

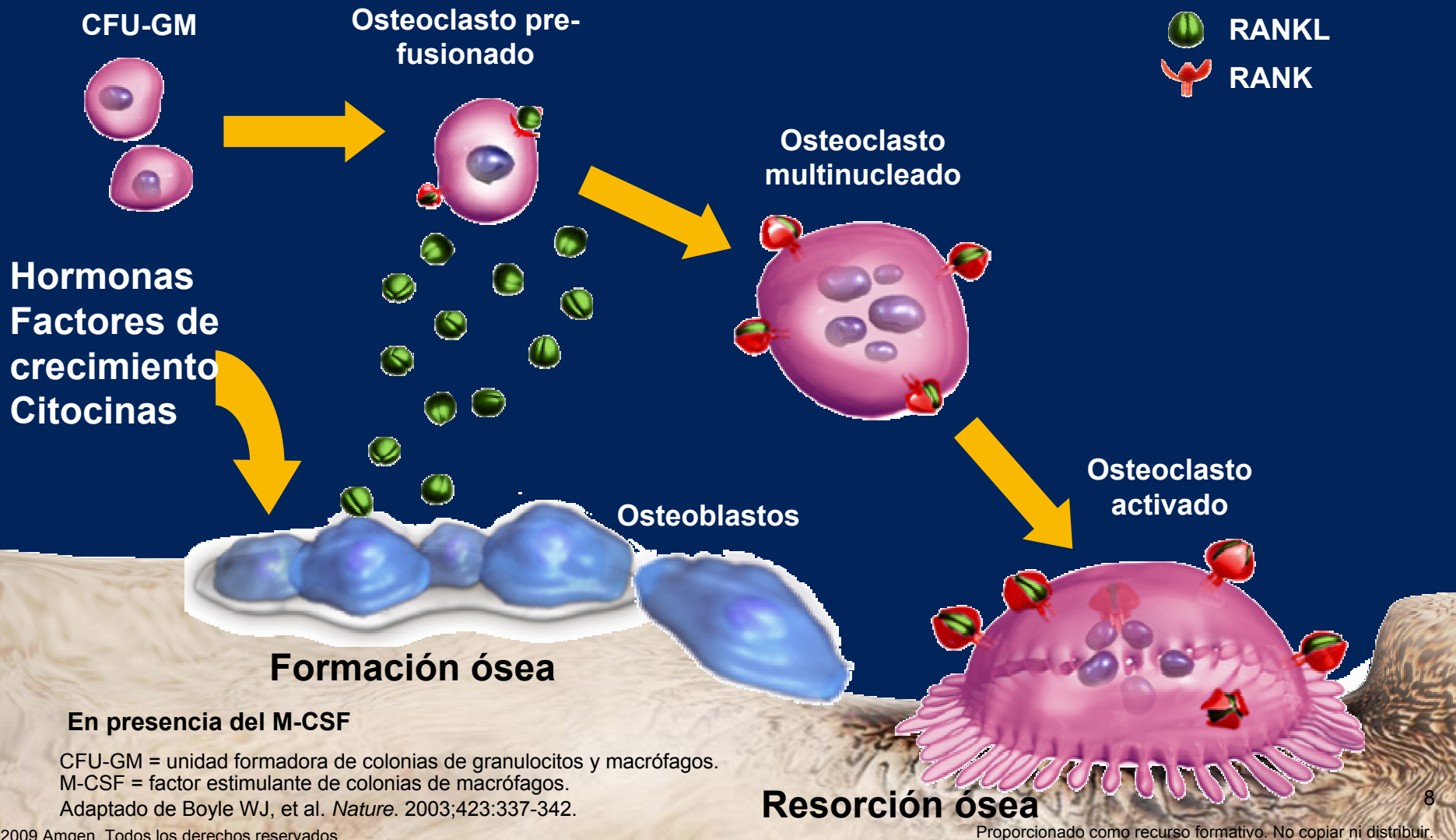
Denosumab:  
Un anticuerpo monoclonal  
totalmente humano dirigido al  
ligando del RANK.

Jordi Farrerons Minguella

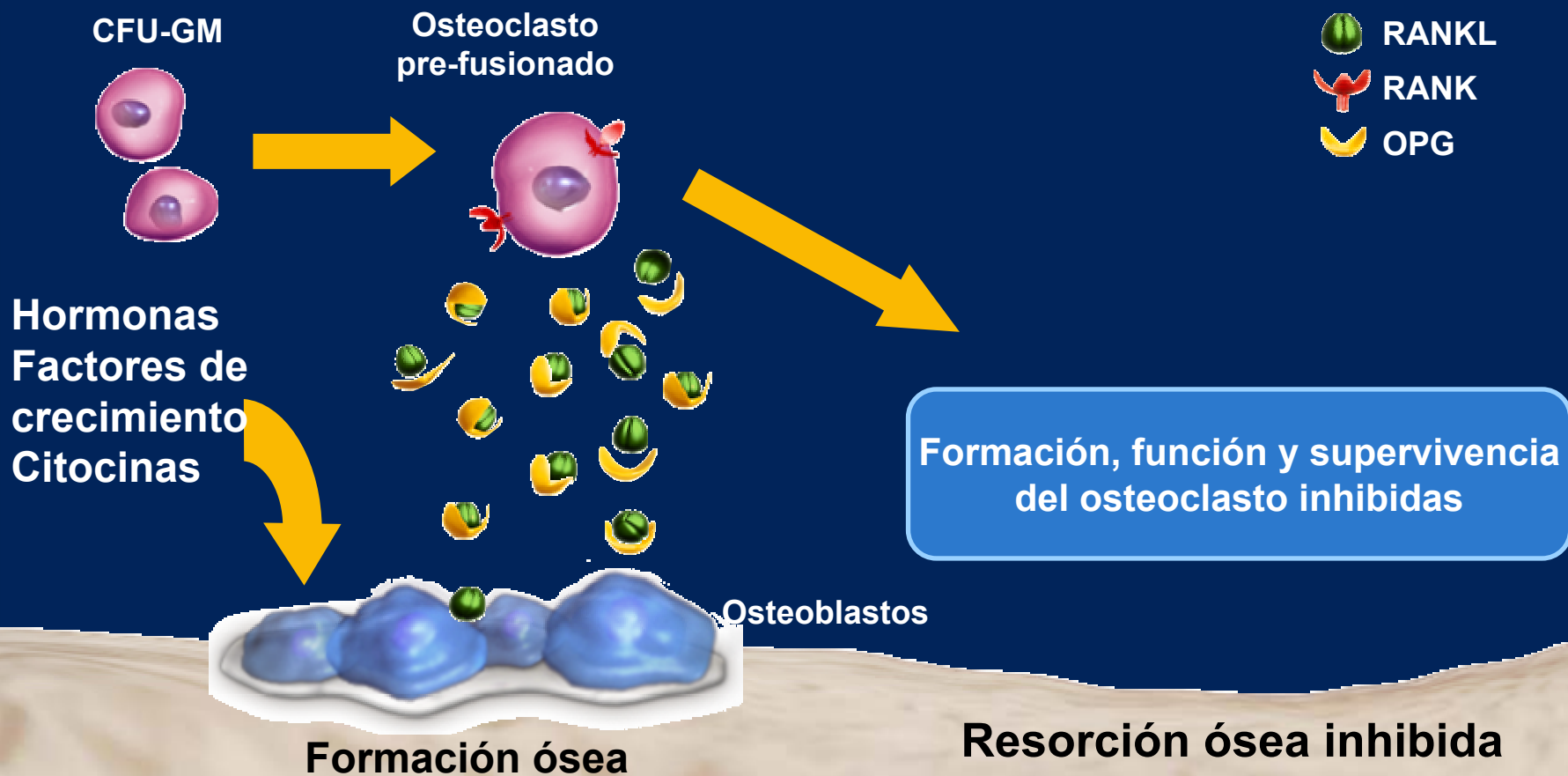
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

Barcelona

# El RANKL es un mediador fundamental en la formación, función y supervivencia del osteoclasto



# El receptor señuelo OPG evita la unión del RANKL al RANK e inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto

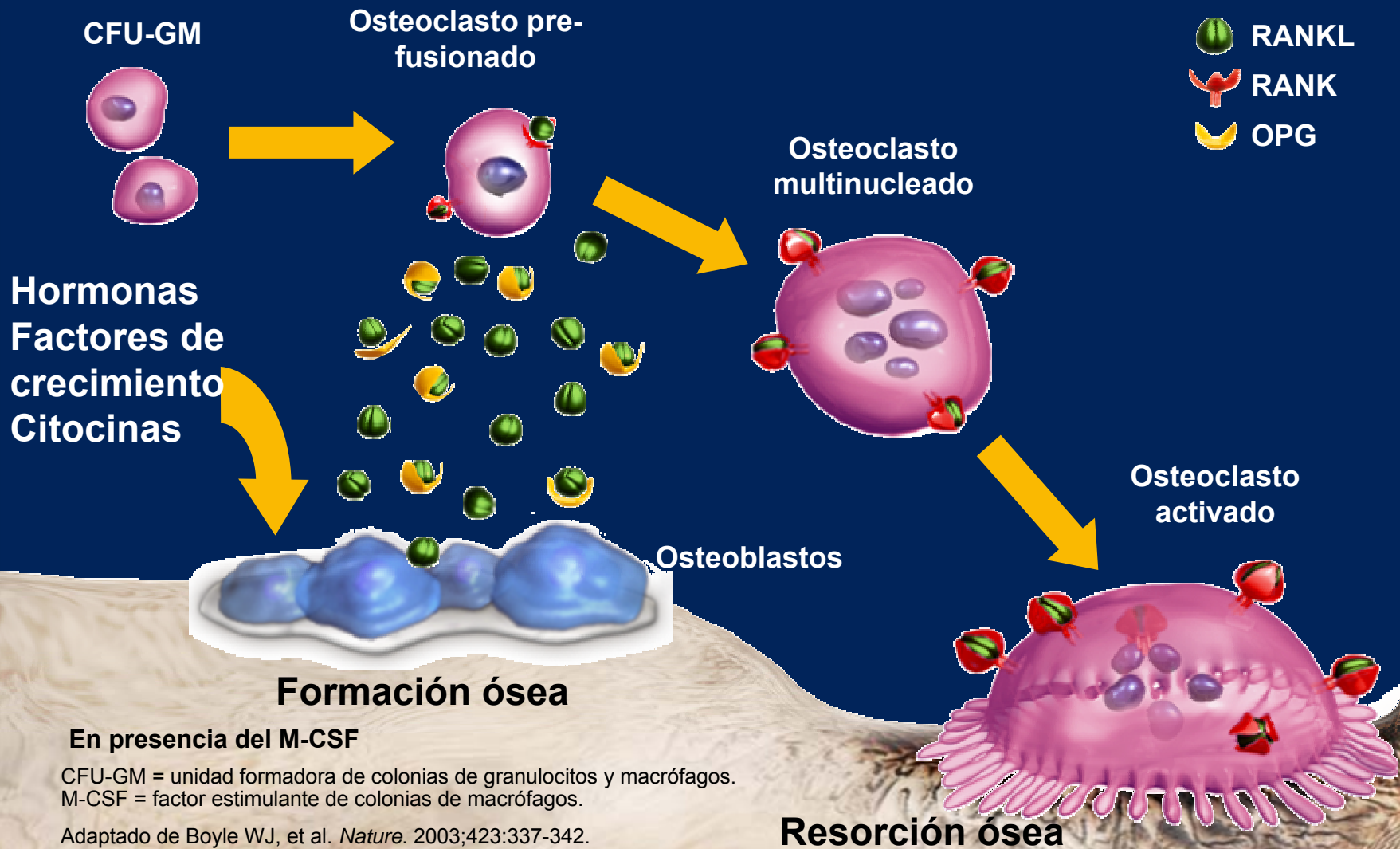


**En presencia del M-CSF**

CFU-GM = unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos.  
M-CSF = factor estimulante de colonias de macrófagos.

Adaptado de Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

Cuando los niveles del RANKL exceden los de la OPG, la resorción ósea aumenta y puede aparecer la osteoporosis



# Denosumab se une al RANKL e inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto



Esta ilustración muestra el que actualmente se considera mecanismo de acción de denosumab, ya que es un producto que aún está en investigación.

# Programa de desarrollo clínico de denosumab

Osteoporosis/AR	Pérdida ósea inducida por el tratamiento*	Oncología
Tratamiento de la OPM (FREEDOM) (n = 7.868)	TSH Mama (n = 252)	ARE pecho (n = 1.960)
Prevención de la OPM (DEFEND) (n = 332)	TSH Próstata (n = 1.468)	ARE próstata (n = 1.700)
Denosumab frente a alendronato (DECIDE) (n = 1.189)	ABCSSG-18 Mama (n = 2.800)	ARE 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

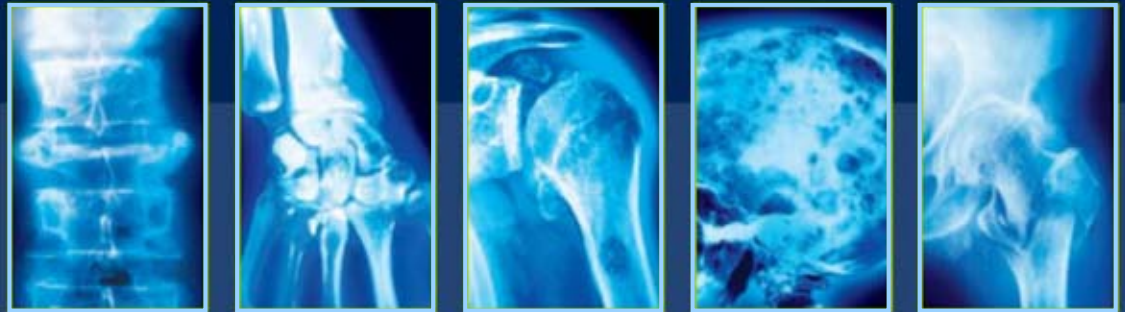
OPM = osteoporosis posmenopáusicas; FREEDOM = Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; DEFEND = DENosumab Evaluation For PrEserving BoNe Density; DECIDE = Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. AlEndronate; STAND = Study of Transitioning from AlEndronate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

Disponibles en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulta del 25 de noviembre de 2008.

Cummings SR, et al. *Osteoporos Int*. 2009;20:167. Late-breaking abstract OC39.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.



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

## Estudio FREEDOM

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

# 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\* Rx a los 36 meses

- Variables secundarias:**
- 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 con Rx.

SC = subcutáneo; Q6M = una vez cada 6 meses

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

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.



# Inclusión de Pacientes

## Criterios de Inclusion:

- Mujeres Postmenopáusicas de edades entre 60 y 90 años.
- T-score  $< -2.5$  en columna lumbar o cadera total y no  $< -4.0$  en cualquier punto.

## Criterios de Exclusion:

- Cualquier fractura severa o  $> 2$  fracturas vertebrales moderadas.
- Cualquier condición susceptible de alterar el metabolismo óseo.

# Objetivos

## Objetivo primario:

- Nuevas fracturas vertebrales\* Rx a los 36 meses
  - Definida como incremento en  $\geq 1$  grado (análisis semicuantitativo) respecto a la basal.

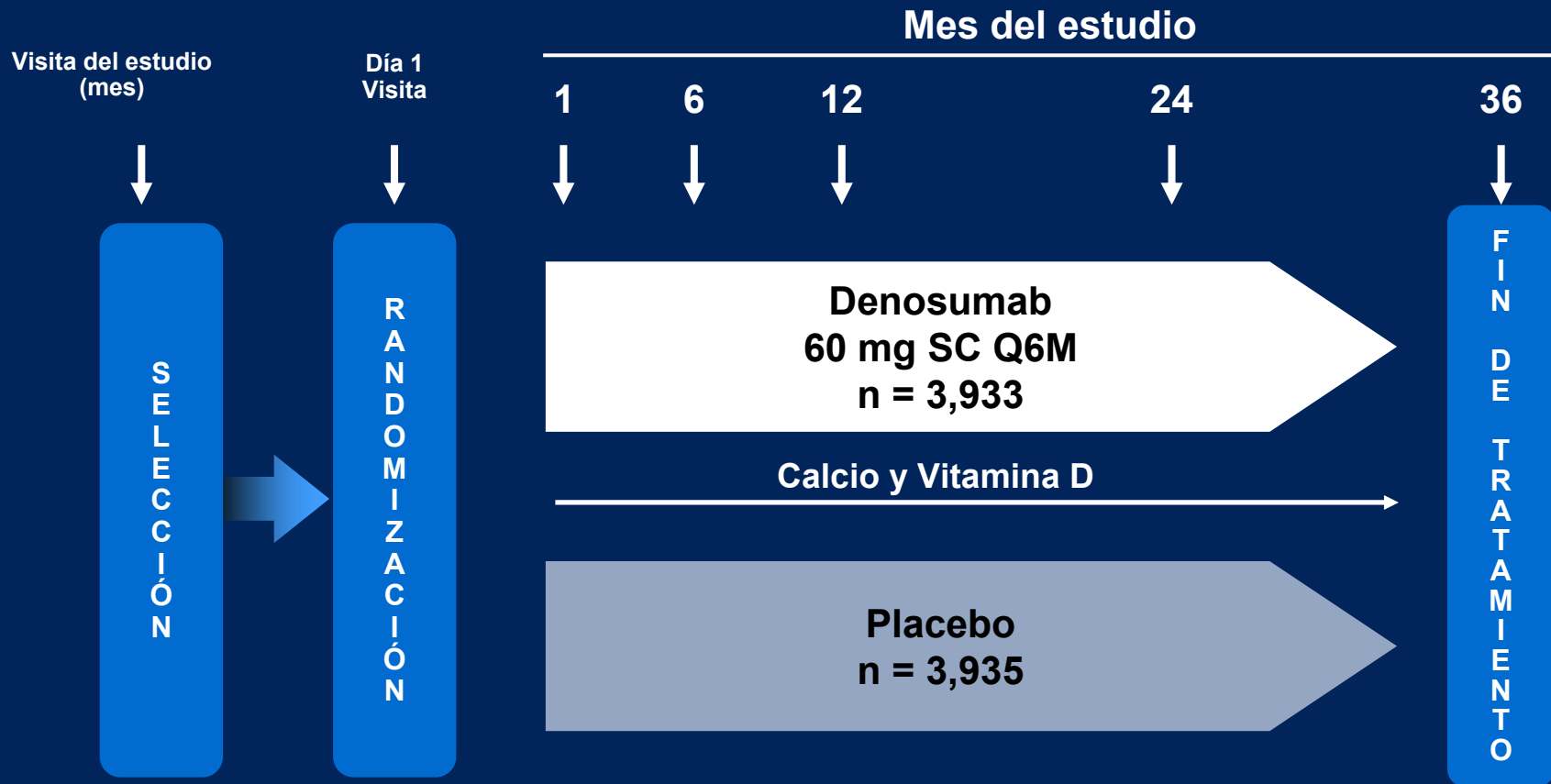
## Objetivos

## secundarios:

- Fracturas no vertebrales:
  - Confirmación radiológica
  - Excluidas las fracturas de cráneo, cara, dedos
  - Excluidas las fracturas traumatológicas de alta energía.
- Fractura de Cadera.

# Diseño del estudio

## Fase III: estudio FREEDOM



# Características basales y distribución de los pacientes

## Fase III: estudio FREEDOM

	<b>Placebo (n = 3.906)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M (n = 3.902)</b>
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

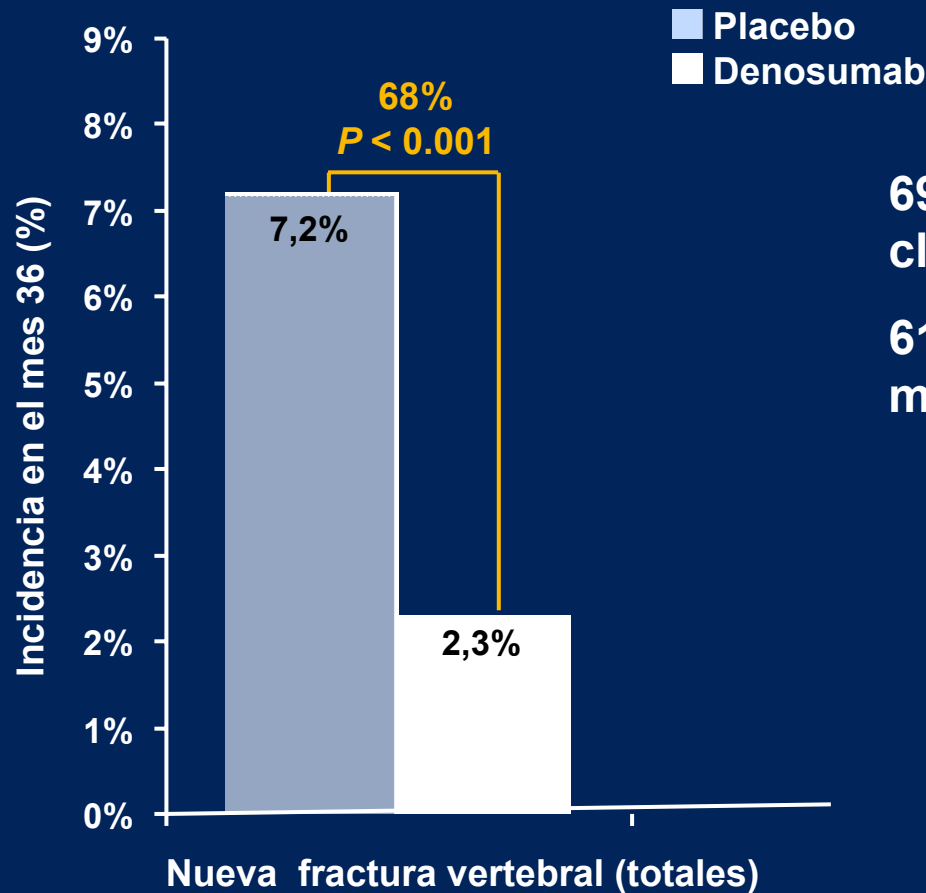
Cummings SR, et al. *Osteoporosis Int.* 2009;20:167. Abstract OC39 y presentación oral.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Efecto del denosumab sobre el riesgo de fractura durante 36 meses

Fase III: estudio FREEDOM

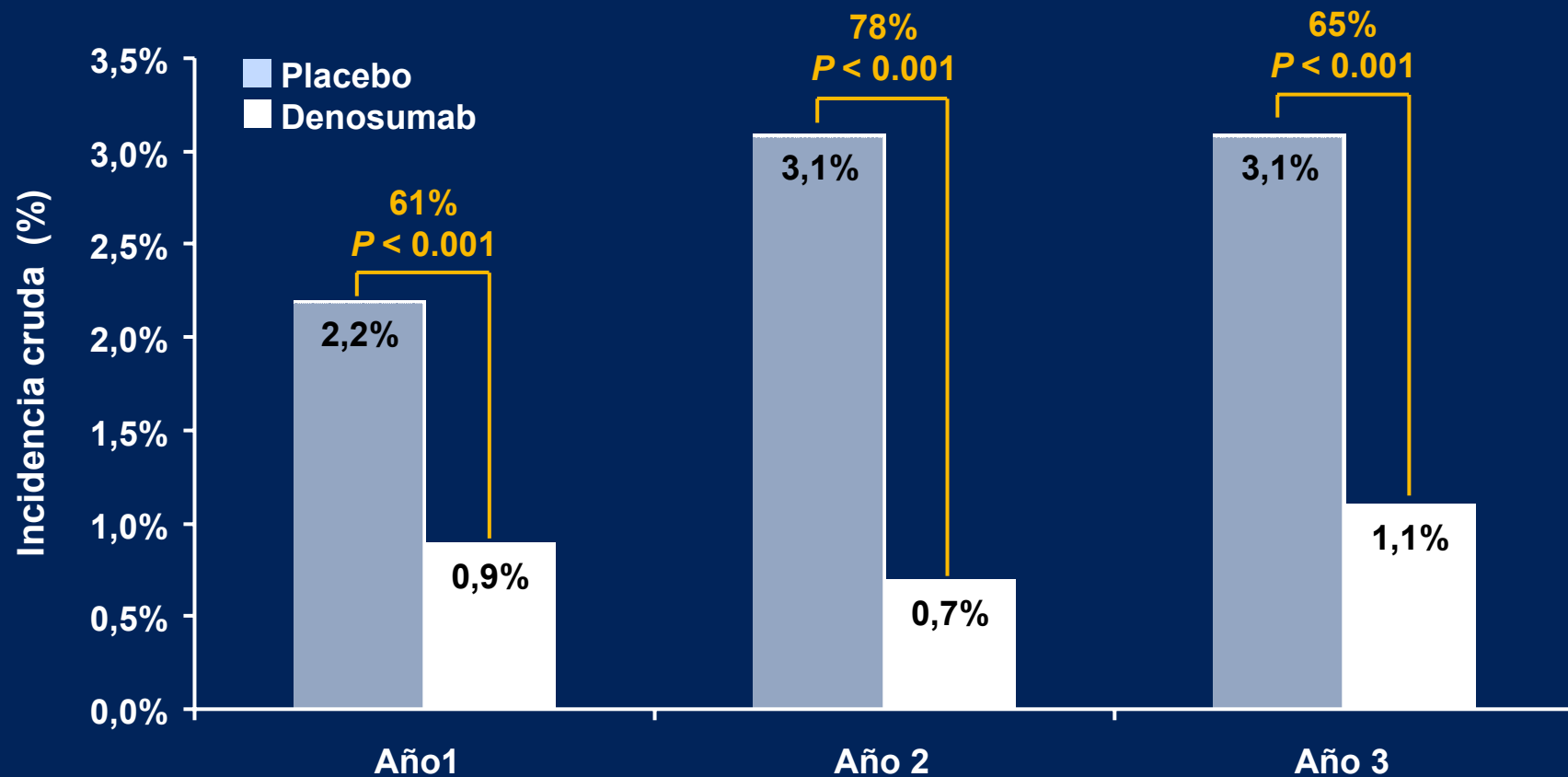


**69% Reducción en nuevas fracturas clínicas vertebrales (RRR)**

**61% Reducción en fracturas múltiples (RRR)**

# Efecto del 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

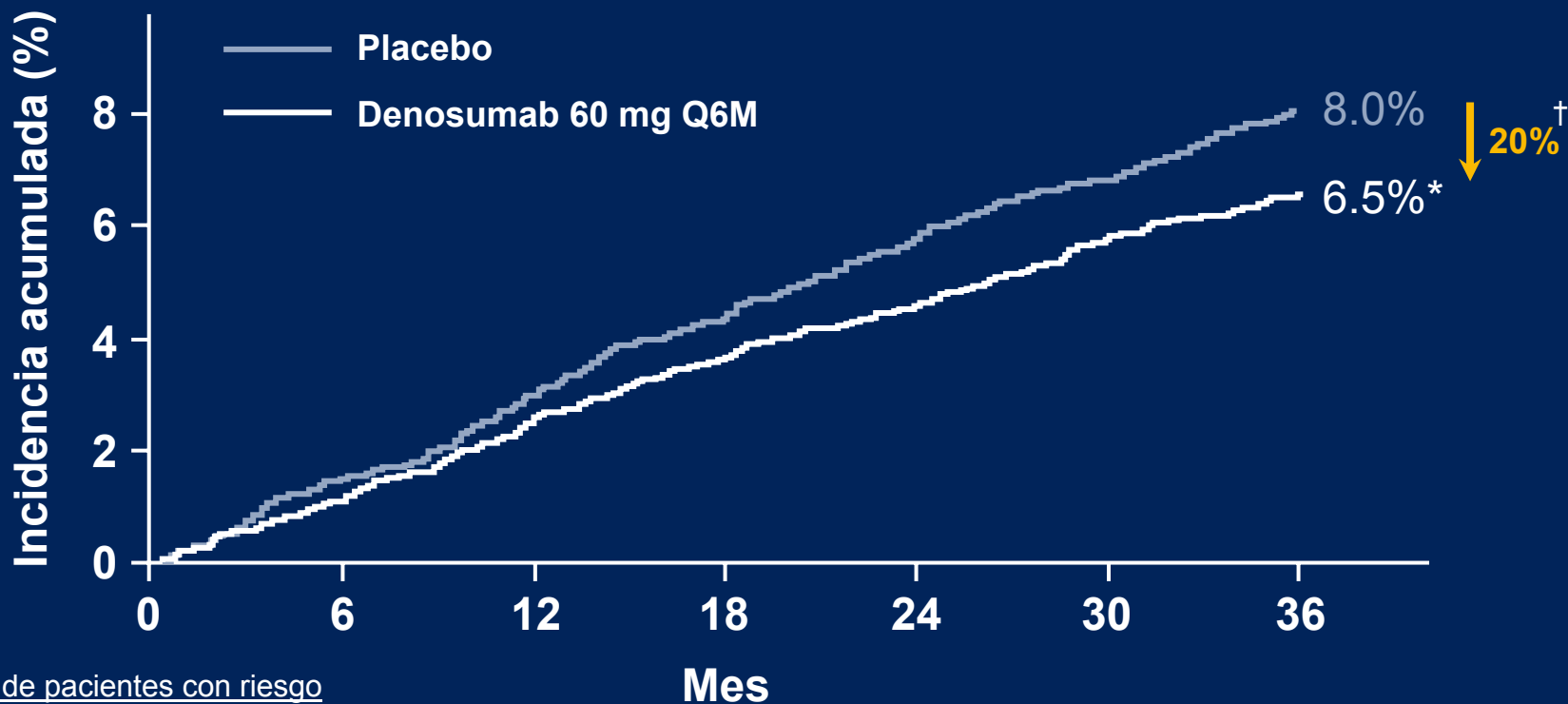
Adaptado de: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Efecto del denosumab en 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% (95% CI: 0.67, 0.95)

\*P = 0.01

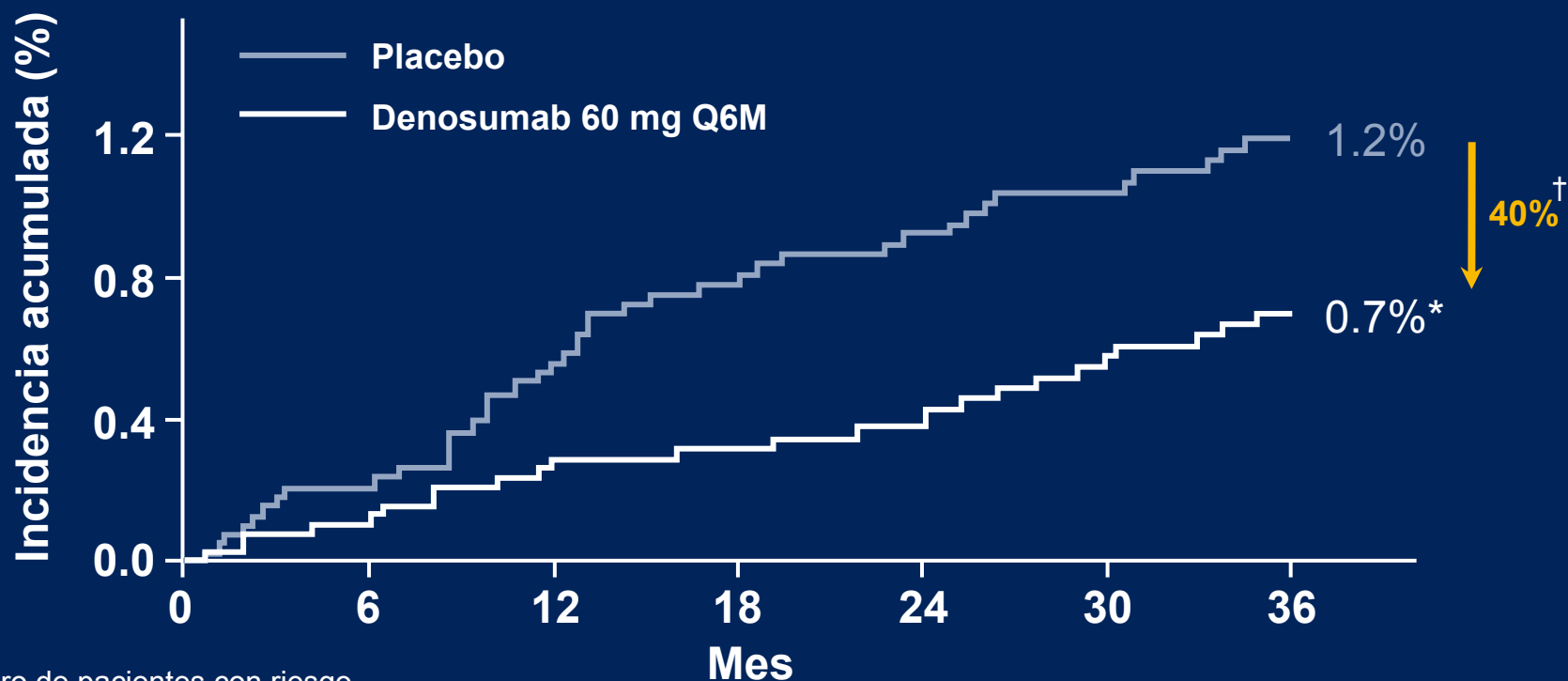
Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009;361(8):756-66.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Efecto del denosumab en 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% (95% CI: 0.37, 0.97)

\* $P = 0.04$

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

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

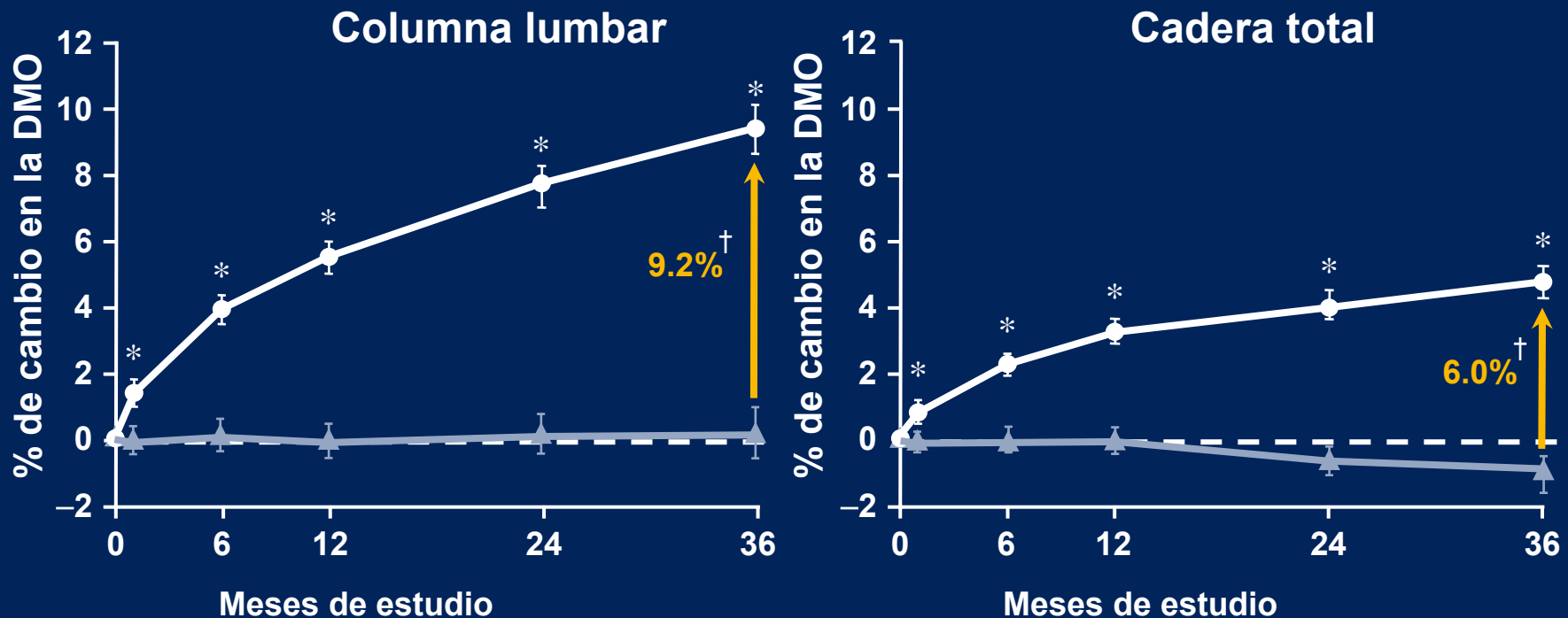


# Efecto del denosumab sobre el cambio de la densidad mineral ósea durante 36 meses

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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

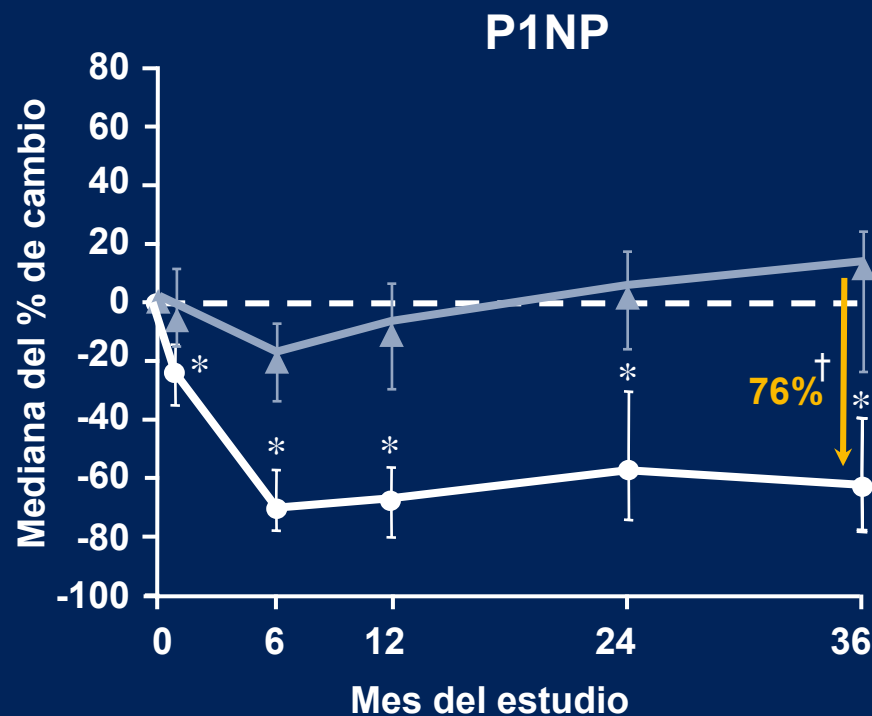
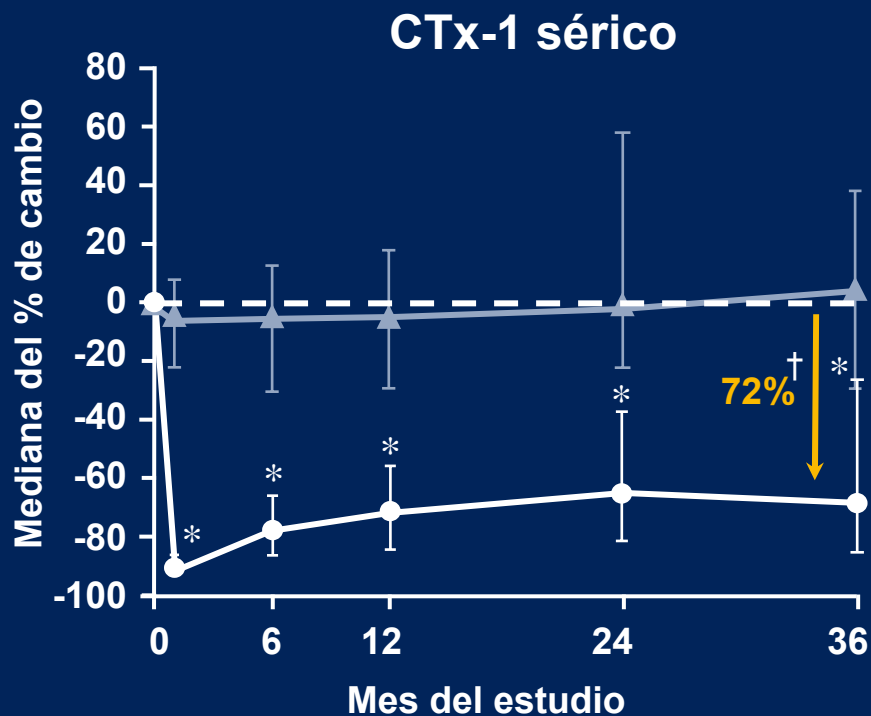
# Efecto del denosumab sobre el porcentaje de cambio de los marcadores de recambio óseo durante 36 meses

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.

# Resumen de acontecimientos adversos durante los 36 meses

*Fase III: estudio FREEDOM*

	<b>Placebo (n = 3,876)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)</b>	<b>P value</b>
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)
<b>Acontecimientos adversos</b>		
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 consolidada	1 (0,03)	0 (0)
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)
<b>Acontecimientos adversos con una incidencia <math>\geq 2\%</math> y <math>P \leq 0.05</math></b>		
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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# 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
<b>Acontecimientos adversos graves</b>			
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 auricular	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
<b>Acontecimientos adversos graves con una incidencia <math>\geq 0.1\%</math> y <math>P \leq 0.01</math></b>			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Conmoción	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

# Programa de desarrollo clínico de denosumab

## Osteoporosis

**Tratamiento de la OPM  
(FREEDOM)  
(n = 7.868)**

**Prevención de la OPM  
(DEFEND)  
(n = 332)**

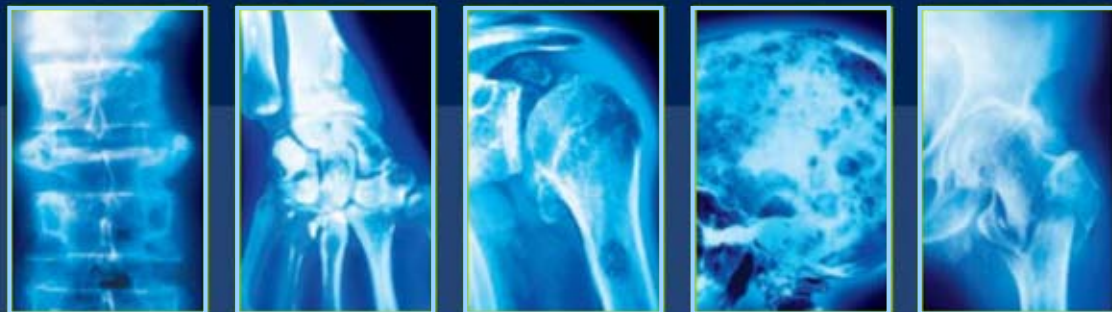
**Denosumab frente a alendronato  
(DECIDE)  
(n = 1.189)**

**Bisphosphonate Transition  
(STAND)  
(n = 504)**

**~ 10.000 sujetos**

OPM = osteoporosis posmenopáusicas; 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 Alendronate to Denosumab; OPM = osteoporosis posmenopáusicas

Disponibile en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulta del 25 de noviembre de 2008.



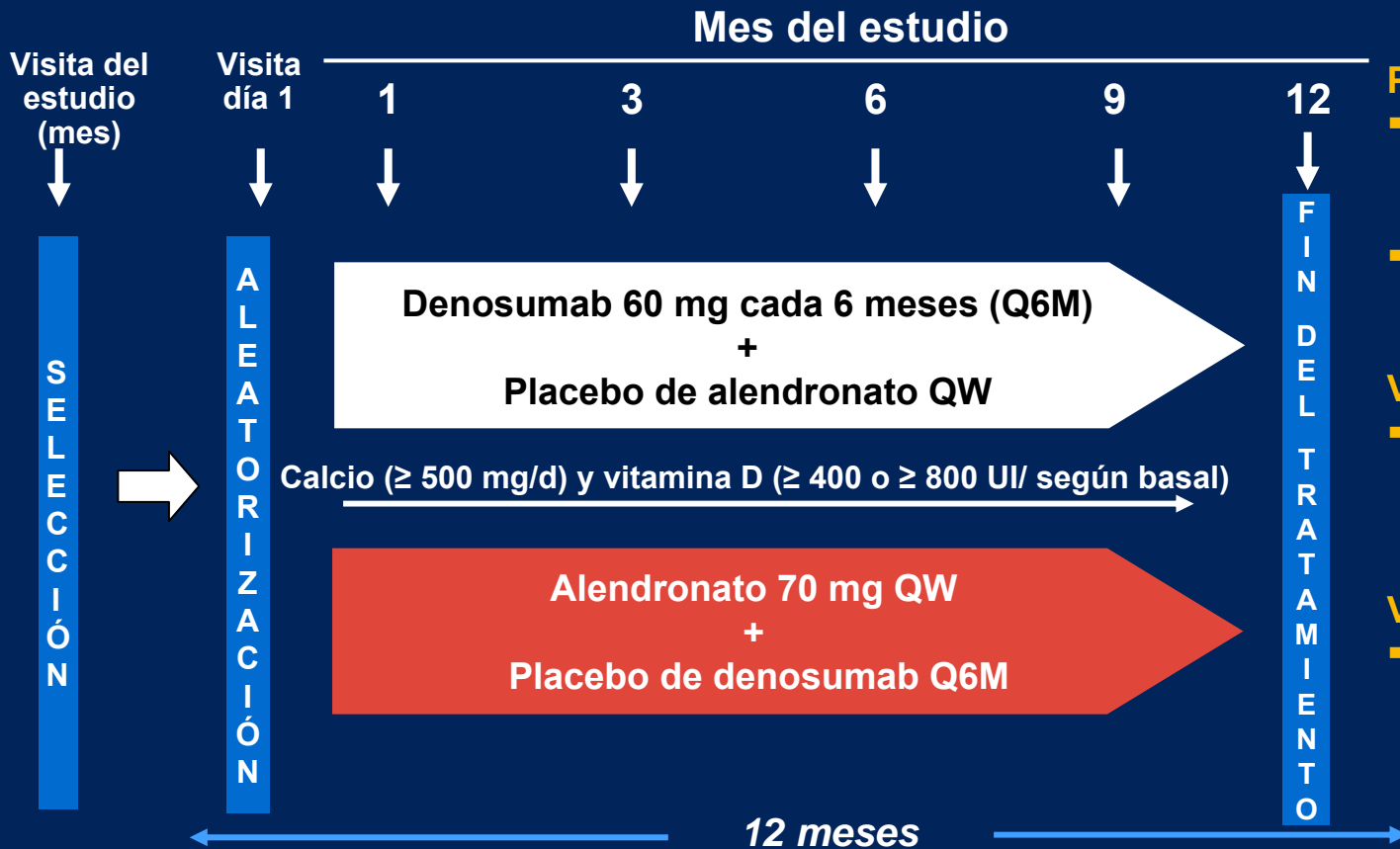
Estudio de Fase III sobre el efecto de denosumab vs alendronato (ALN) en la densidad mineral ósea:

## Estudio DECIDE

*Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. Alendronate*

# 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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.



# Datos demográficos.

Fase III: estudio DECIDE

	<b>Alendronato 70 mg QW (N = 595)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)</b>
<b>Edad, media (DE)</b>	<b>64,6 (8,3)</b>	<b>64,1 (8,6)</b>
<b>Años desde la menopausia, media (DE)</b>	<b>17,8 (9,8)</b>	<b>16,5 (10,2)</b>
<b>Puntuación T de DMO basal, media (DE)</b>		
Columna lumbar	- 2,57 (0,75)	- 2,57 (0,75)
Cadera total	- 1,69 (0,81)	- 1,75 (0,79)
<b>Pacientes con uso previo de medicación para osteoporosis, %</b>	<b>24</b>	<b>23</b>
<b>Fractura anterior, n (%)</b>		
Cualquier tipo*	<b>301 (51)</b>	<b>289 (49)</b>
Osteoporótica†	<b>244 (41)</b>	<b>238 (40)</b>

\*Pacientes que notificaron  $\geq 1$  fractura producida a cualquier edad.

†Excepto las de cráneo, cara, mandíbula, vértebras cervicales, metacarpo y falanges de dedos y dedos de los pies, o las fracturas causadas por traumatismos graves.

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

# Distribución de los pacientes

*Fase III: estudio DECIDE*

	<b>Alendronato 70 mg QW n (%)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M n (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Aleatorizados</b>	<b>595</b>	<b>594</b>	<b>1.189</b>
<b>Completaron el estudio</b>	<b>553 (92,9)</b>	<b>561 (94,4)</b>	<b>1.114 (93,7)</b>
<b>Discontinuaron el estudio</b>	<b>42 (7,1)</b>	<b>33 (5,6)</b>	<b>75 (6,3)</b>
<b>Retirada del consentimiento</b>	<b>18 (3,0)</b>	<b>17 (2,9)</b>	<b>35 (2,9)</b>
<b>Acontecimiento adverso</b>	<b>10 (1,7)</b>	<b>8 (1,3)</b>	<b>18 (1,5)</b>
<b>Pérdida de seguimiento.</b>	<b>8 (1,3)</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>11 (0,9)</b>
<b>Muerte</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>2 (0,2)</b>
<b>Otros*</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>9 (0,8)</b>
<b>Incluidos en el análisis de eficacia</b>	<b>586 (98,5)</b>	<b>593 (99,8)</b>	<b>1.179 (99,2)</b>
<b>Incluidos en el análisis de seguridad</b>	<b>586 (98,5)</b>	<b>593 (99,8)</b>	<b>1.179 (99,2)</b>

\*Incluye decisión de no elegibilidad, incumplimiento, decisión administrativa y otros.

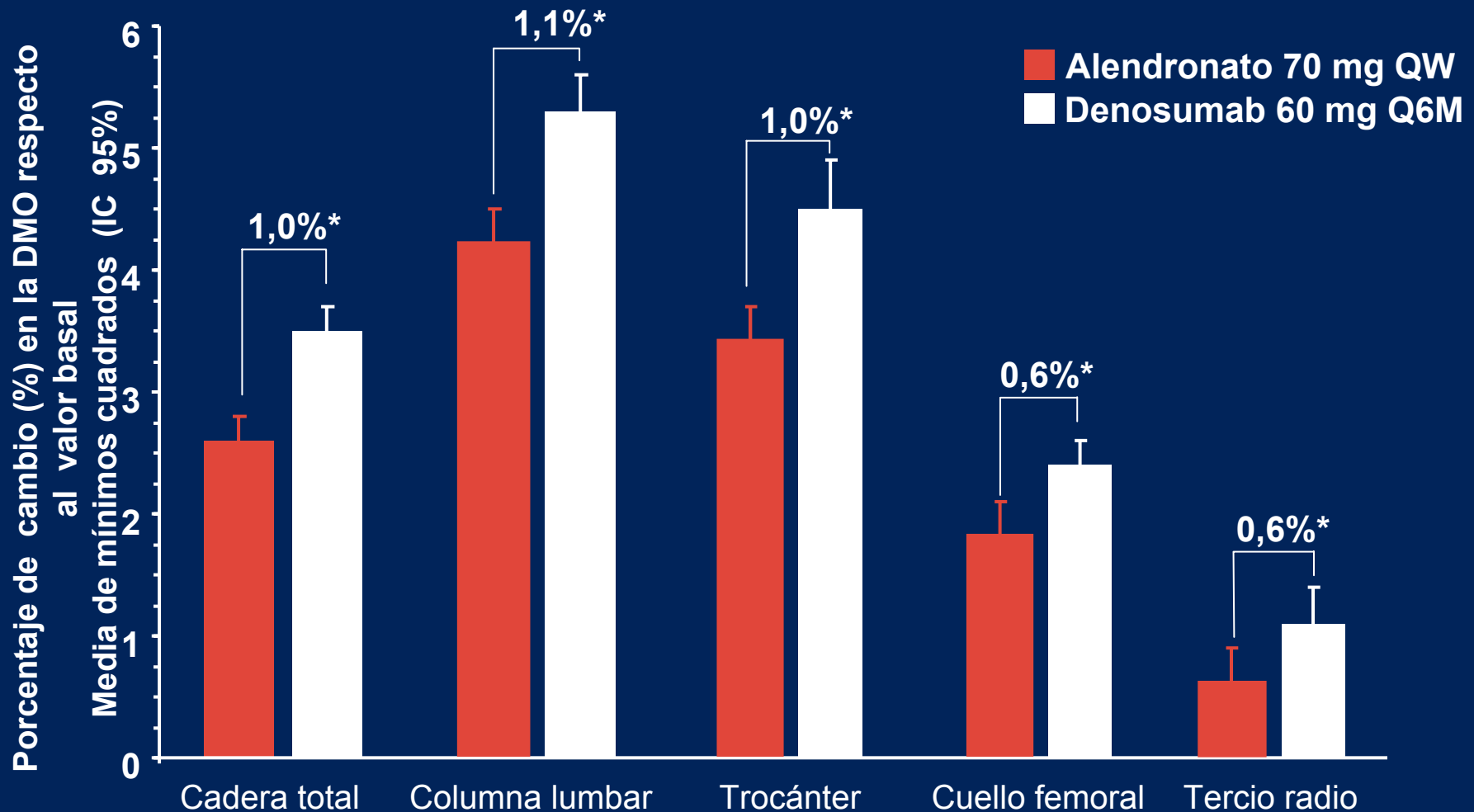
Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# 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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

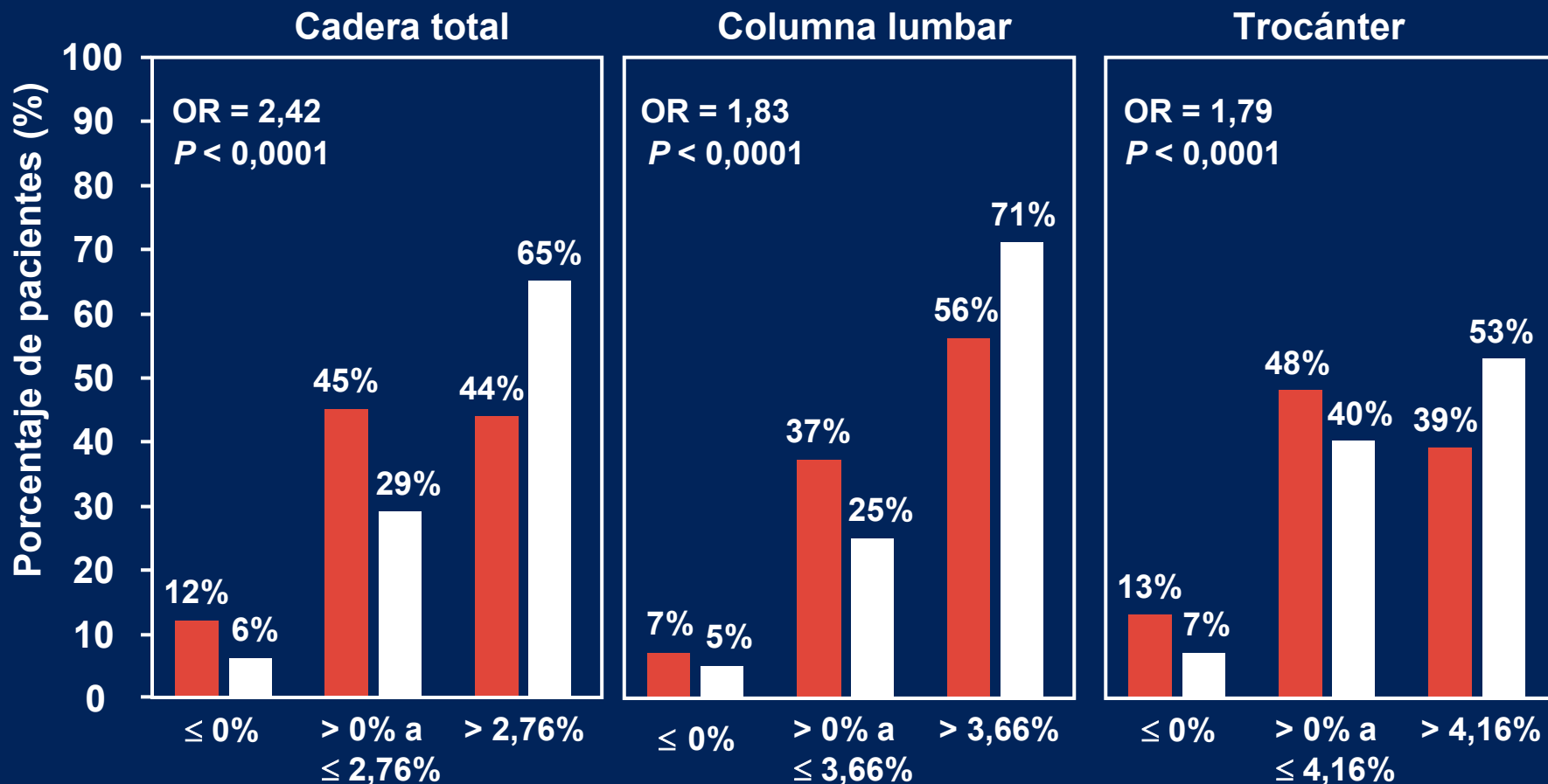
No copiar ni distribuir.

# Análisis post-hoc del cambio en la DMO de cadera total, columna lumbar y trocánter en sujetos respondedores

Fase III: estudio DECIDE

■ Alendronato 70 mg QW

■ Denosumab 60 mg Q6M



OR = Odds Ratio (razón de probabilidades).

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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

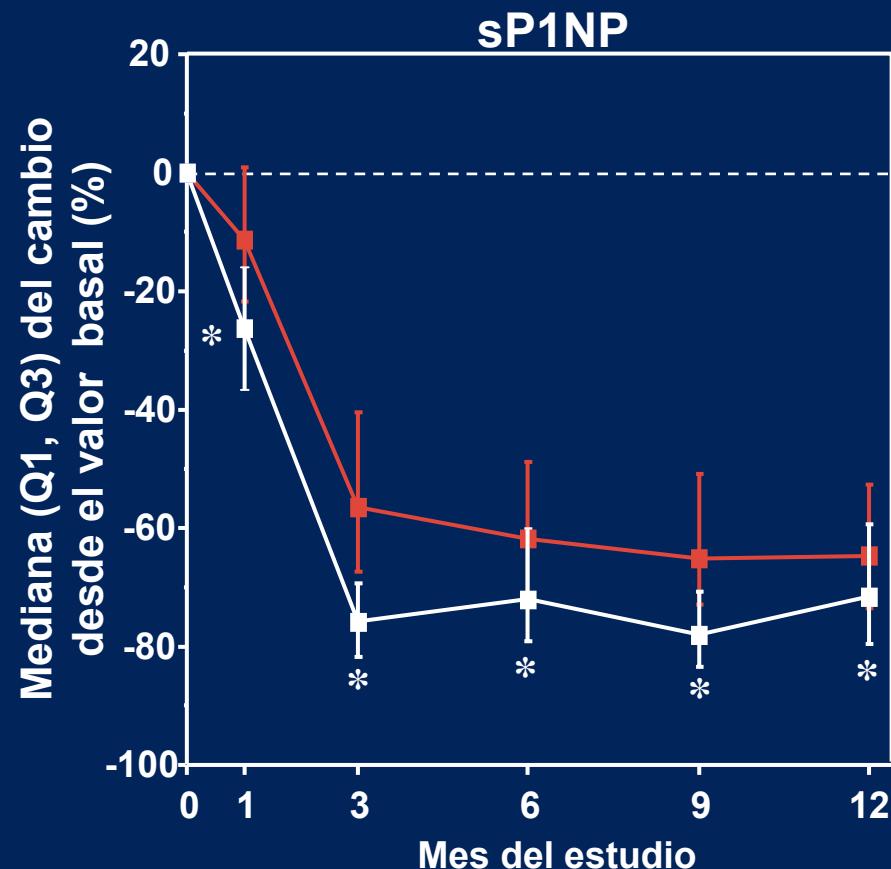
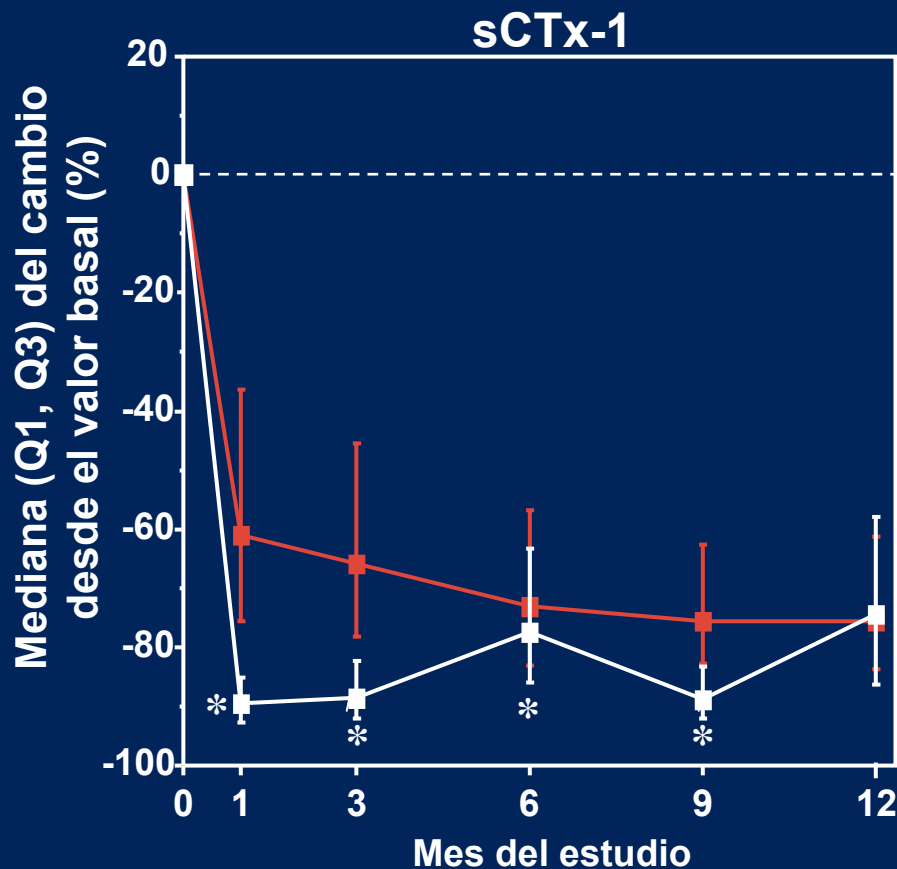
No copiar ni distribuir.

# 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.

# Resumen de Acontecimientos Adversos

*Fase III: estudio DECIDE*

<b>Acontecimientos Adversos, n (%)</b>	<b>Alendronato 70 mg QW (n = 586)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M (n = 593)</b>
<b>Todos los AA</b>	<b>482 (82,3)</b>	<b>480 (80,9)</b>
<b>Acontecimientos Adversos Graves</b>	<b>37 (6,3)</b>	<b>34 (5,7)</b>
<b>Infecciones</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>9 (1,5)</b>
<b>Neoplasias malignas</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>5 (0,9)</b>
<b>Mortales</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>1 (0,2)</b>
<b>Provocaron la discontinuación de la medicación en estudio</b>	<b>22 (3,8)</b>	<b>26 (4,4)</b>
<b>Provocaron la discontinuación del estudio</b>	<b>10 (1,7)</b>	<b>8 (1,3)</b>

N = número de pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco activo en investigación  
Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Fracturas notificadas como Acontecimiento Adverso

*Fase III: estudio DECIDE*

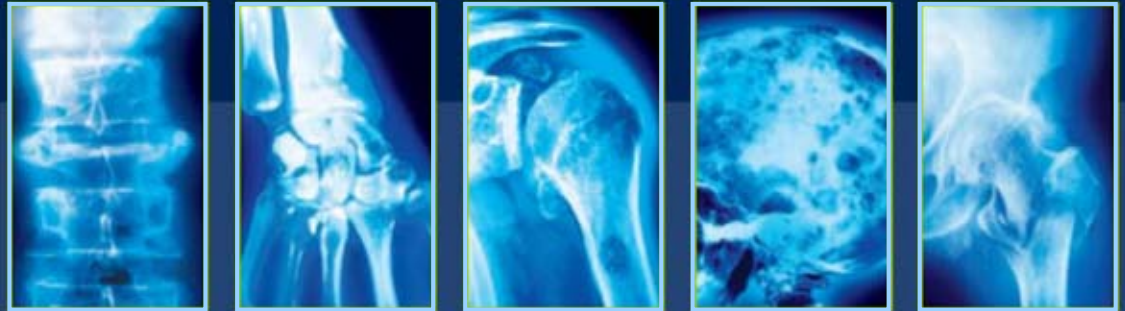
Pacientes con fractura*, n (%)	Alendronato 70 mg QW (n = 586)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 593)
<b>Total de fracturas notificadas</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>24 (4,0)</b>
<b>Acontecimiento adverso grave de fractura</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>1 (0,2)</b>
<b>Fractura osteoporótica**</b>	<b>13 (2,2)</b>	<b>18 (3,0)</b>

Las fracturas se notificaron como acontecimientos adversos.

\*Este estudio no tenía la potencia estadística necesaria para poder comparar la tasa de fracturas entre ambos grupos de tratamiento

\*\*Excepto las causadas por traumatismo grave o las de cráneo, cara, mandíbula, vértebras cervicales, metacarpo y falanges de dedos y dedos de los pies.

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



Efecto de denosumab vs alendronato en la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y la seguridad, en mujeres previamente tratadas con alendronato.  
Datos del estudio de FASE III

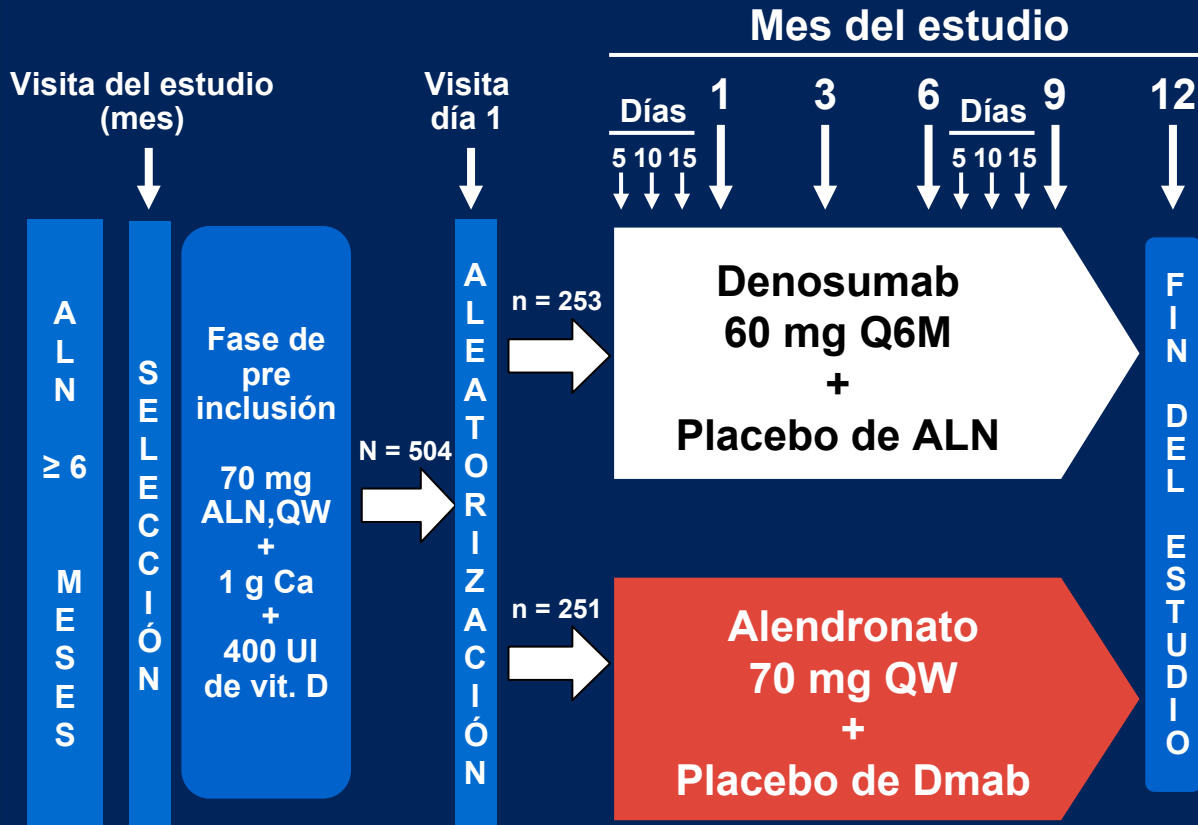
## Estudio STAND

*Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab*



# Diseño del estudio STAND

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



## Criterios de inclusión

- Mujeres posmenopáusicas  $\geq 55$  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.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Características basales y distribución de los pacientes

## Fase III: estudio STAND

	Alendronato 70 mg QW (n = 251)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 253)	Total (N = 504)
Edad media (años)	68,2 (7,7)	66,9 (7,8)	67,6 (7,8)
IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 (4,0)	24,2 (3,8)	24,4 (3,9)
Tiempo medio desde la menopausia (años)	19,9 (9,9)	18,8 (9,2)	19,3 (9,6)
Mediana de meses previos con BP (rango)	34,5 (6 - 192 m)	36,0 (6 - 133 m)	36,0 (6 - 199 m)
Historia de fractura osteoporótica, n (%)*	117 (47%)	134 (53%)	251 (50%)
T score de la DMO en cadera total (media)	-1,81 (0,74)	-1,79 (0,82)	-1,80 (0,78)
T score de la DMO en columna lumbar (media)	-2,62 (0,79)	-2,64 (0,75)	-2,63 (0,77)
CTx sérico (ng/mL) (mediana intercuartiles Q1 Q3)	0,207 (0,132, 0,320)	0,187 (0,127, 0,291)	0,204 (0,130, 0,309)
P1NP sérico (µg/L) (mediana intercuartiles Q1 Q3)	22,52 (15,81, 31,16)	21,24 (16,04, 28,79)	22,11 (15,97, 29,82)
Pacientes que finalizaron el estudio, n (%)	238 (94,8)	243 (96,0)	481 (95,4)

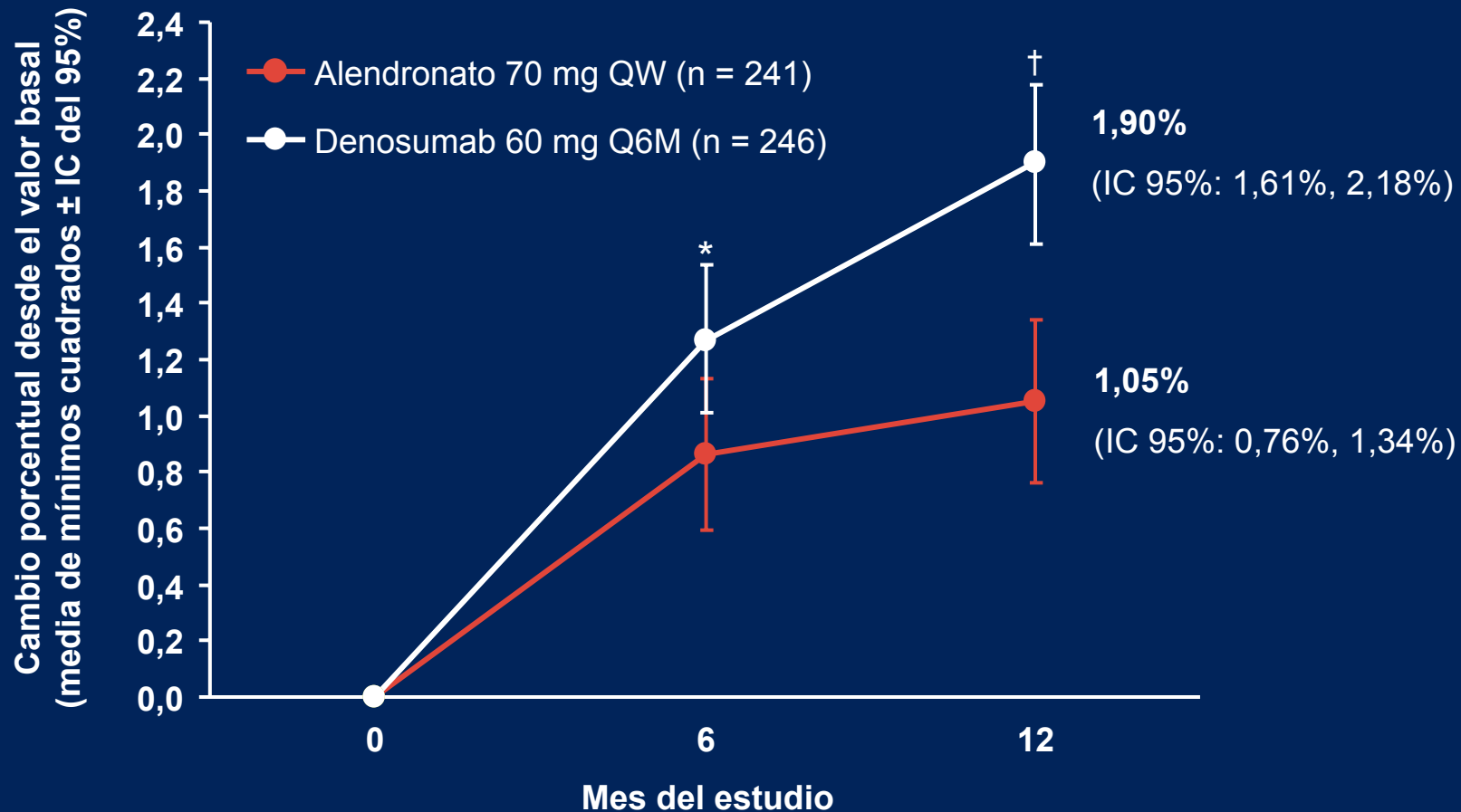
\*Definida como fracturas osteoporóticas tanto vertebrales como no vertebrales, aunque en este estudio no se incluyó la evaluación de las fracturas vertebrales.

n = subgrupo de sujetos; N = número total de sujetos aleatorizados.

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 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  $\geq 1$  posbasal.

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

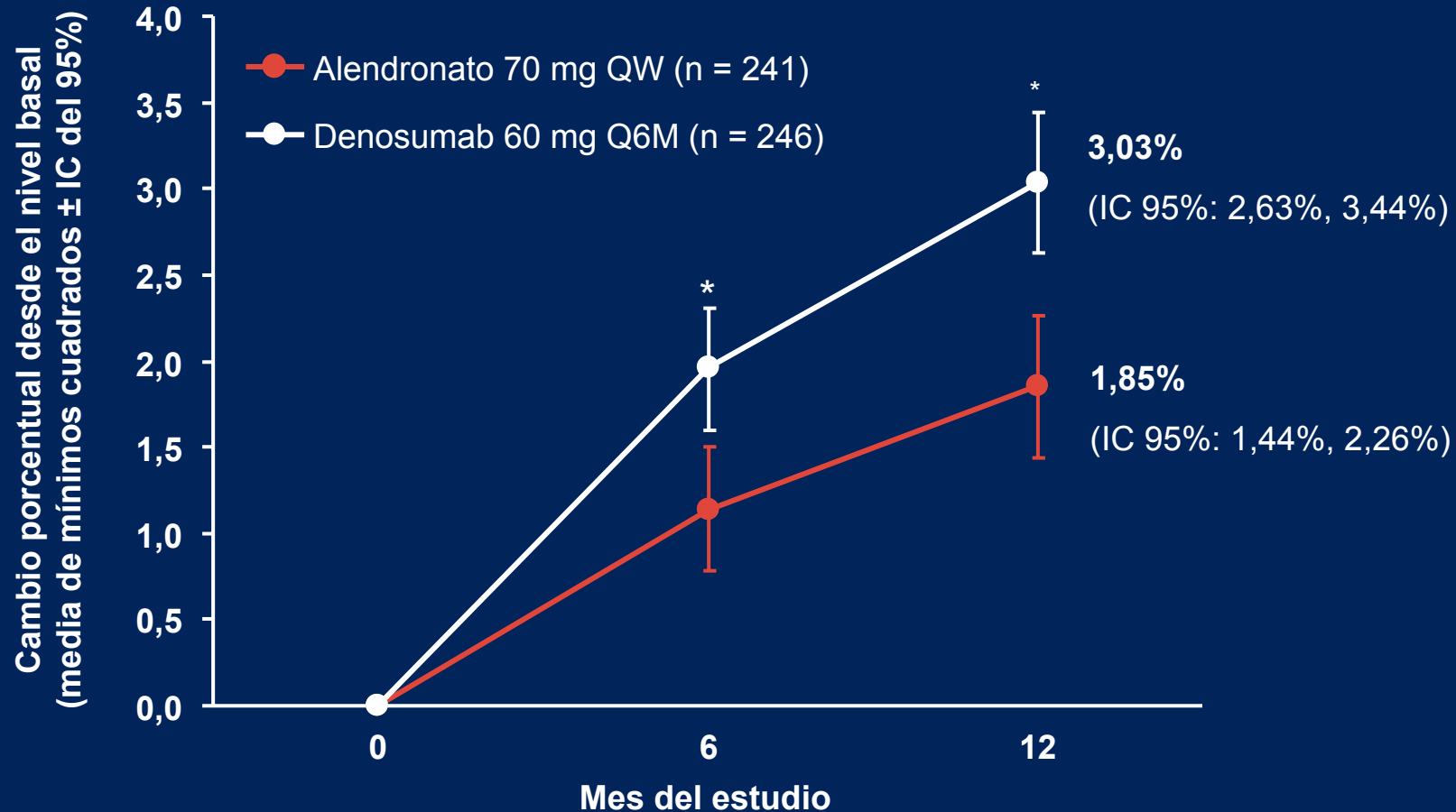
Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# 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  $\geq 1$  posbasal.

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

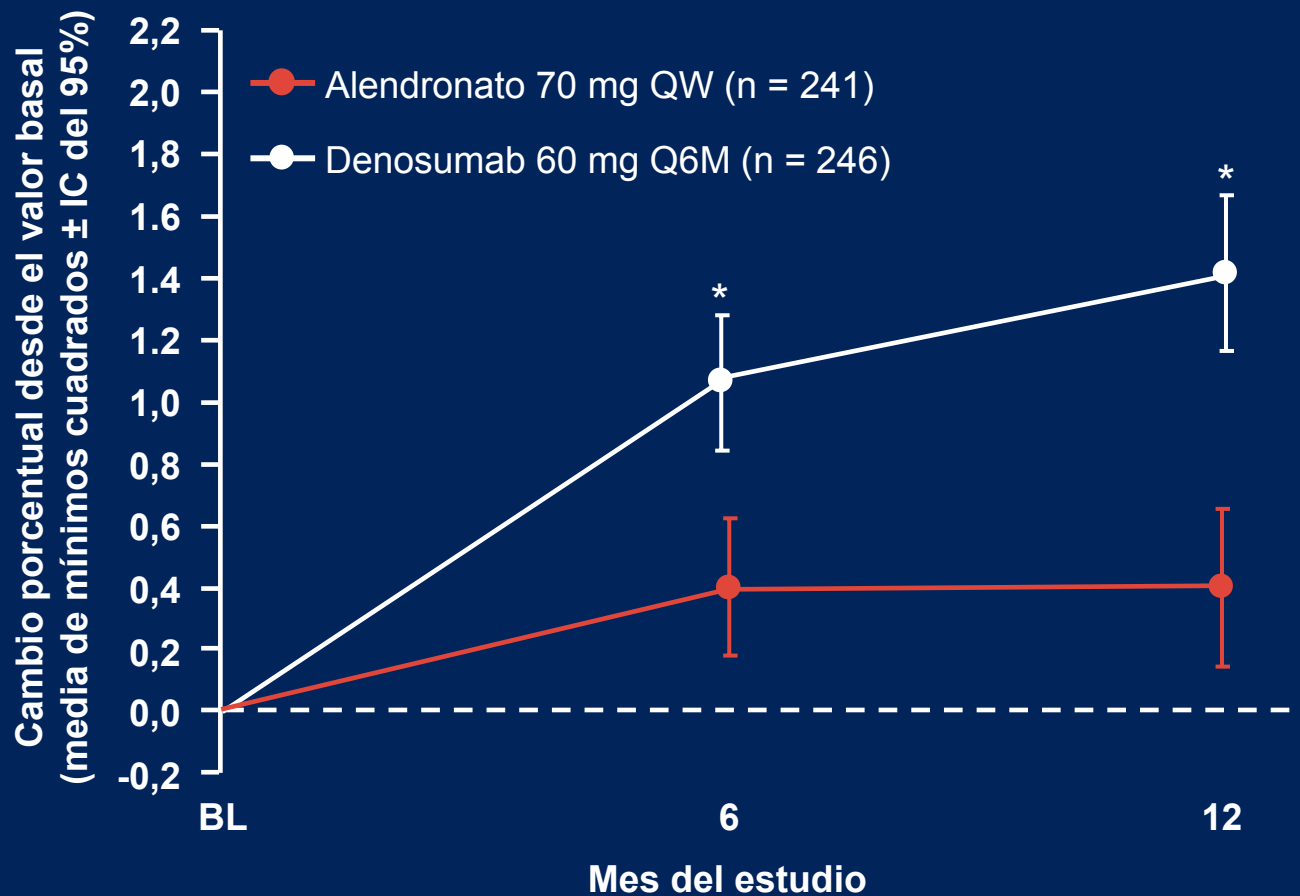
Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Efecto del tratamiento sobre la DMO del cuello femoral durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



\* $P \leq 0,01$ .

n = número de sujetos con una evaluación basal y  $\geq 1$  posbasal.

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

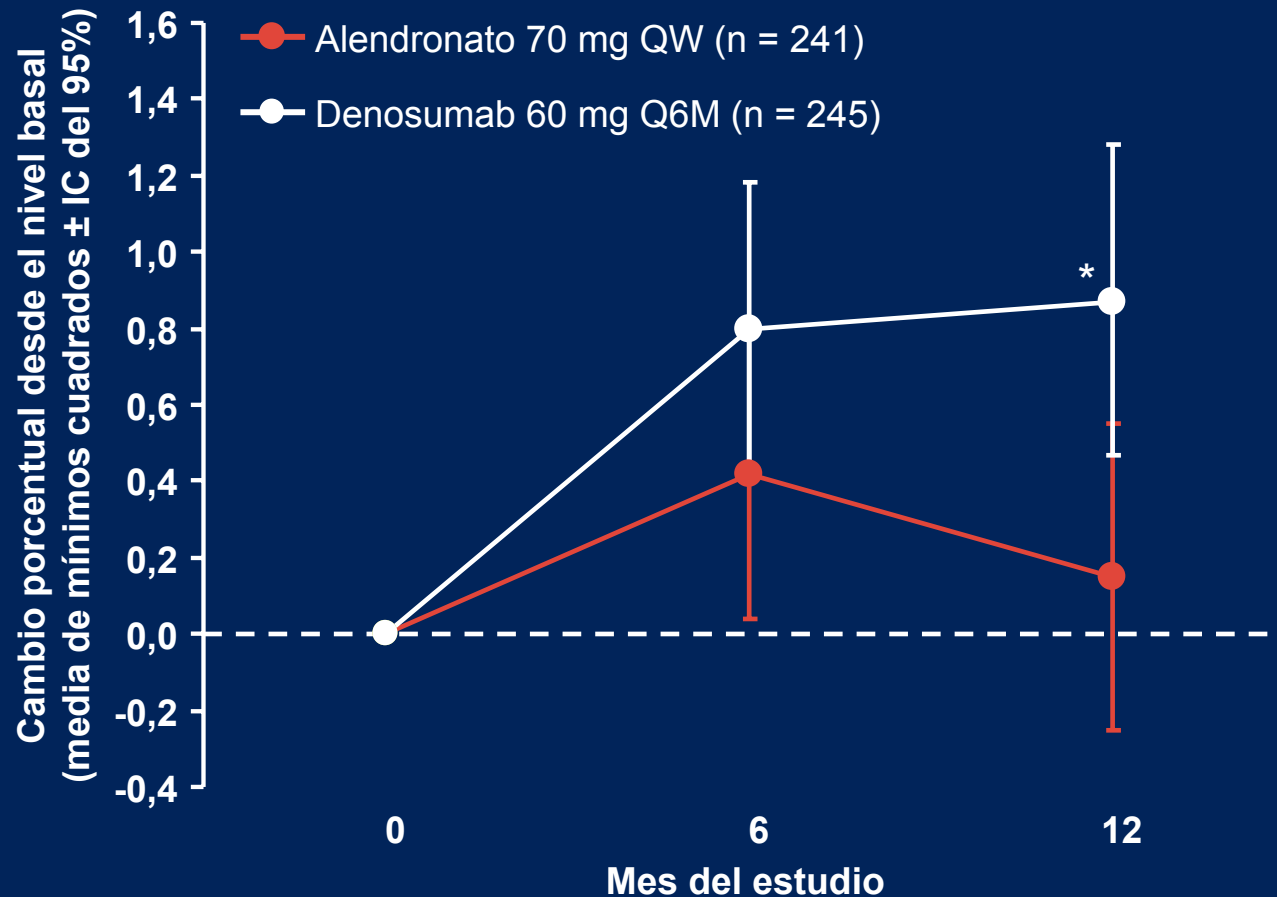
Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Efectos del tratamiento sobre la DMO del tercio del radio durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



\* $P = 0,025$ .

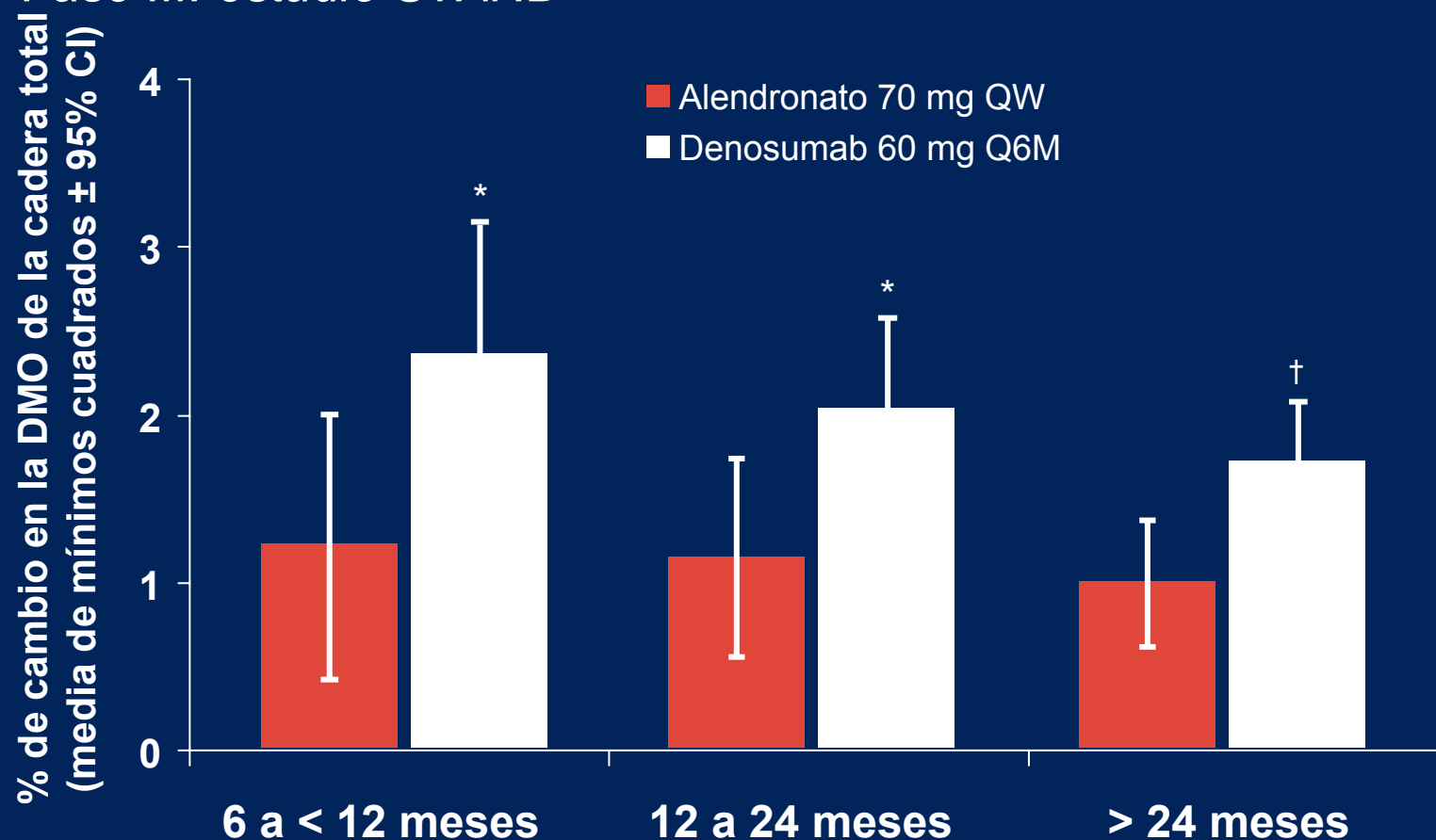
n = número de sujetos con una evaluación basal y  $\geq 1$  posbasal.

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 and poster.

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

Fase III: estudio STAND



\* $P < 0.05$

† $P < 0.01$

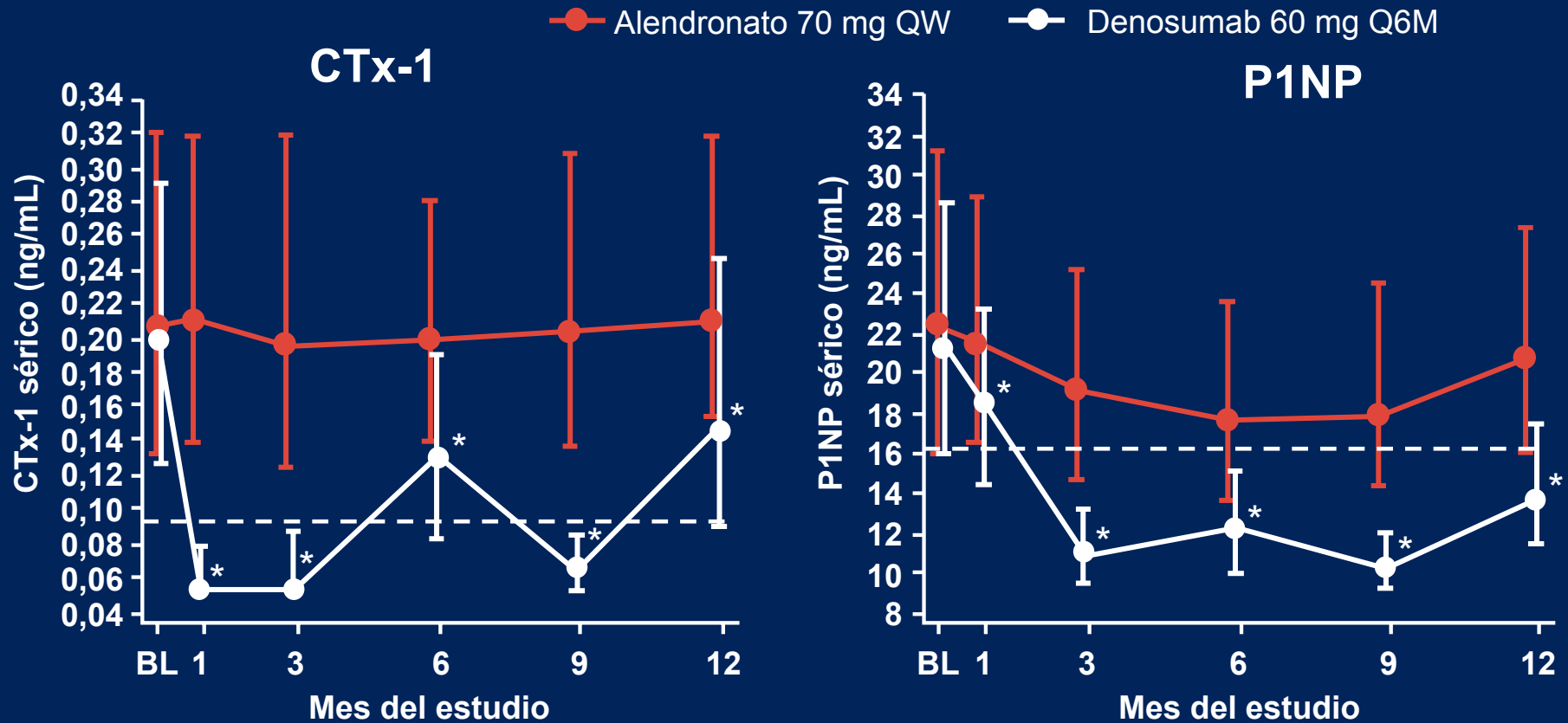
Adaptado de Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. doi:10.1359/JBMR.090716. (publicación on-line ahead of print, julio 2009)

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# 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.

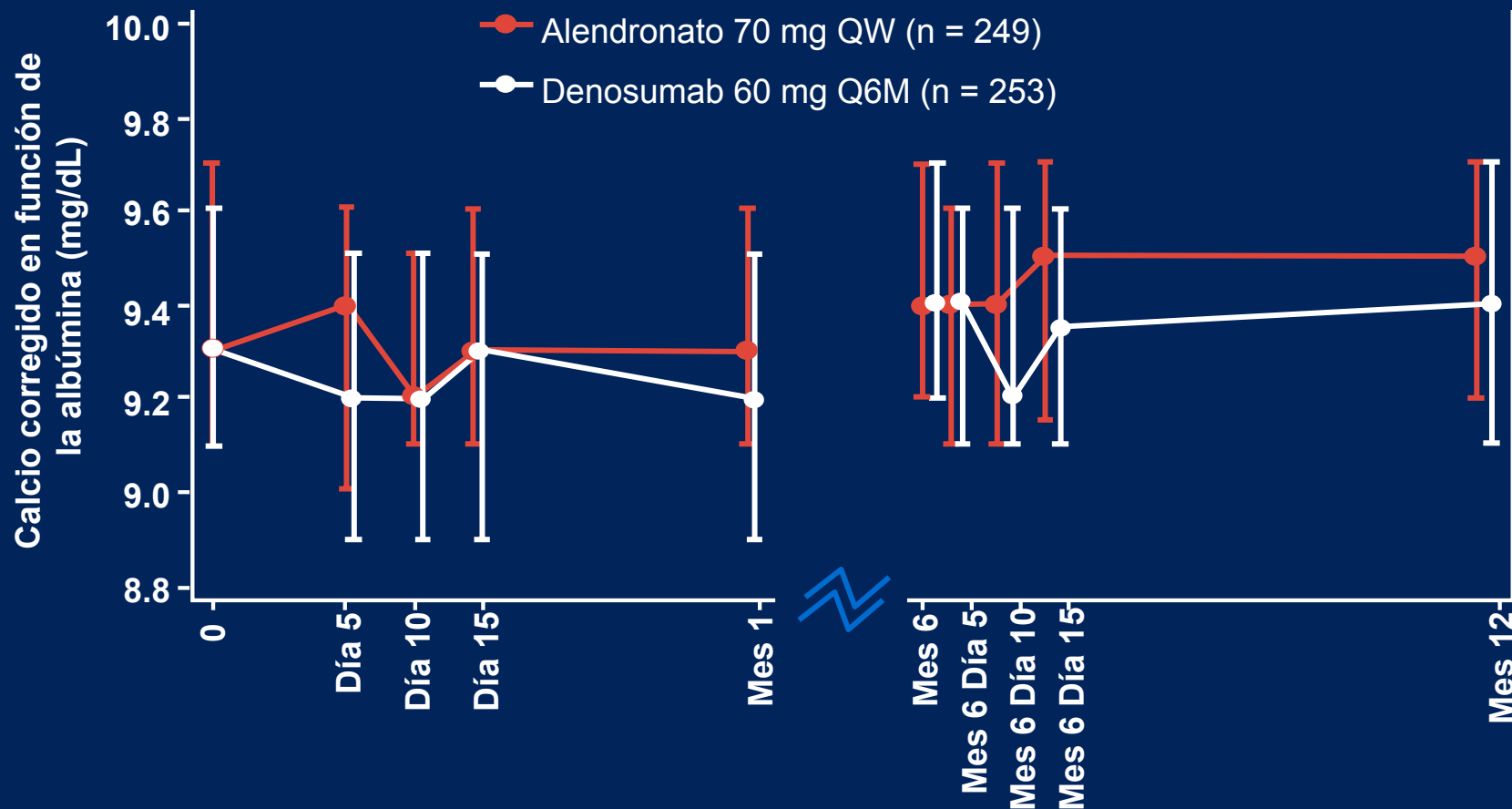
En el análisis no se imputaron los valores perdidos.

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



# Efecto del tratamiento sobre las concentraciones de calcio sérico durante 12 meses

Fase III: estudio STAND



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

Rango de referencia para los valores de calcio sérico: 8.5–10.2 mg/dL (2.1–2.6 mmol/L).

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

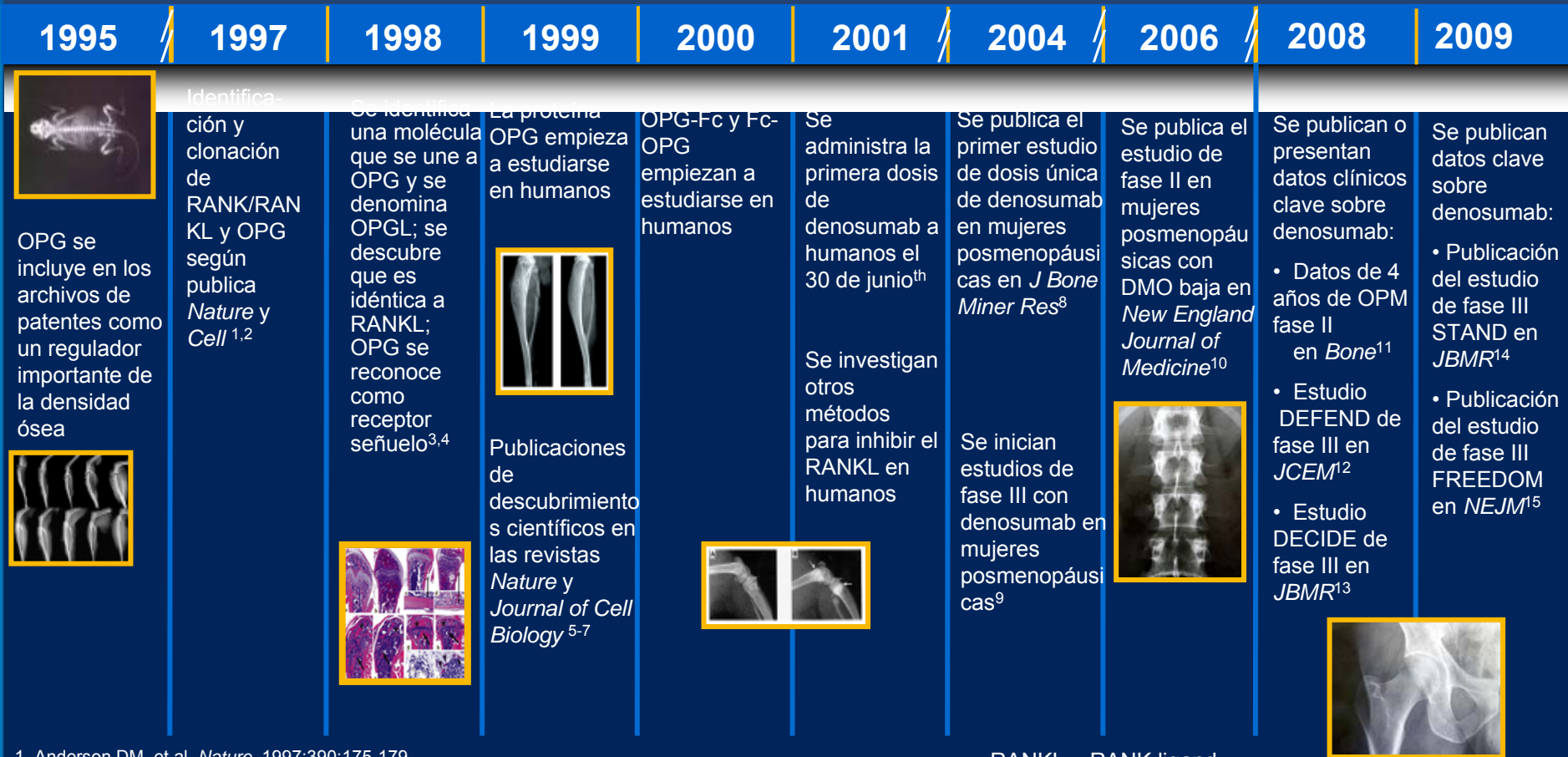
© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Resumen y conclusiones finales.

- Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido al ligando del RANK en desarrollo clínico.
- La pauta de dosificación en los ensayos fase III en PMO ha sido de 60 mg por vía SC cada 6 meses.
- En el estudio FREEDOM denosumab se asoció a una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales (68%), fracturas no vertebrales (20%) y fracturas de cadera (40%) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.
- En los estudios DECIDE y STAND denosumab aumentó la DMO y redujo los marcadores de remodelado en comparación con alendronato.
- La seguridad y tolerabilidad de denosumab fue comparable a la del placebo y del alendronato.

# Cronología del descubrimiento de la vía RANK/RANKL/OPG y del desarrollo de denosumab



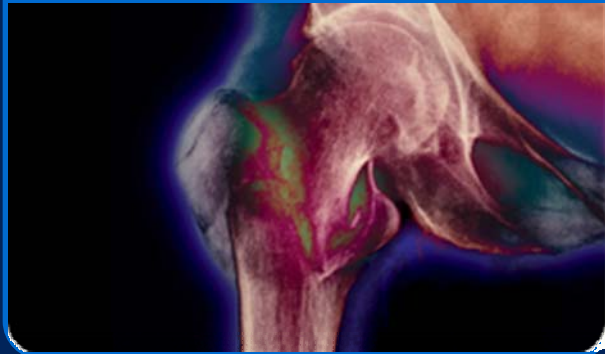
1. Anderson DM, et al. *Nature*. 1997;390:175-179.  
 2. Simonet WS, et al. *Cell*. 1997;89:309-319.  
 3. Lacey DL, et al. *Cell*. 1998;93:165-176.  
 4. Yasuda H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3597-3602.  
 5. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;397:315-323.  
 6. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;402:304-309.  
 7. Burgess TL, et al. *J Cell Biol*. 1999;145:527-538.

8. Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1059-1066.  
 9. Available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Accessed June 16, 2008.  
 10. McClung MR, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.  
 11. Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.  
 12. Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2149-2157.  
 13. Brown JP, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-161.  
 14. Kendler DL, et al. [Published online ahead of print July 13, 2009]. *J Bone Miner Res*. doi:10.1359/JBMR.090716.  
 15. Cummings SR, et al. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

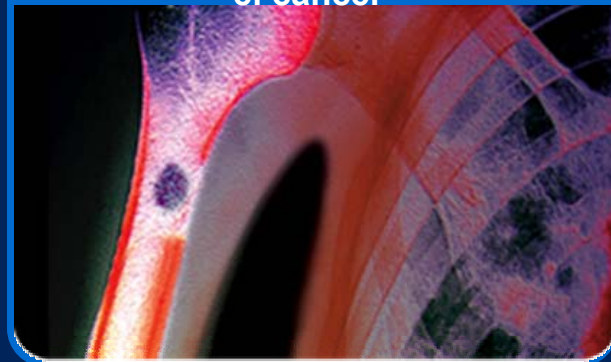
RANKL = RANK ligand  
 OPG = osteoprotegerin  
 OPGL = OPG Ligand (OPG-binding molecule)

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

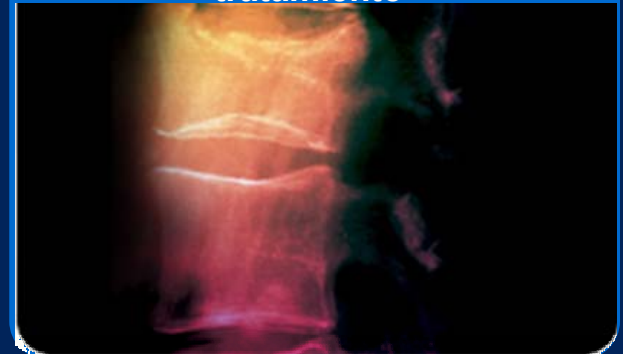
**Osteoporosis posmenopáusica**



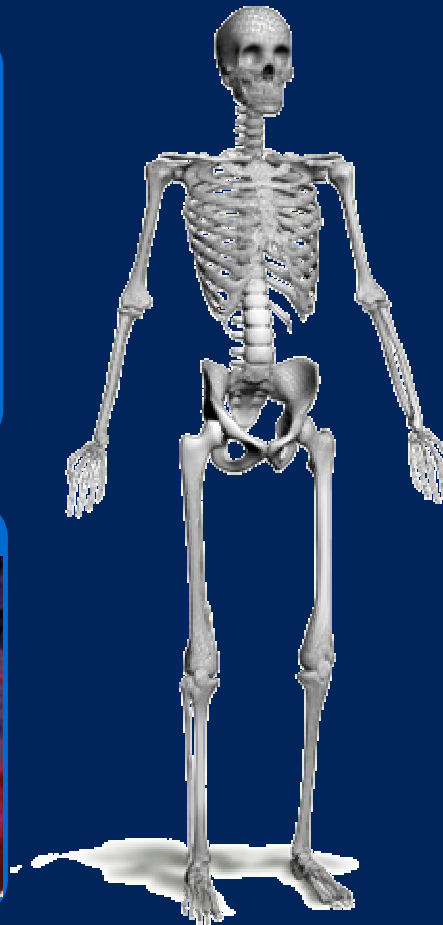
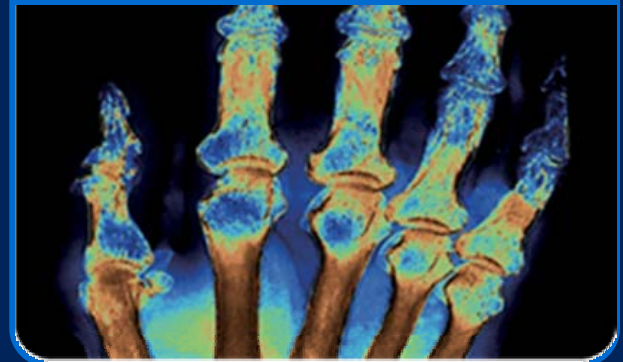
**Destrucción ósea relacionada con el cáncer**



**Pérdida ósea inducida por el tratamiento\***



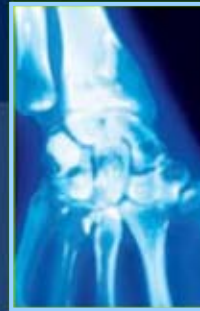
**Erosión ósea de la AR**



\*Pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer  
Disponible en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulta del 16 de junio de 2008.

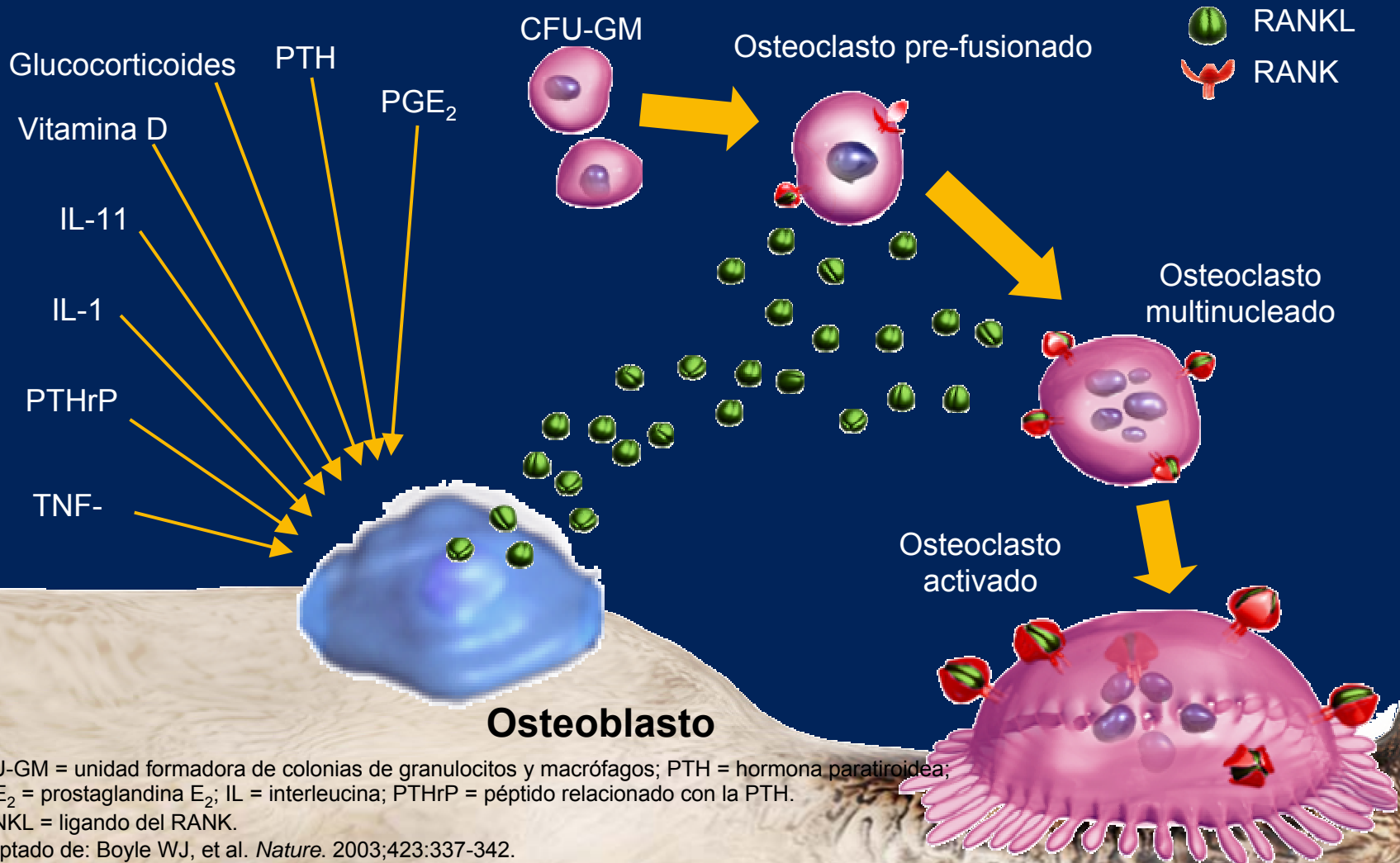


AMGEN®



BACK UP

# Varios factores estimulan la expresión de RANKL en los osteoblastos



CFU-GM = unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos; PTH = hormona paratiroidea; PGE<sub>2</sub> = prostaglandina E<sub>2</sub>; IL = interleucina; PTHrP = péptido relacionado con la PTH.

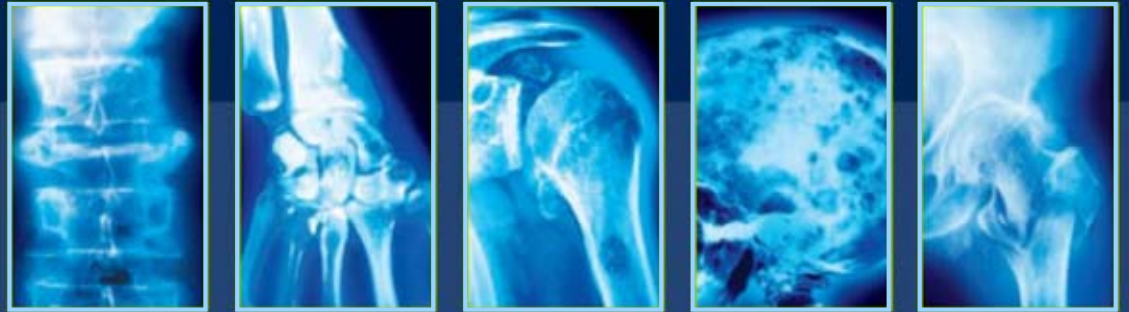
RANKL = ligando del RANK.

Adaptado de: Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

Hofbauer LC, et al. *JAMA*. 2004;292:490-495.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.



# Propiedades farmacocinéticas de denosumab



# Propiedades farmacocinéticas de denosumab

- Administración por inyección SC
- Reducción significativa de BTM en un periodo de 12 a 72 horas y mantenida hasta 6 meses
- La semivida media se aproxima a los 30 días con dosis de 1 mg/kg o 60 mg SC

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

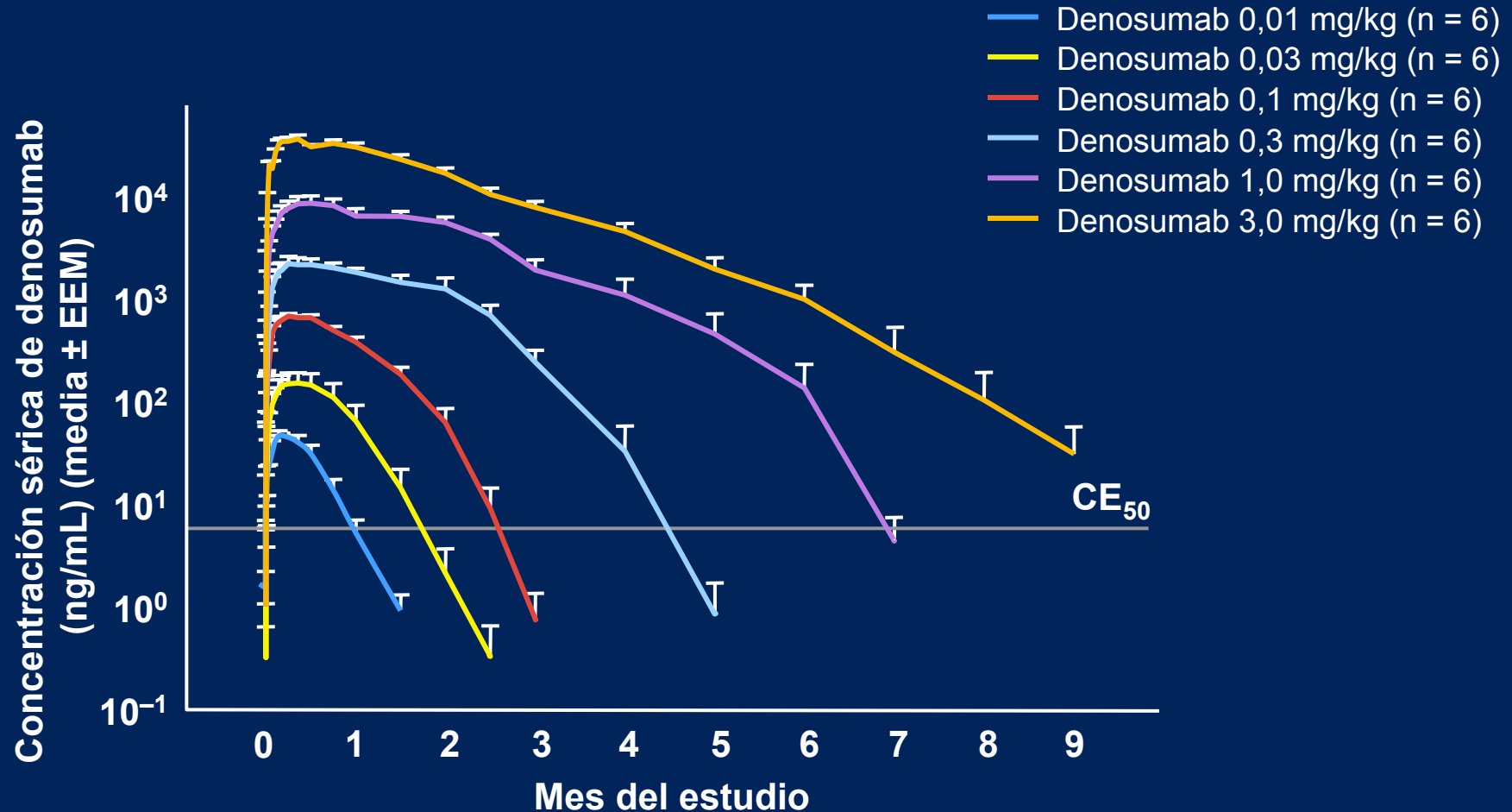
Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.

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

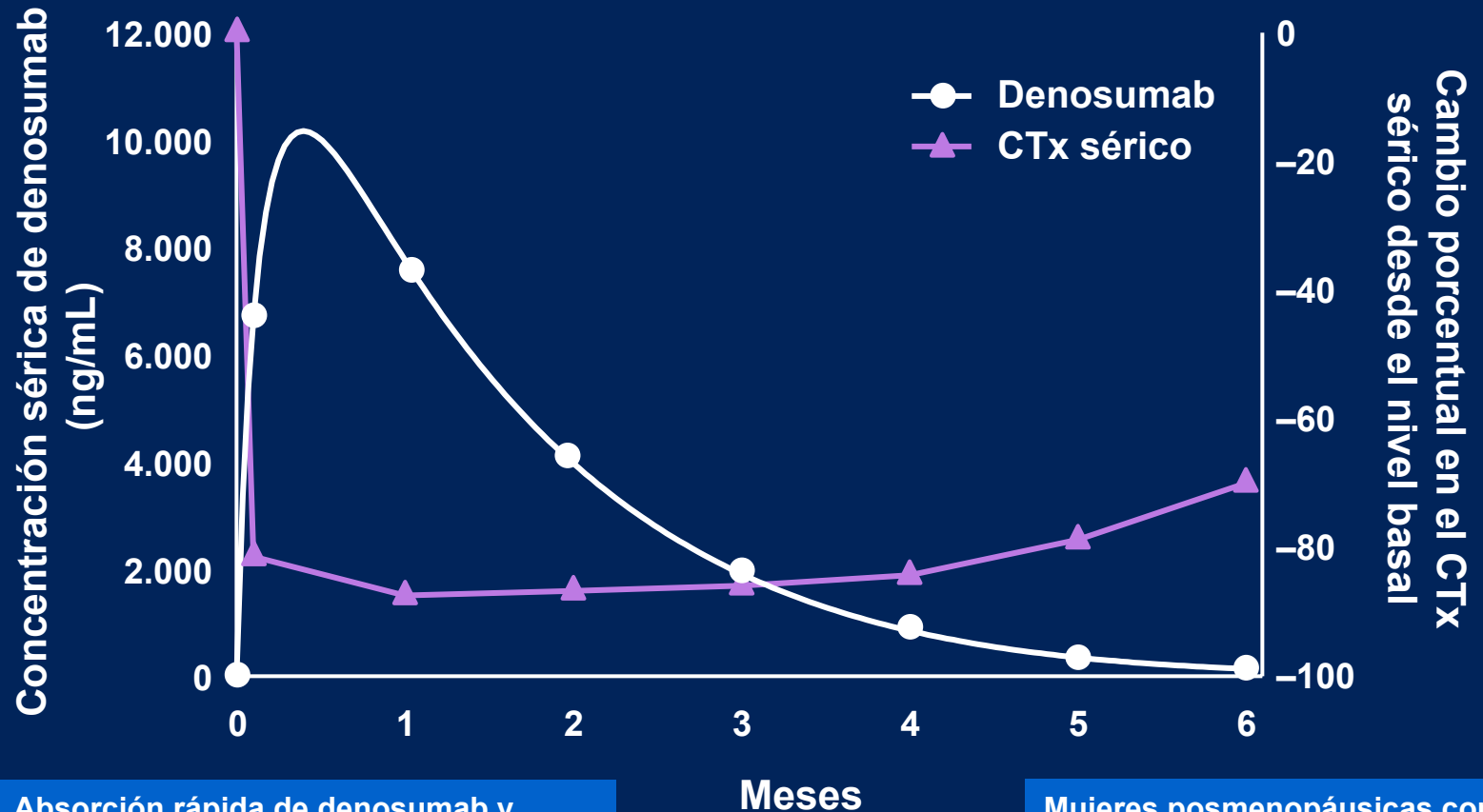
Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.

# Niveles séricos de denosumab tras dosis única

Fase I: mujeres posmenopáusicas sanas



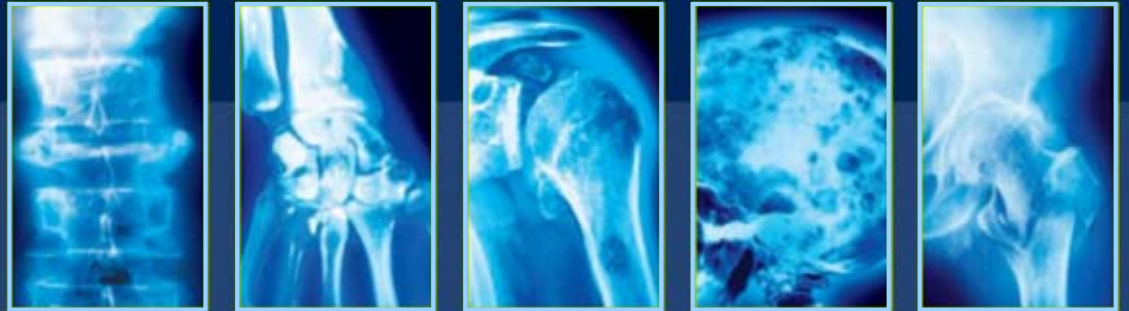
# Concentraciones séricas de denosumab y cambio porcentual en el CTx sérico desde el nivel basal



Absorción rápida de denosumab y supresión del CTx sérico (en 3 días)

Mujeres posmenopáusicas con DMO baja (N = 41-47; estudio de fase II)

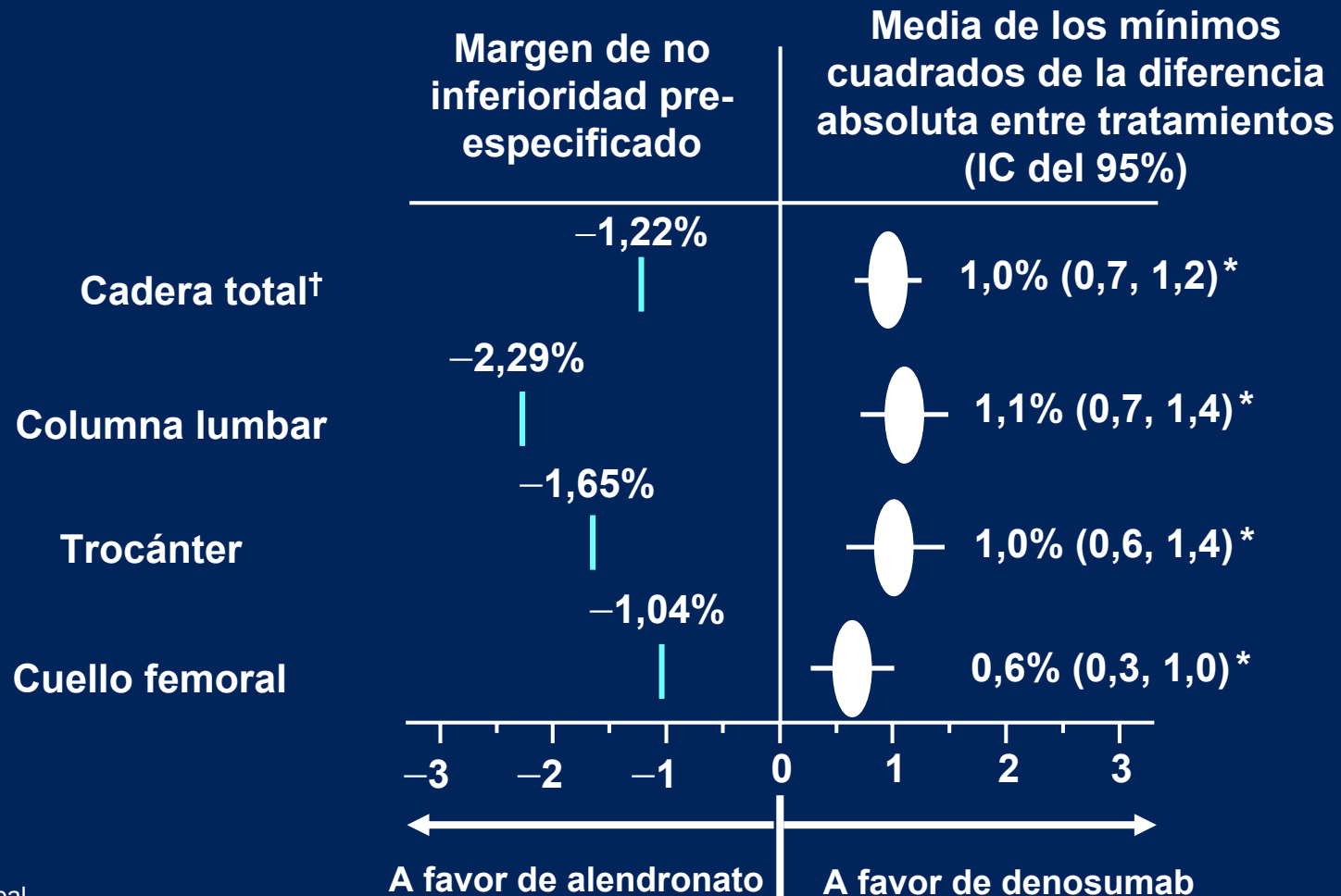
Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.  
Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.



## Programa de desarrollo clínico de denosumab

# Márgenes de no inferioridad pre-especificados para los cambios en la DMO y diferencias observadas entre tratamientos

Fase III: estudio DECIDE



<sup>†</sup>Hipótesis principal.

\*Valor *P* unilateral < 0,0001.

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

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# Resumen de acontecimientos adversos

## Fase III: estudio STAND

	Alendronato 70 mg QW (n = 249)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 253)	P value
Cualquier acontecimiento adverso	196 (78.7)	197 (77.9)	0.83
Acontecimientos adversos graves*	16 (6.4)	15 (5.9)	0.85
Acontecimientos adversos que provocan la discontinuación del estudio	2 (0.8)	3 (1.2)	1.00
Muertes	0 (0.0)	1 (0.4)	1.00
<b>Acontecimientos adversos específicos</b>			
Fracturas clínicas	4 (1.6)	8 (3.2)	0.38
Trastornos gastrointestinales	60 (24.1)	58 (22.9)	0.83
Hipocalcemia	0 (0)	1 (0.4) <sup>†</sup>	No reportado
Infecciones	93 (37.3)	111 (43.9)	0.15
Neoplasias (benignas o malignanas)	9 (3.6)	9 (3.6)	1.00
<b>Acontecimientos adversos graves específicos</b>			
Infecciones	3 (1.2)	1 (0.4)	0.37
Neoplasias (benignas o malignanas)	3 (1.2)	3 (1.2)	1.00

Los valores son n (%).

\*Un acontecimiento adverso grave se define como cualquier experiencia médica no deseable que provoca la muerte, es potencialmente mortal, requiere hospitalizar al paciente o prolongar la hospitalización, o que provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.

<sup>†</sup>Un paciente experimentó una disminución transitoria y asintomática de los niveles de calcio que alcanzó los 7,9 mg/dL.

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

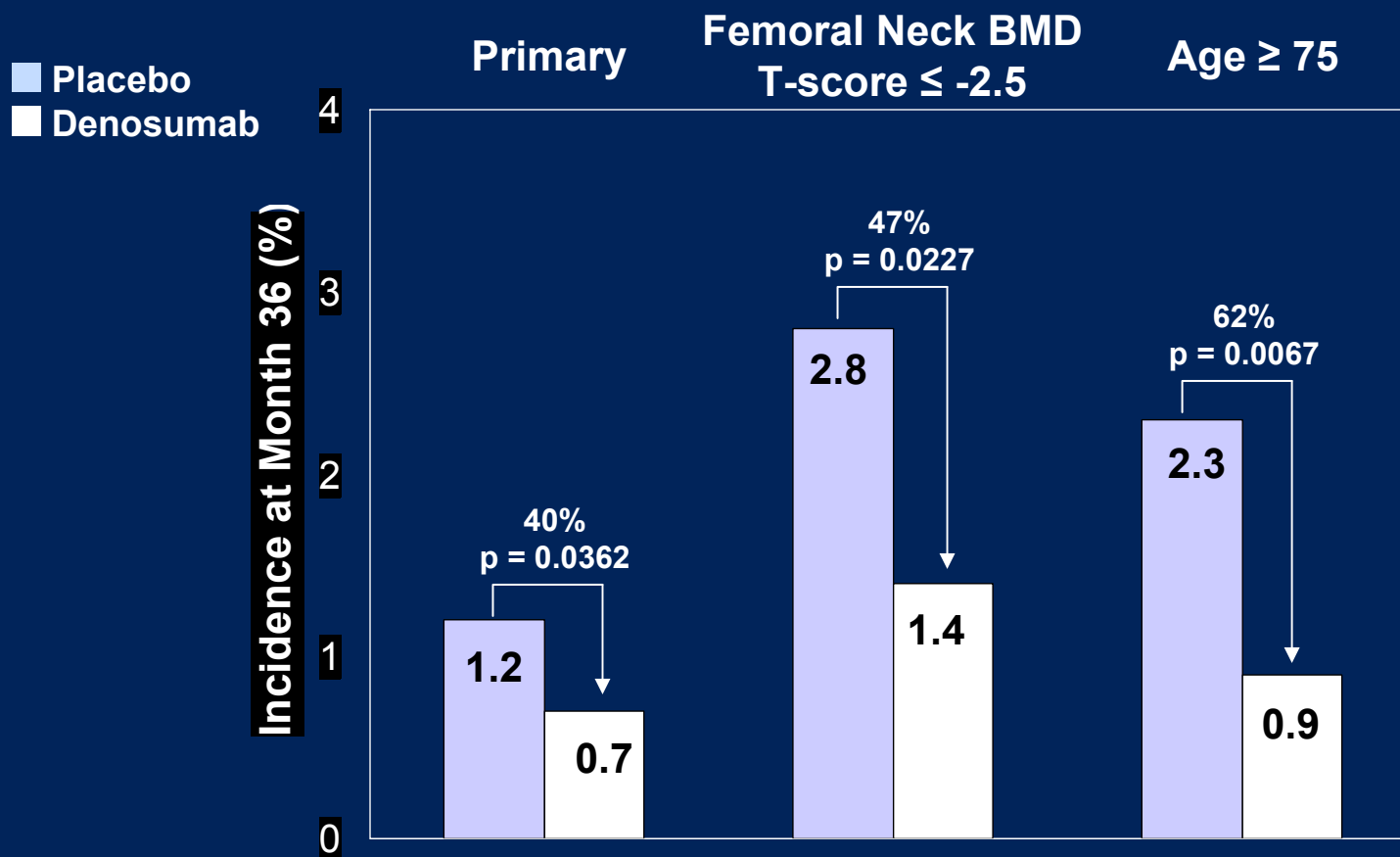
Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M395 y poster.

© 2009 Amgen. Todos los derechos reservados.

No copiar ni distribuir.

# 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

# Conclusiones

## *Fase III: estudio FREEDOM*

- Denosumab es una alternativa al tratamiento de la osteoporosis. Disminuye el remodelado óseo e incrementa la densidad mineral ósea mediante la inhibición del RANKL.
- Denosumab se asocia a una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral, de cadera y de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.
- No se han observado incrementos del riesgo de cáncer, ni de infecciones, ni de enfermedad cardiovascular. No se han producido retrasos de la consolidación de las fracturas ni hipocalcemias, y no se ha visto ningún caso de necrosis mandibular ni reacciones adversas a la inyección de denosumab.



# Resumen y Conclusiones

- El tratamiento con denosumab al mes 12 comparado con alendronato
  - aumentó significativamente la DMO ( 3.5% vs 2.6%;  $p < 0.0001$ ) en cadera total y se observaron aumentos significativos en todas la localizaciones evaluadas, columna lumbar, cuello femoral, trocánter y tercio distal del radio
  - produjo una reducción de los marcadores del remodelado óseo (sCTx1 y sP1NP) significativamente superior
  - Los acontecimientos adversos y los parámetros de laboratorio fueron similares para ambos grupos de tratamiento

# Conclusiones

## *Fase III: estudio STAND*

- Las pacientes tratadas con Denosumab y que previamente recibían alendronato o similar, presentan:
  - un mayor incremento en la DMO en todas las localizaciones del esqueleto estudiadas
  - Una mayor reducción en los marcadores de remodelado óseo
  - Un perfil de seguridad similar

respecto al grupo que continuó tratado con ALN