

# LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF DENOSUMAB IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

---

VI Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków  
25-26.09.2015

**L13**

## LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF DENOSUMAB IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**Papapoulos S.**

The Leiden Center for Bone Quality, Leiden University Medical Center, The Netherlands

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, FREEDOM Extension study, bone turnover markers (BTMs), BMD, denosumab, reduced vertebral and nonvertebral fractures,

Postmenopausal osteoporosis is a chronic, progressive disease characterized by a loss of bone mass and strength due to an imbalance between bone resorption and formation, leading to an increased risk for fracture. RANK ligand (RANKL) plays an essential role in mediating bone resorption through osteoclast formation, function, and survival. Denosumab is a fully human monoclonal antibody that binds with high specificity to human RANKL to reduce osteoclast number and activity, and thereby decrease bone resorption. In the pivotal 3-year FREEDOM study, 60 mg denosumab subcutaneously every 6 months was shown to significantly reduce bone turnover markers, increase bone mineral density (BMD), and reduce new vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis when compared with placebo. The

FREEDOM Extension study is a 7 year, open-label continuation of the parent study. All women who completed the FREEDOM study (ie, completed their 3-year visit), did not discontinue investigational product, and did not miss >1 dose of investigational product, were eligible to enter the Extension where all participants are scheduled to receive open-label 60 mg denosumab s.c. every 6 months ( $\pm 1$  month). The study is ongoing with preplanned data analyses performed annually as part of continuing pharmacovigilance. A total of 4550 women enrolled in the Extension (2343 women continued on denosumab as long-term subjects; 2207 women crossed-over from placebo to denosumab). Results of up to 8 years of treatment are available. Throughout the Extension, sustained reductions in bone turnover markers (BTMs) were observed in both the long-term and cross-over groups. In the long-term group, mean BMD continued to increase significantly at each time point measured during the Extension, for cumulative 8-year gains of 18.4% and 8.3% at the lumbar spine and total hip, respectively, from the FREEDOM baseline. In the cross-over group, mean BMD increased significantly from the Extension baseline for 5-year cumulative gains of 13.1% and 6.2% at the lumbar spine and total hip, respectively. The yearly incidence of new vertebral and nonvertebral fractures remained low in both groups. The incidence of adverse and serious adverse events did not increase over time. To date, 8 events of osteonecrosis of the jaw (5 long-term, 3 cross-over) and 2 events of atypical femoral fracture (1 long-term, 1 cross-over) have been identified by adjudication. These data demonstrate that denosumab treatment for up to 8 years was associated with persistent reductions of BTMs, continued BMD gains, low fracture incidence, and a consistent safety profile.

**L13**

**DŁUGOTERMINOWA SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO W LECZENIU DENOSUMABEM OSTEOPOROZY POMENPAUZALNEJ**

**Papapoulos S.**

**Słowa kluczowe:** osteoporoza pomenopauzalna, przedłużone badanie FREEDOM, marker przemiany kostnej (BTMs), BMD, denosumab, redukcja złamania kręgowych i poza-kręgowych;

Osteoporoza pomenopauzalna jest przewlekłą, postępującą chorobą charakteryzującą się utratą masy i wytrzymałości kostnej z powodu zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem i resorpcją kości, co prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Ligand RANK (RANKL) odgrywa zasadniczą rolę w pośredniczeniu w resorpcji kości przez: tworzenie, funkcję i przeżywalność osteoklastów. Denosumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się wybiórczo z ludzkim RANKL, aby zmniejszyć liczbę i aktywność osteoklastów, tym samym zmniejszając resorpcję kości. W 3 letnim badaniu FREEDOM, podawanie podskórnie 60 mg denosumabu co 6 miesięcy wpłynęło na: znaczne zmniejszenie markerów obrotu kostnego, zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) i spadek nowych złamań kręgowych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w porównaniu z placebo. Badania FREEDOM Extension jest 7-letnią kontynuacją badania macierzystego, prowadzoną metodą otwartej próby. Wszystkie kobiety, które ukończyły badania FREEDOM (tj. ukończyły 3-letnie wizyty), nie zaprzestały przyjmowanie badanego produktu i nie opuściły > 1 dawki badanego produktu, były uprawnione do uczestnictwa w badaniu Extension, gdzie zaplanowano, że wszystkim uczestniczkom co 6 miesięcy ( $\pm$  1 miesiąc) będzie podawane podskórnie 60 mg denosumabu. Wyniki trwającego do 8 lat leczenia są dostępne. Przez cały czas trwania badania Extension zaobserwowano utrzymującą się redukcję markerów obrotu kostnego, zarówno w grupie długoterminowej jak i w grupie cross-over. W grupie długoterminowej średnie BMD stale zwiększało się znacząco dla każdego pomiaru, aż do skumulowanych wartości wynoszących po 8 latach 18,4% i 8,3% odpowiednio w kręgosłupie lędźwiowym i w szyjce kości udowej, w porównaniu do wartości wyjściowych. W grupie cross-over od początku badania Extension średnie BMD znacząco wzrosła, aż do 5-letnich skumulowanych wartości: 13,1% i 6,2% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w szyjce kości udowej, odpowiednio. Roczna częstość występowania nowych złamań kręgów i pozakręgowych pozostała niska w obu grupach. Częstość występowania działań niepożądanych i ciężkich zdarzeń

niepożądanych nie zwiększyła się z czasem. Do tej pory zostało zidentyfikowanych: 8 przypadków martwicy kości szczęki (5 w grupie długoterminowej, 3 cross-over) i 2 przypadki atypowych złamań kości udowej (1 w grupie długoterminowe, 1 cross-over). Dane te pokazują, że trwające do 8 lat leczenie denosumabem wiąże się z utrzymującą się redukcją markerów obrotu kostnego, ciągłym przyrostem BMD, niską częstością złamań i stałym profilem bezpieczeństwa.