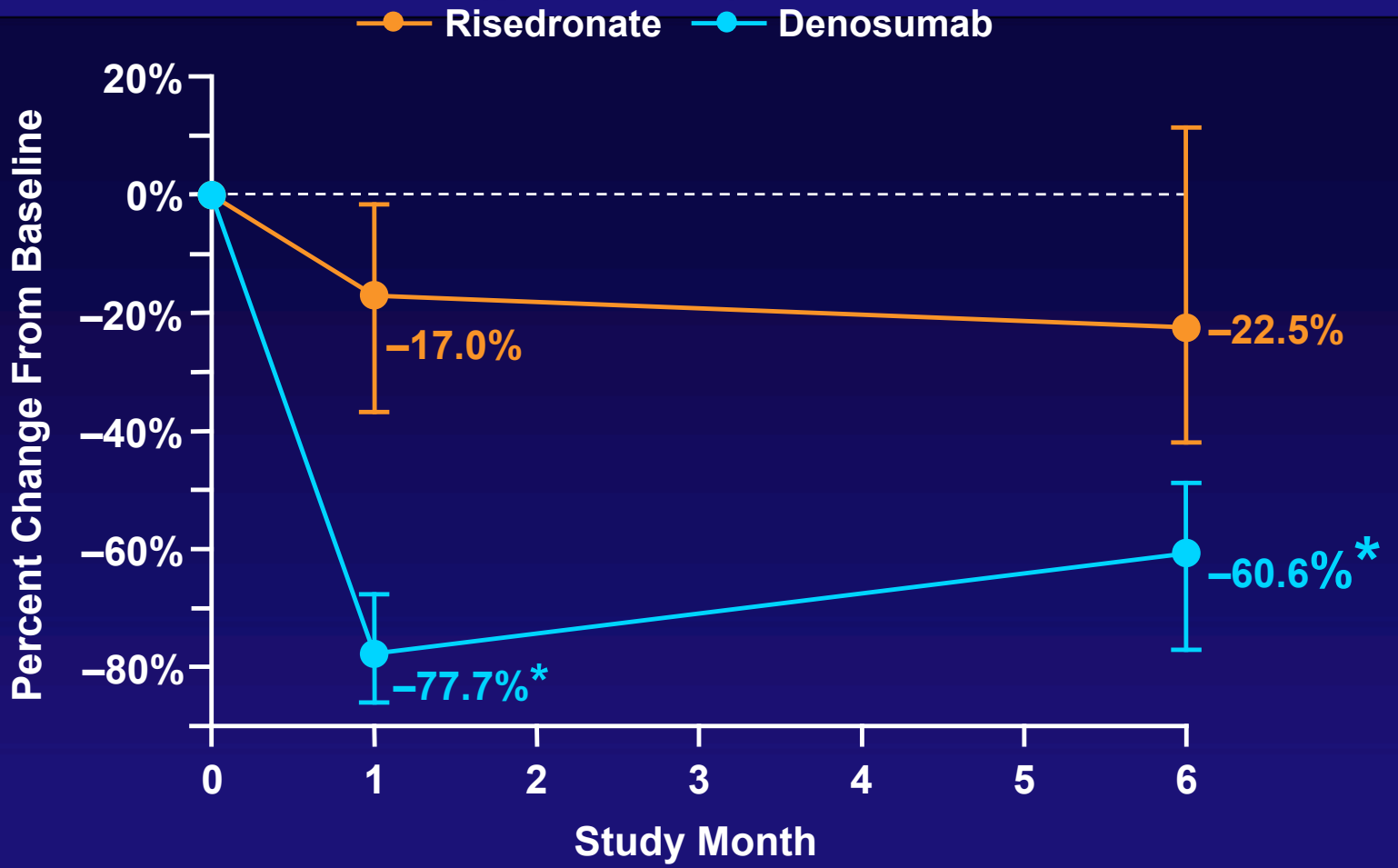
OS-MMAS = Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale. SC = subcutaneous.

Comparación de Denosumab vs Risedronato sobre la DMO (Mes 12)



Data are least-squares means and 95% confidence intervals. *$p < 0.0001$ denosumab vs risedronate.
Prespecified analyses included imputed data.

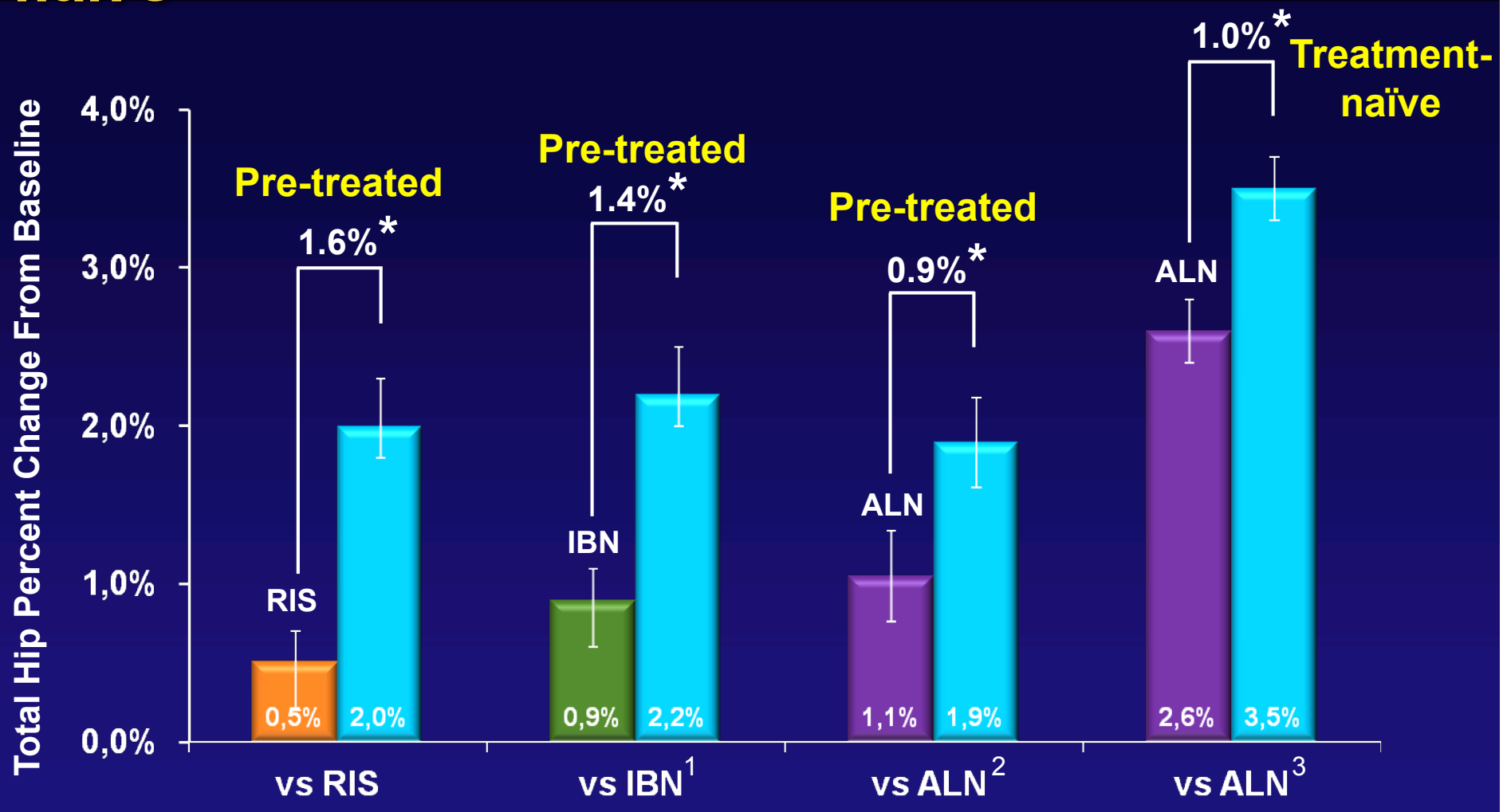
Efecto de Denosumab y Risedronato sobre la Resorción Osea (β-CTX)



Risedronate	n =	69	68			67
Denosumab	n =	86	84			86

Data are medians and IQR. n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest.
*$p < 0.0001$ denosumab vs risedronate.

Resumen de Estudios Comparativos Directos Denosumab vs BPs en Sujetos pre-tratados o naïve

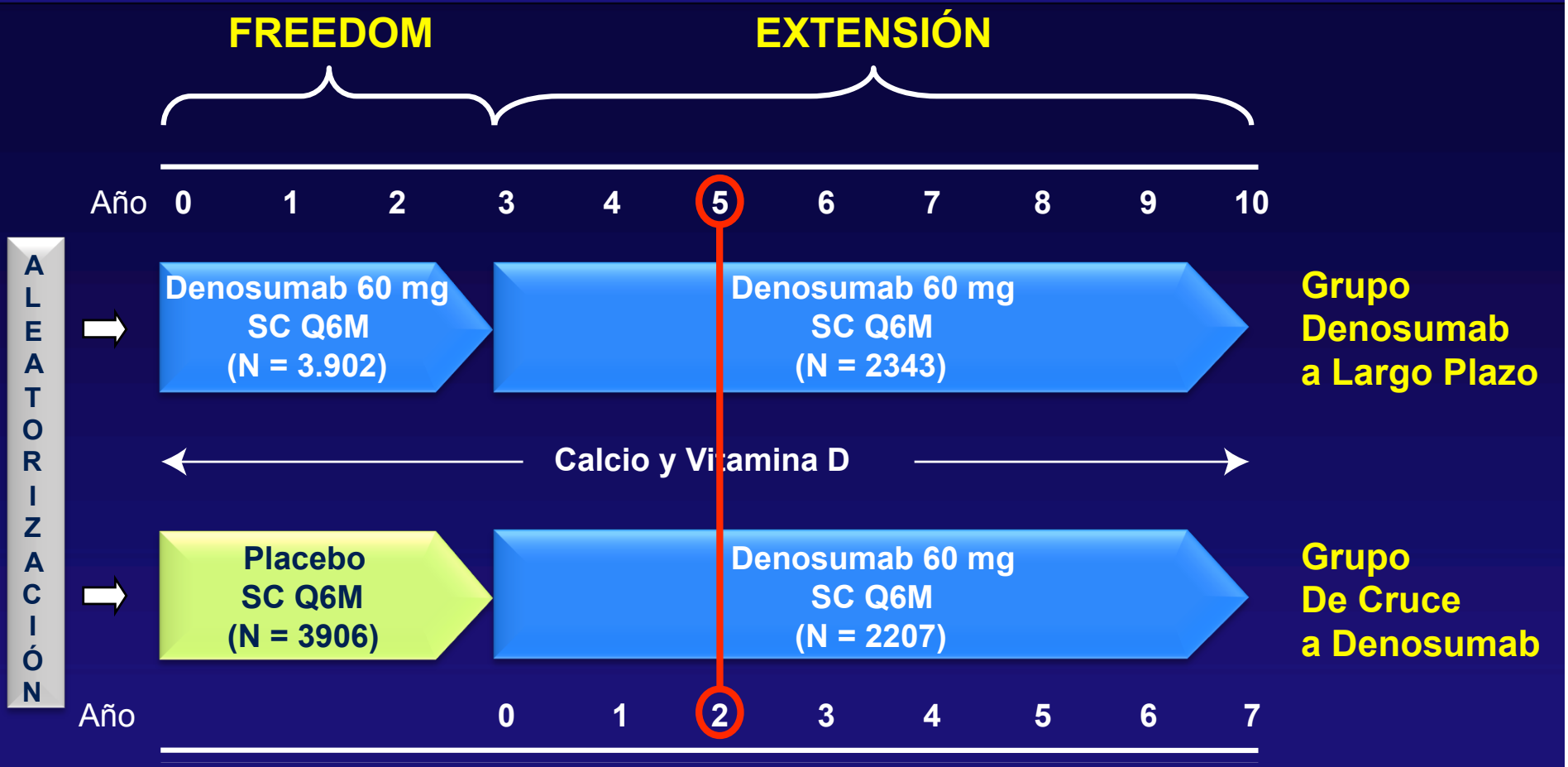


Data are least-squares means and 95% confidence intervals. *$p < 0.0001$ denosumab vs BP.

[1]Recknor C et al. ASBMR Poster FR0388. [2]Kendler DL et al. *J Bone Miner Res*. 2010;25:72-81.

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

Diseño del estudio de Extensión del estudio FREEDOM



SC=subcutáneo; Q6M=cada 6 meses

CLINICAL TRIALS

JBMR

Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension

Socrates Papapoulos,[1] Roland Chapurlat,[2] Cesar Libanati,[3] Maria Luisa Brandi,[4] Jacques P Brown,[5] Edward Czerwiński,[6] Marc-Antoine Krieg,[7] Zulema Man,[8] Dan Mellström,[9] Sebastião C Radominski,[10] Jean-Yves Reginster,[11] Heinrich Resch,[12] José A Román Ivorra,[13] Christian Roux,[14] Eric Vittinghoff,[15] Matthew Austin,[3] Nadia Daizadeh,[3] Michelle N Bradley,[3] Andreas Grauer,[3] Steven R Cummings,[16] and Henry G Bone[17]

Papapoulos S, et al. ***J Bone Miner Res 2012; 27: 694-701***

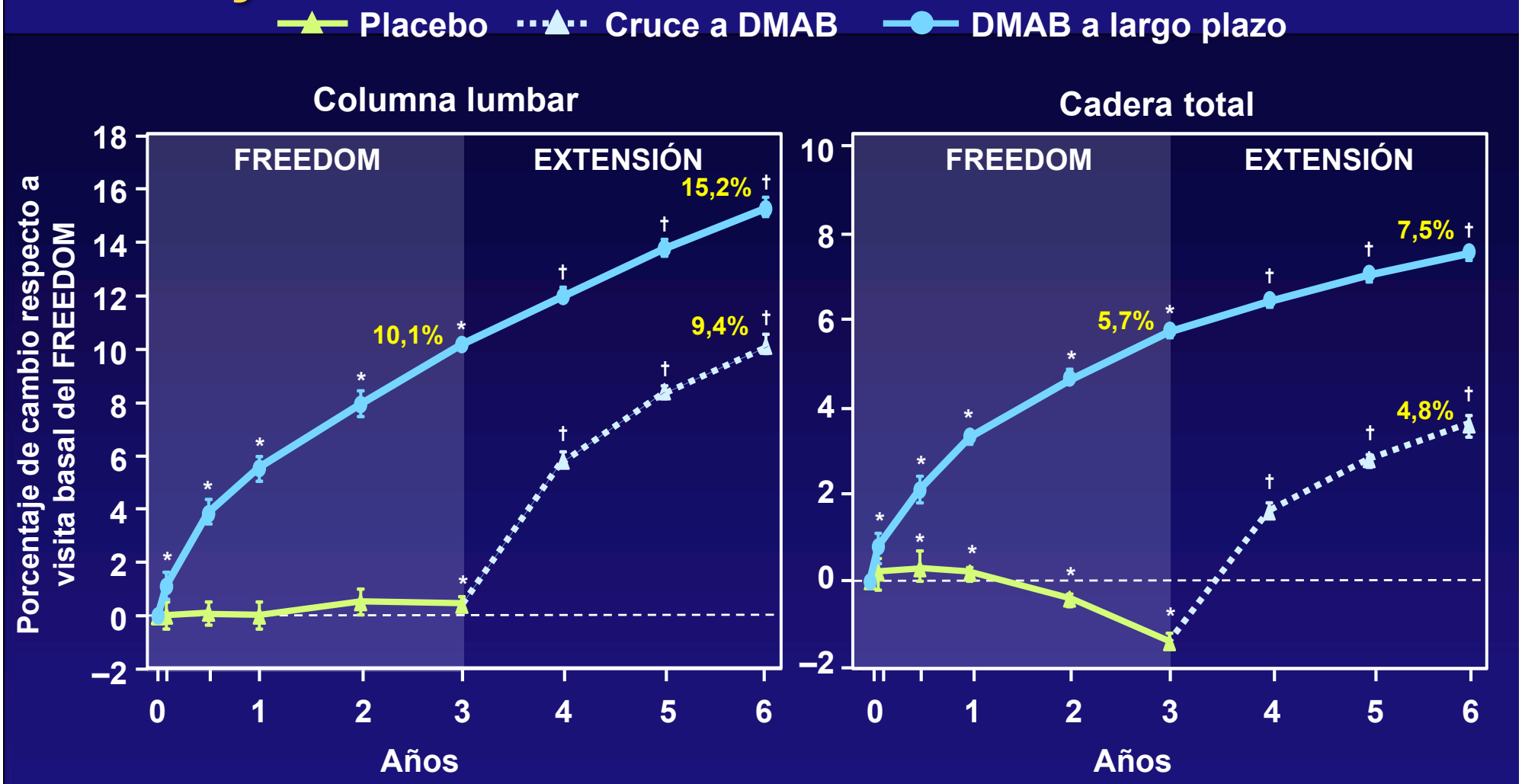
Características basales

	DMAB largo plazo Sujetos Estudio EXTENSIÓN N = 2.343		DMAB cruce Sujetos Estudio EXTENSIÓN N = 2.207	
	FREEDOM Visita basal	EXTENSIÓN Visita basal	FREEDOM Visita basal	EXTENSIÓN Visita basal
Edad (años)	71,9	74,9	71,8	74,8
Grupos de edad (%)				
≥ 65 years	94,3%	97,9%	93,7%	97,4%
≥ 75 years	28,3%	53,7%	28,3%	52,2%
Fracturas vertebrales prevalentes (%)	23,9%	24,5%	22,0%	25,0%
DMO Columna lumbar, T-score	–2,83	–2,14	–2,84	–2,81
DMO Cadera total, T-score	–1,85	–1,50	–1,85	–1,93
sCTX* (ng/mL), mediana	0,559	0,203	0,554	0,544
P1NP* (µg/L), mediana	50,86	17,10	54,01	48,93

N = Numero de sujetos incluidos en el estudio de Extension. Los valores son medias a menos que se indique lo contrario.
* Los subgrupos con evaluación de marcadores de recambio óseo incluyeron 109 sujetos (grupo a largo plazo) y 87 sujetos (grupo de cruce).

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.
Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

Porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar y en cadera total

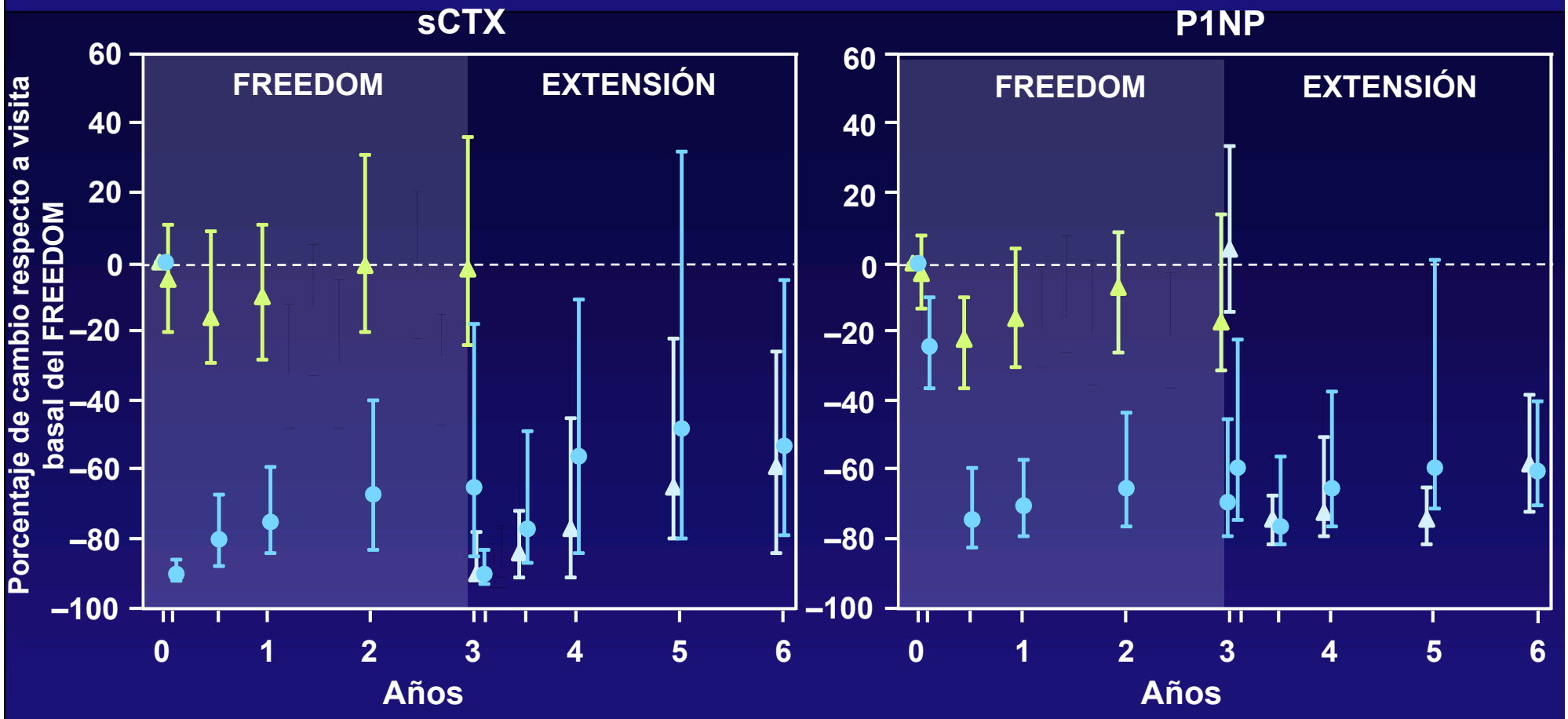


Medias por mínimos cuadrados e intervalos de confianza del 95%. *P < 0,05 vs Visita basal del FREEDOM; †P < 0,0001 vs Visita basal del FREEDOM y Visita basal del estudio de Extensión.
Los números de las gráficas representan el porcentaje de cambio en la DMO durante el tratamiento con DMAB.

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.
Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

Porcentaje de cambio en sCTX y P1NP

▲ Placebo ▲ Cruce a DMAB ● DMAB a largo plazo

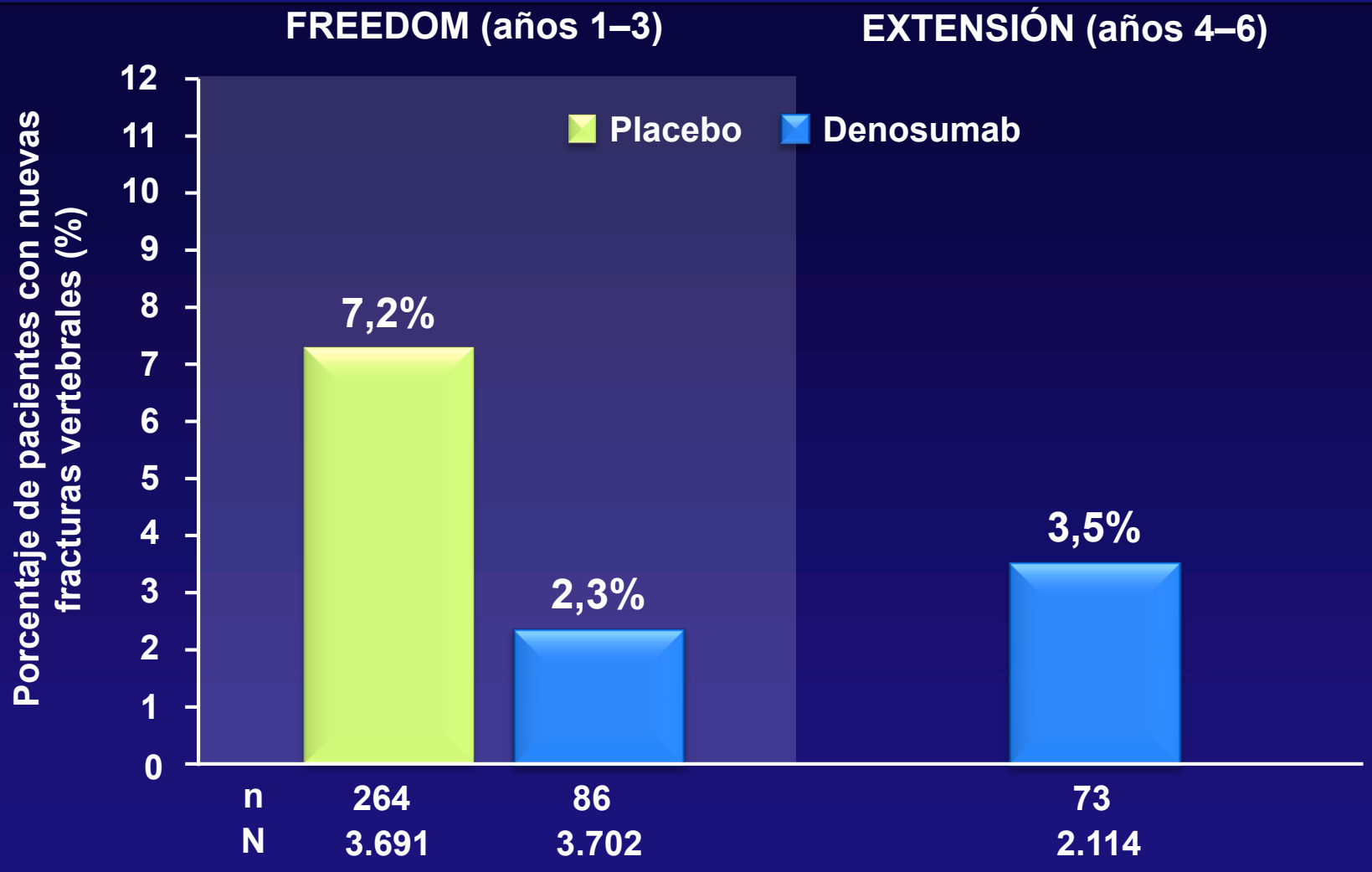


Cruce n	86	75	86	86	79	27	31	27	27	68	77	68	77	77	71	29	29	22	7	55
Largo plazo n	109	100	109	109	101	51	60	56	47	81	104	97	104	104	96	50	52	51	12	64

Medianas y rangos intercuartiles. n = número de sujetos con valores en la visita basal y en la visita de interés.
Según el protocolo, a partir del quinto año se añadieron sujetos adicionales que no formaban parte del subgrupo con evaluación de los marcadores de recambio óseo en el subestudio inicial del FREEDOM

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.
Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

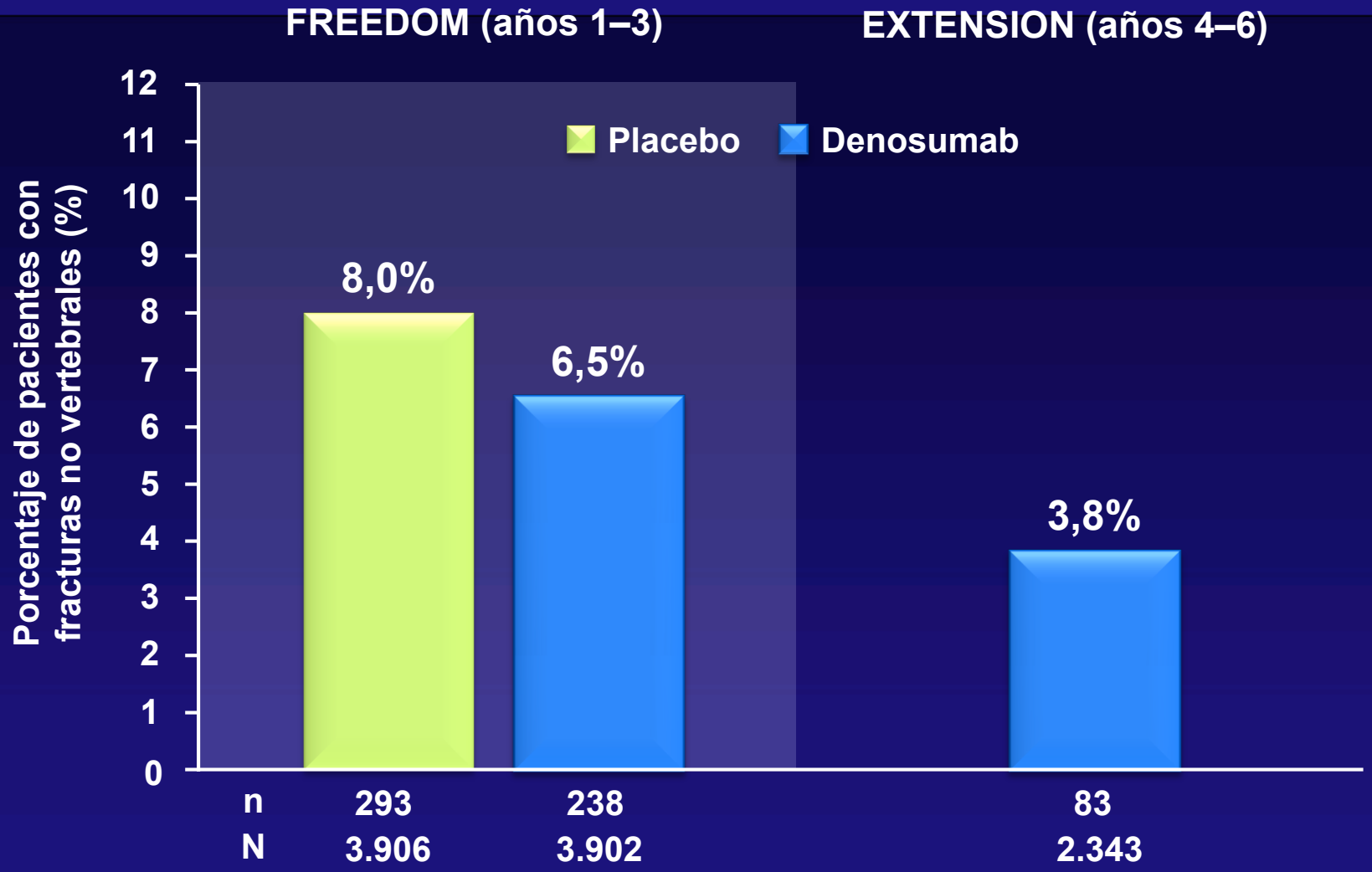
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales: Grupo DMAB a largo plazo



n = número de pacientes con ≥ 1 fractura. N = número de sujetos con una evaluación.

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.
Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

Incidencia de fracturas no vertebrales: Grupo DMAB a largo plazo



n = número de pacientes con ≥ 1 fractura. N = número de sujetos aleatorizados (FREEDOM) o incluidos (EXTENSIÓN).
Los porcentajes de fracturas no vertebrales son estimaciones Kaplan-Meier.

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.
Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

Seguridad del denosumab

- Hipocalcemia
- Infecciones
- Supresión del remodelado óseo
  - Osteonecrosis de maxilares (ONJ)
  - Fracturas atípicas femorales
- Efectos adversos dermatológicos

Incidencia de Efectos Adversos
(Tasa de pacientes con al menos un EA por 100 años-paciente)

	Placebo	Denosumab		
	FREEDOM años 1–3 N = 3.883 Tasa (n)	FREEDOM años 1–3 N = 3.879 Tasa (n)	EXT cruce años 4–6 N = 2.206 Tasa (n)	EXT Largo plazo años 4–6 N = 2.343 Tasa (n)
Todos los AAs	156,1 (3.614)	154,3 (3.598)	104,2 (1.944)	106,2 (2.067)
Infecciones	30,7 (2.113)	29,3 (2.052)	25,0 (1.054)	23,4 (1.070)
Neoplasias	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)
Hipocalcemia	< 0,1 (3)	0	< 0,1 (6)	< 0,1 (1)
Pancreatitis	< 0,1 (3)	< 0,1 (7)	< 0,1 (2)	< 0,1 (5)
AAs graves	10,4 (974)	10,6 (1002)	10,9 (573)	10,6 (597)
Infecciones	1,3 (134)	1,5 (160)	1,4 (81)	1,3 (82)
Celulitis o erisipelas	< 0,1 (1)	0,1 (12)	< 0,1 (1)	< 0,1 (5)
AAs fatales	0,8 (90)	0,6 (70)	0,7 (41)	0,7 (45)
ONM	0	0	< 0,1 (2)	< 0,1 (2)
Fractura atípica de fémur	0	0	0	0

N = número de sujetos que recibieron ≥ 1 dosis del producto en investigación. Los grupos de tratamiento se basan en los tratamientos originales recibidos en el FREEDOM según la aleatorización. Tasa = incidencia individual ajustada a la exposición por 100 años-paciente. n = número total de sujetos con al menos un AA. AAs codificados utilizando MedDRA v13.0. ONM=osteonecrosis mandibular.

.

Román, J.A., et al. Seis años de tratamiento continuado con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: Resultados de los primeros 3 años de la fase de extensión del estudio FREEDOM. Poster presentado en el XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, España, 2012.

Papapoulos, S., et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 6 Years: Results From the First 3 Years of the FREEDOM Extension. Oral communication presented at the IOF-ECCEO, Bordeaux, France, 2012.

Conclusiones

- El tratamiento con denosumab a largo plazo (6 años) produjo:
  1. aumento progresivo de la BMD.
  2. descenso sostenido pero no progresivo del turnover óseo.
  3. mantenimiento de la eficacia antifractura (vertebrales, vert clínicas y no vertebrales).
  4. con buen perfil de seguridad con la exposición prolongada.
  5. Por tanto, Dmab es una medicación útil para la osteoporosis durante 6 años de exposición.

Pauta de Administración

- Al menos 50% de los pacientes dejan de tomar Bisfosfonato oral en el primer año tras la prescripción.

Siris et al, Mayo Clin Proc 2006;81:1013-22

- La mala adherencia al tratamiento con Bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de fractura.

Imaz et al, Osteoporos Int 2010; 21: 1943-1951

Fármaco		
Alendronato	Diario semanal	- +/-
Risedronato	Semanal Mensual	+/- ++
Ibandronato	Mensual	++
Zoledronato	Anual IV (Hospital)	+/-
Denosumab	**Semestral** Subcutánea	**++**
PTH	Diaria Subcutánea	-

Menu

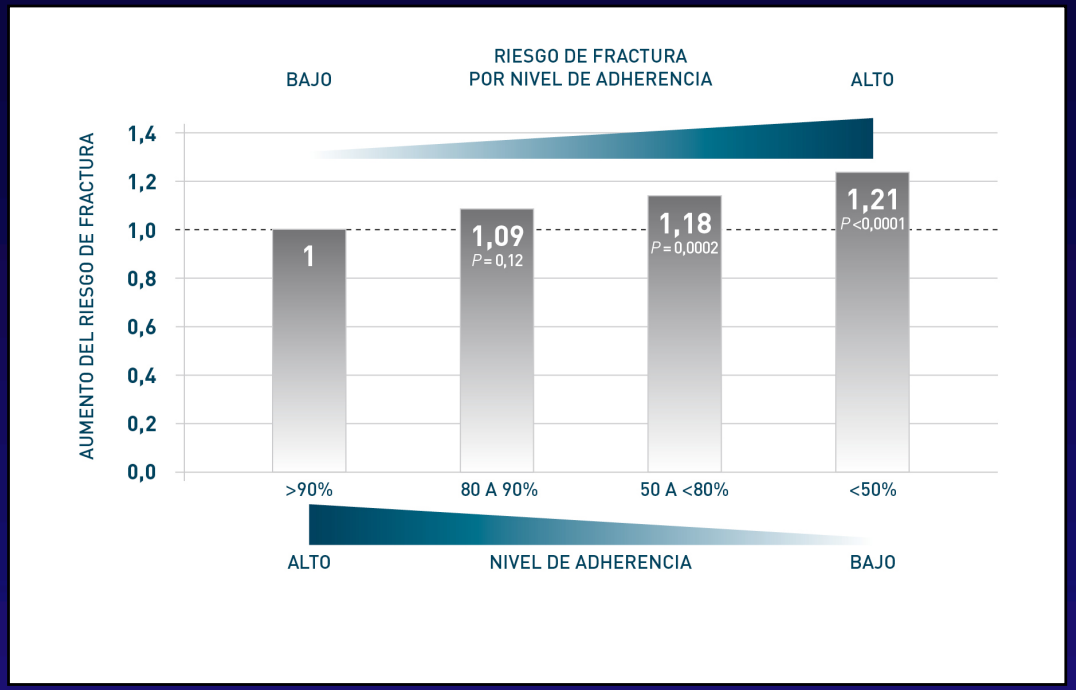
Adherencia en el Tratamiento de la Osteoporosis

- Al menos 50% de los pacientes dejan de tomar Bisfosfonato oral en el primer año tras la prescripción.

Siris et al, Mayo Clin Proc 2006;81:1013-22

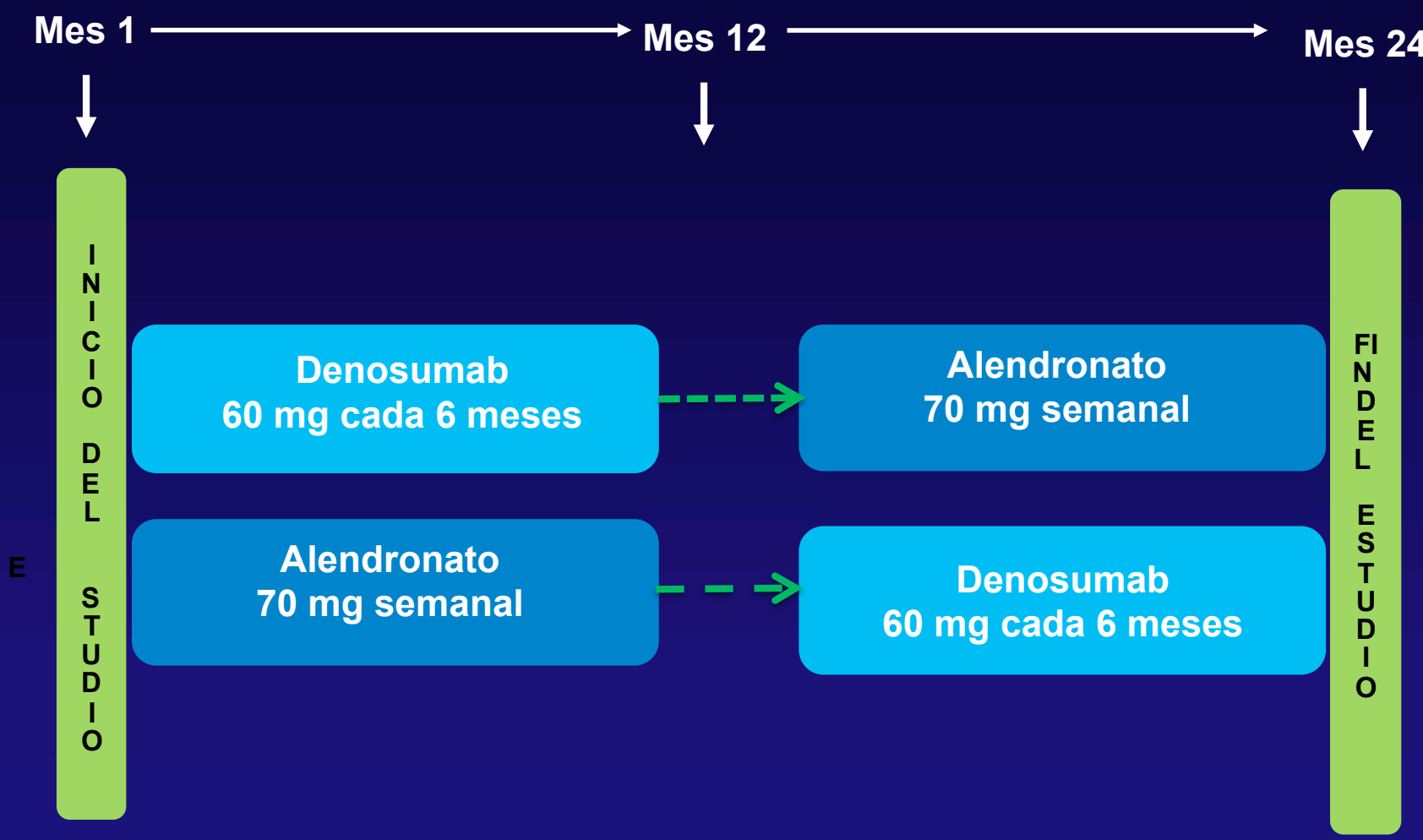
- La mala adherencia al tratamiento con Bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de fractura.

Imaz et al, Osteoporos Int 2010; 21: 1943-1951



Huybrechts, Bone 2006; 38:922-928

Comparación de la adherencia a Denosumab vs Alendronato (estudio DAPS)

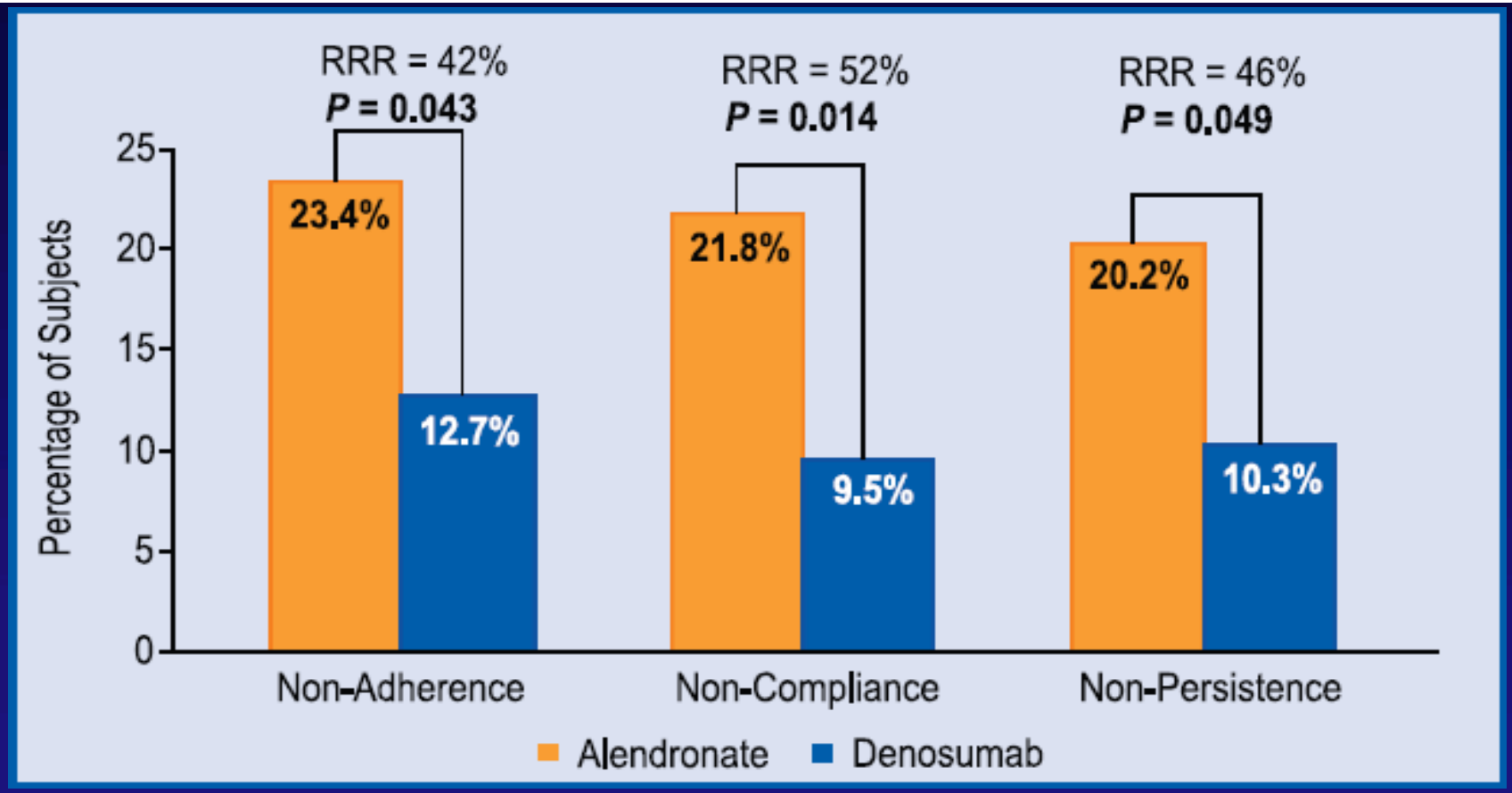


Freemantle , Osteoporos Int 2012; 23: 317-326

ORIGINAL ARTICLE

Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women

N. Freemantle · S. Satram-Hoang · E.-T. Tang · P. Kaur · D. Macarios · S. Siddhanti · J. Borenstein · D. L. Kendler · on behalf of the DAPS Investigators



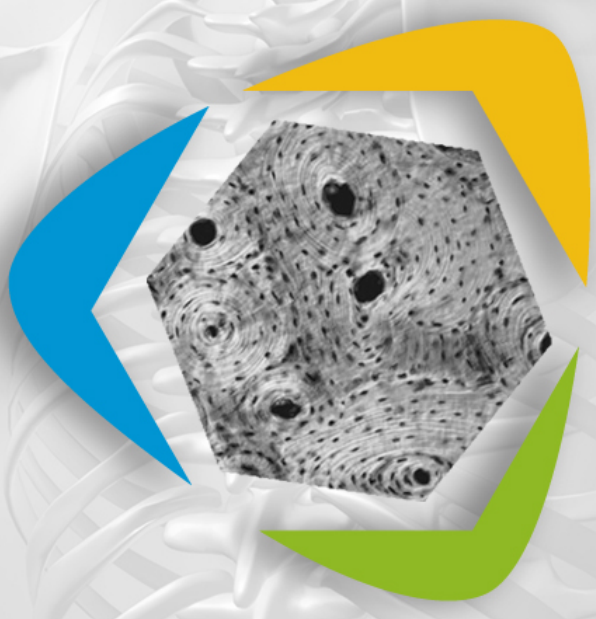
Freemantle , Osteoporos Int 2012; 23: 317-326

Denosumab (Ac anti-RANK-L): Resumen

1. Inhibidor potente de la resorción ósea
2. Efecto rápido, sostenido y reversible
3. Eficacia en reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera
4. Pauta de administración conveniente (sc , 2 veces al año)
5. Mejora en la adherencia al tratamiento

¿ A quiénes tratar con denosumab ?

- Indicado en mujeres postmenopaúsicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura,
  - Fractura osteoporótica previa.
  - Mútiples factores de riesgo de fractura
- Con intolerancia a bisfosfonatos orales
- Falta de respuesta a otros tratamientos
- No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal
  - Precaución especial si CCr < 30 ml/min
  - Corrección 1º hipocalcemia y deficiencia de vitamina D



Gracias por su atención

Denosumab. Interrogantes

- Fármaco nuevo
- Experiencia limitada
- RANK-L se expresa en otras líneas celulares: linfocitos T, mama, próstata, tejido muscular liso,….
- Cuánto tiempo? Potencial riesgo de excesiva supresión del remodelado óseo a largo plazo
  - Osteonecrosis de maxilares
  - Fracturas femorales atípicas
- Combinación con osteoanabólicos (rhPTH)?
- Precio