

# LONG-TERM TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH DENOSUMAB

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 20-21.09.2013

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, vol 15 (Suppl. 2).str 47-48

**L09**

## LONG-TERM TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH DENOSUMAB

**Papapoulos S.**

Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, The Netherlands

**Keywords:** *denosumab, FREEDOM, fractures, RANKL*

Animal and, more recently, human genetics have revealed the critical role of RANKL in the regulation of bone resorption leading to the development of the specific inhibitor of RANKL, denosumab (DMab), for the management of skeletal disorders. DMab, a fully human antibody to RANKL, was shown in pharmacokinetic/dynamic studies to persist in the circulation following a single sc injection and to rapidly, efficiently and reversibly decrease bone resorption.

In the pivotal study of DMab in osteoporosis (FREEDOM) 7868 women aged 60-90 years were randomized to receive sc DMab 60 mg or placebo every 6 months for 3 years together with calcium and vitamin D. Compared with placebo, DMab decreased the incidence of new vertebral fractures by 68%, of hip fractures by 40% and of nonvertebral fractures by 20%. The frequency and

severity of adverse events was similar between DAb and placebo-treated patients. Preplanned and post-hoc analyses showed, in addition, consistent effects in women with increased fracture risk (e.g. in women  $\geq 75$  yrs DAb reduced the risk of hip fractures by 62%). The study has been extended to evaluate the long-term safety and efficacy of DAb for up to 10 years. During the extension, each woman is scheduled to receive 60 mg DAb every 6 months and supplemental calcium and vitamin D daily. Results for women who participated in the first 3 years of the extension, representing up to 6 years of DAb exposure, are now available. Women from the FREEDOM placebo group received 3 years of DAb (cross-over group) and women from the FREEDOM DAb group received 3 more years of DAb for a total of 6 years (long-term group). Of the 5928 women eligible for the extension, 4550 (77%) enrolled (N=2207 cross-over; N=2343 long-term). During the first 3 years of the extension, the cross-over group had significant gains in BMD of the lumbar spine and total hip, and further significant increases in BMD occurred over 6 years in the long-term group. Serum CTX was rapidly and similarly reduced after the 1<sup>st</sup> (cross-over) or 7<sup>th</sup> (long-term) DAb dose with the characteristic attenuation observed at the end of the dosing period. In the extension, for the cross-over group, incidences of new vertebral (2.8%) and nonvertebral (5.6%) fractures were similar to the FREEDOM DAb group. In the long-term group, fracture incidences remained low (3.5% for new vertebral and 3.8% for nonvertebral fractures). Thus, DAb treatment for 3 years in the cross-over group reproduced FREEDOM efficacy observations while DAb treatment for 6 years (long-term group) maintained reduced bone turnover, continued to significantly increase BMD, and maintained the low incidence of fractures. Furthermore, the incidence of fractures in the higher-risk group ( $\geq 75$  years) during years 4-6 was similar to what was originally observed in years 1-3 in women  $\geq 75$  years treated with DAb. Despite advanced age, adverse events (AEs) and serious AEs in the higher-risk group in the extension were

similar to the higher-risk group from FREEDOM and these events did not increase over time with DmAb treatment.

**L09**

## **DENOSUMAB W DŁUGOTERMINOWYM LECZENIU OSTEOPOROZY**

**Papapoulos S.**

Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, The Netherlands

**Słowa kluczowe:** *denosumab, FREEDOM, złamania, RANKL*

Genetyka zwierząt, a ostatnio człowieka, wykazała kluczową rolę RANKL w regulacji resorpcji kości, co doprowadziło do rozwoju specyficznego inhibitora RANKL, denosumabu (DmAb), mającego na celu leczenie chorób kości. DmAb, w pełni ludzkie przeciwciało RANKL, jak wykazały badania dynamiki farmakokinetycznej, utrzymuje się w obiegu po jednorazowej iniekcji podskórnej oraz szybko, efektywnie i odwracalnie zmniejsza resorpcję kości.

W 3-letnim pilotażowym badaniu nad leczeniem osteoporozy Denosumabem (FREEDOM) 7868 kobiet w wieku 60-90 lat zostało losowo przydzielonych do otrzymywania co pół roku podskórnie leku badanego w dawce 60 mg lub placebo wraz z wapniem i witaminą D. W porównaniu z placebo, DmAb zmniejszał częstość występowania nowych złamań kręgow o 68%, złamań szyjki kości udowej o 40%, a złamań pozakręgowych o 20%. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych była podobna w obu grupach pacjentów. Analizy zaplanowane z wyprzedzeniem, jak i analizy post-hoc wykazały również trwałe efekty u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamań (np. u kobiet  $\geq 75$  lat DmAb zmniejszył ryzyko złamań szyjki kości udowej o 62%).

Badanie zostało przedłużone w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności DmAb w okresie do 10 lat. W

przedłużeniu badania każda pacjentka ma co pół roku otrzymać 60 mg D Mab wraz z dobową suplementacją wapnia i witaminy D na dobę. Są już dostępne wyniki po 3 latach przedłużenia, co stanowi nawet 6 lat leczenia Denosumabem. Kobiety z grupy placebo otrzymywały Denosumab 3 lata (grupa cross-over), natomiast pacjentki z grupy leczonej lekiem badanym otrzymywały go 3 kolejne lata, czyli w sumie 6 lat (grupy długoterminowe). Spośród 5928 kobiet kwalifikujących się do przedłużenia, 4550 (77%) zostało włączonych do badania (N=2207 cross-over, N=2343 długoterminowe). W ciągu pierwszych 3 lat od rozpoczęcia przedłużenia, grupa cross-over miała znaczący wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i kości biodrowej, natomiast w grupie długoterminowej wykazano znaczący wzrost BMD będący rezultatem 6. lat terapii. Serum CTX było szybko i analogicznie zmniejszone po 1 (cross-over) lub 7 (długoterminowe) dawce D Mab z charakterystycznym osłabieniem obserwowanym pod koniec okresu dawkowania. W przedłużeniu w grupie cross-over, częstość występowania nowych złamań kręgowych (2,8%) i pozakręgowych (5,6%) było podobne do grupy długoterminowej. W grupie długoterminowego częstość występowania złamań pozostała niska (3,5% dla nowych złamań kręgowych i 3,8% dla złamań pozakręgowych). Tak więc leczenie Denosumabem przez 3 lata w grupie cross-over powieliło zaobserwowaną w badaniu FREEDOM skuteczność, a terapia 6-letnia (grupa długoterminowa) wykazała obniżony obrót kostny, nieprzerwanie znaczące zwiększenie BMD i utrzymanie niskiej częstości występowania złamań. Ponadto, częstość występowania złamań w grupie podwyższonego ryzyka ( $\geq 75$  lat) w 4-6 roku leczenia była podobna do tego, co pierwotnie obserwowane w roku 1-3 u kobiet  $\geq 75$  lat leczonych Denosumabem. Mimo zaawansowanego wieku zdarzenia niepożądane (AE) i poważne AE w grupie podwyższonego ryzyka w przedłużeniu były podobne do grupy podwyższonego ryzyka w badaniu FREEDOM, a ilość zdarzeń nie zwiększyła się w czasie leczenia Denosumabem.