

Denosumabe - Um novo conceito no tratamento da osteoporose pós menopausal



Declaração sobre Conflito de Interesses

De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96 / 2008 da ANVISA, declaro que:

Pesquisa Clínica: como médico investigador, participo de estudos patrocinados por: Laboratório Servier - Laboratório Sanofi/Aventis - Laboratório Lilly - Laboratório Novartis - Laboratório GSK

Apresentações: como palestrante convidado, participo dos eventos de: Laboratório Servier - Laboratório Sanofi/Aventis - Laboratório Lilly - Laboratório Novartis - Laboratório GSK

Consultoria: como membro de *advisory boards*, participo de reuniões com: Fragility Fracture Network , OMS.

Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão, aspectos que esta empresa respeita.

Podemos prevenir a osteoporose?

Atributos dos fármacos para o tratamento da osteoporose

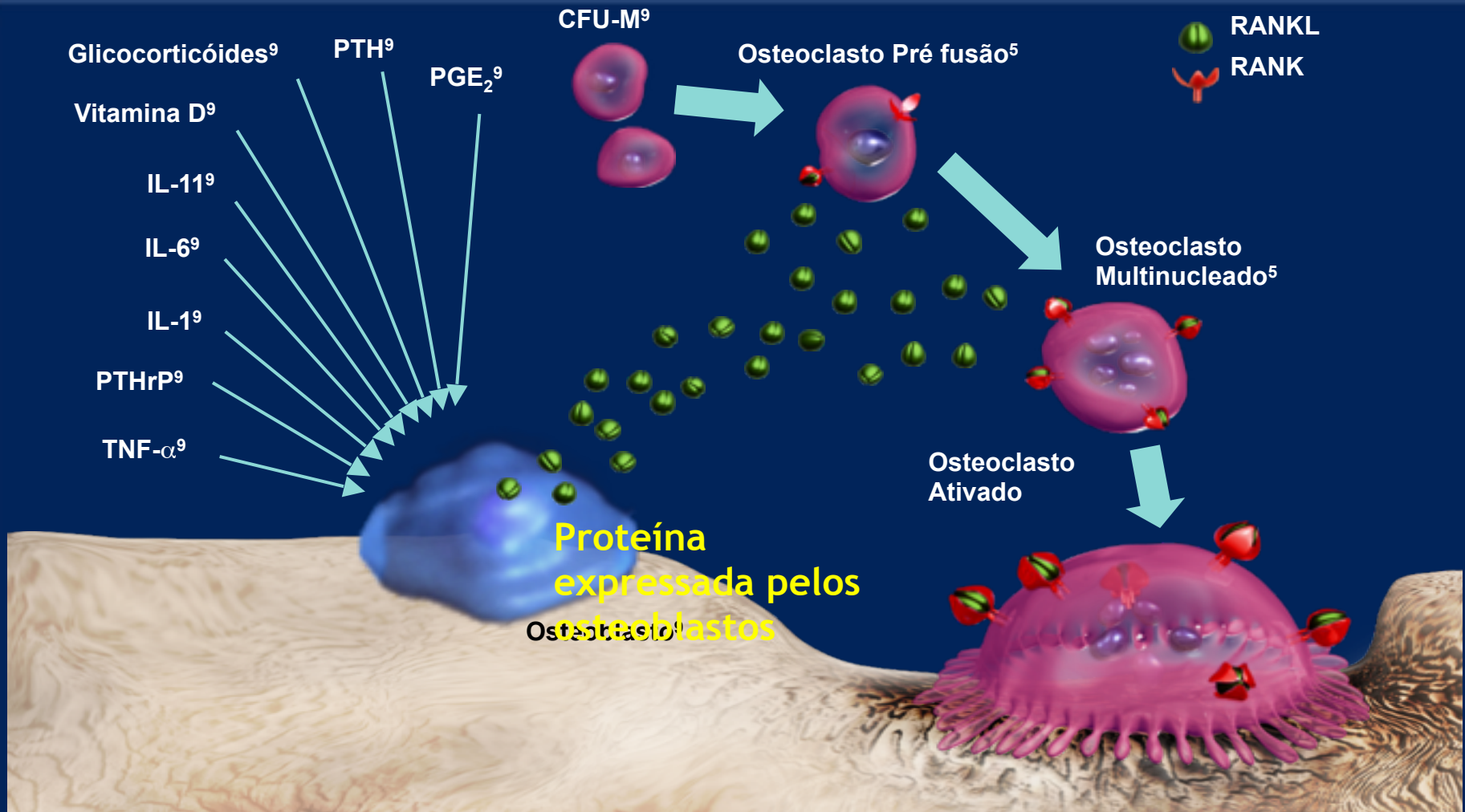
1. **Reduzir o risco de fraturas**
2. Eficácia
3. Segurança relativa
4. Preserva a microarquitetura óssea
5. Aumenta a resistência óssea
6. Tolerabilidade
7. Comodidade posológica
8. Aumenta a DMO
9. Custo benefício variado
10. Efeitos colaterais em sistema gastrointestinal

VIA RANK, RANKL e OPG

- A Descoberta dessa nova via ampliou nossa compreensão da biologia óssea
- O aumento da expressão do RANKL estar associado à perda óssea na OPM

*RANK – Receptor do Ativador do fator Nuclear Kappa-beta

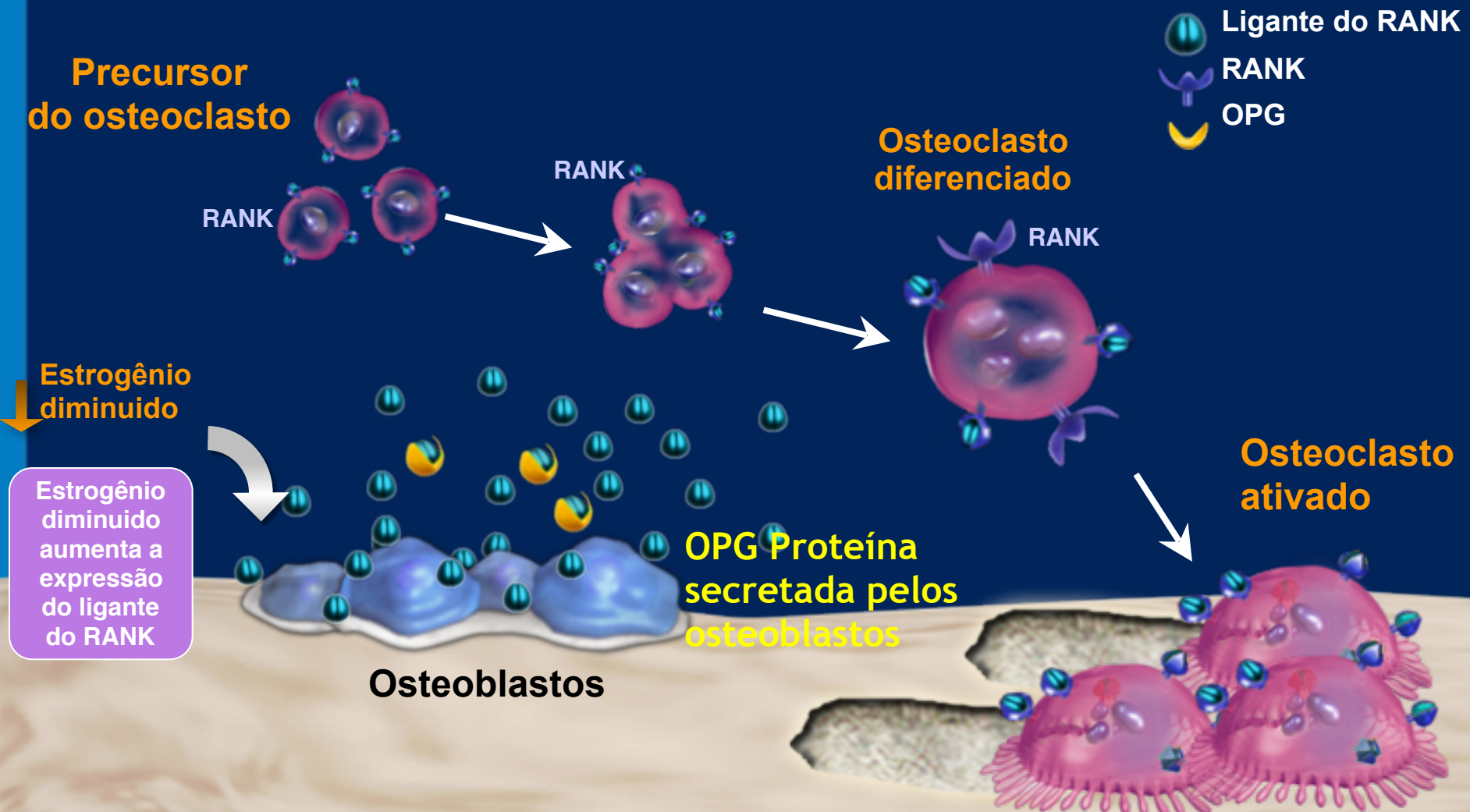
Muitos fatores estimulam a expressão de ligante do RANK pelos Osteoblastos⁵



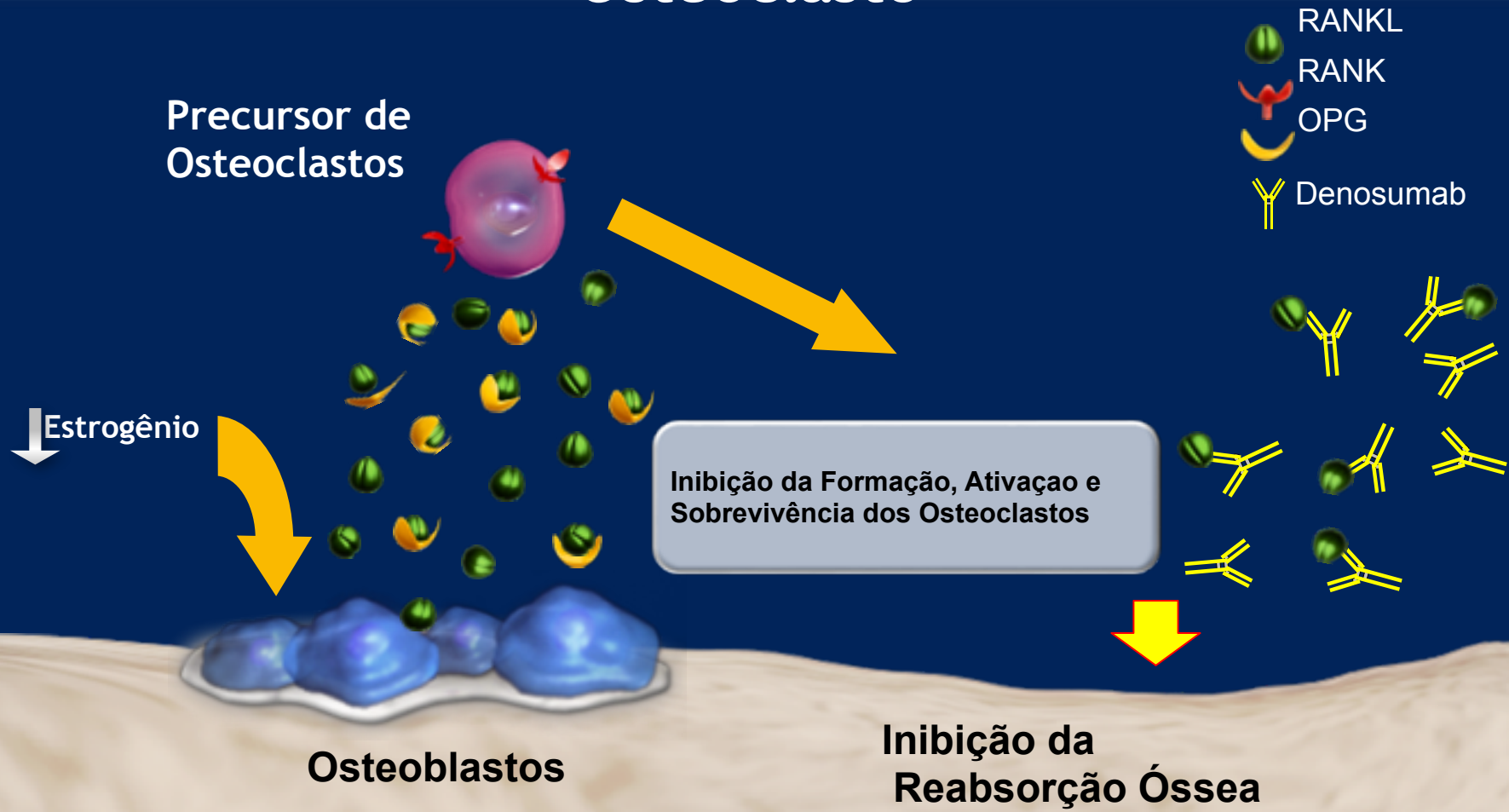
9) Adaptado a partir de: HOFBAUER, LC. et al. Clinical Implications of the osteoprotegerin/ RANKL/ RANK system for bone and vascular diseases. JAMA, 292(4): 490-5, 2004.

5) Adaptado a partir de: BOYLE, WJ. et al. Osteoclast differentiation and activation. Nature, 423: 337-42, 2003.

Redução nos níveis de estrogênio leva ao aumento da expressão do ligante do RANK, causando o aumento da reabsorção óssea - Desequilíbrio



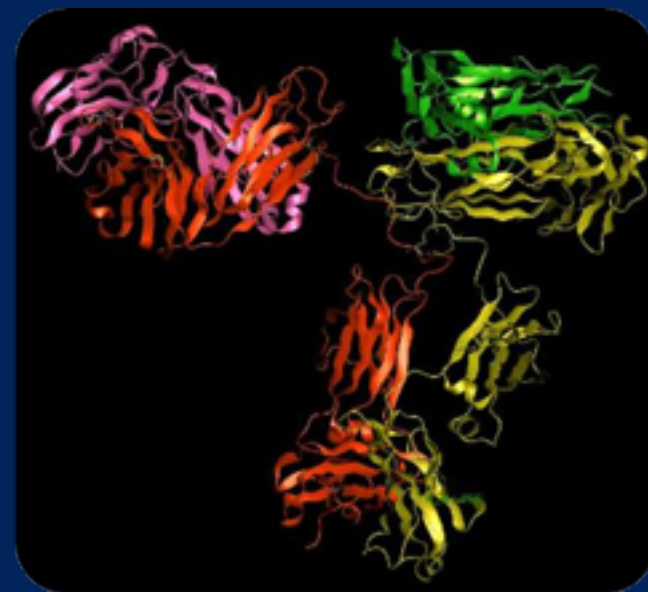
Denosumabe se liga ao RANK-L e inibe a Formação, Atividade e Sobrevivência do Osteoclasto



Propriedades Farmacológicas do Denosumabe

- **Anticorpo Monoclonal Humano** - Isotipo IgG₂
- **Alta afinidade** pelo RANK Ligante humano
- **Alta especificidade** pelo RANK Ligante

Modelo de Anticorpo



Ig = immunoglobulin; TNF = tumor necrosis factor; TRAIL = TNF- α -related apoptosis-inducing ligand.

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.

Elliott R, et al. *Osteoporos Int.* 2007;18:S54. Abstract P149.

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

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

Data on file, Amgen.

Desenvolvimento Clínico do Denosumabe na OPM

-Estudos de Fase III

FREEDOM 3-5 anos

*Eficácia na Redução de Fraturas com Denosumabe
(FREEDOM)*

DECIDE

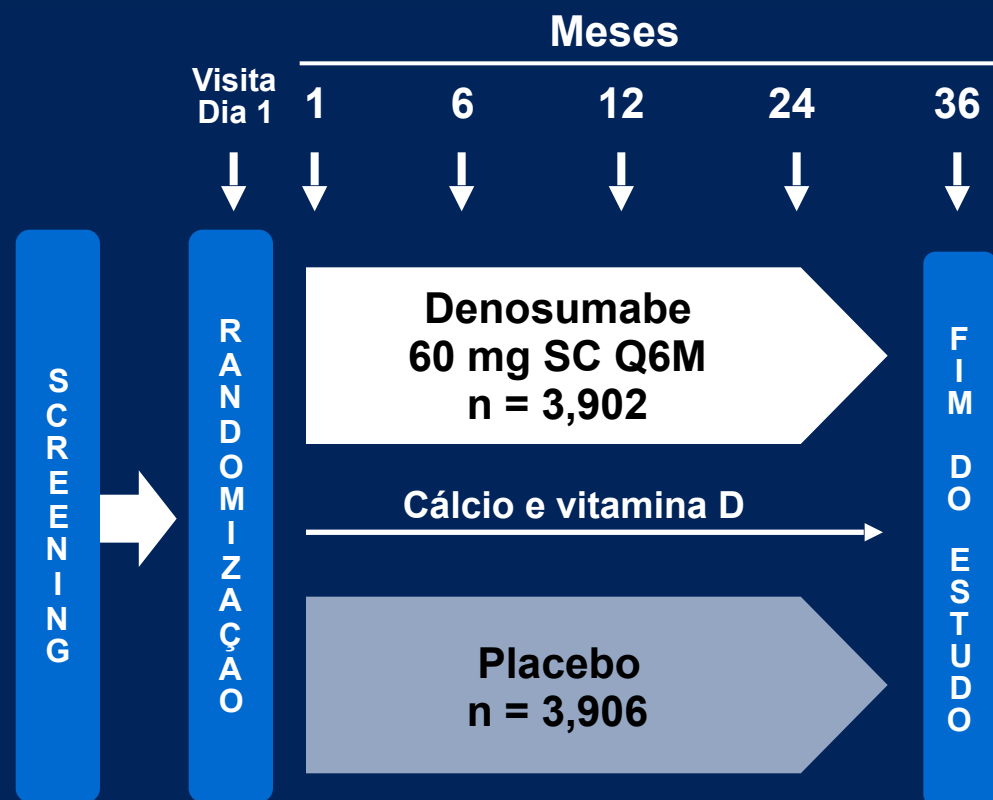
*Denosumabe Versus Alendronato
(DECIDE)*

STAND

*Transição de Alendronato para Denosumabe
(STAND)*

Desenho do Estudo

Fase 3: FREEDOM Trial



População do estudo

- 7,808 Mulheres OPM
- T-score < -2.5 na coluna lombar ou fêmur total e < -4.0
- Exclusão em caso de qualquer fratura Vertebral grave (G3) ou > 2 fraturas Vertebrais moderadas (G2)

Desfecho primário

- **Novas fraturas vertebrais com 36 meses**

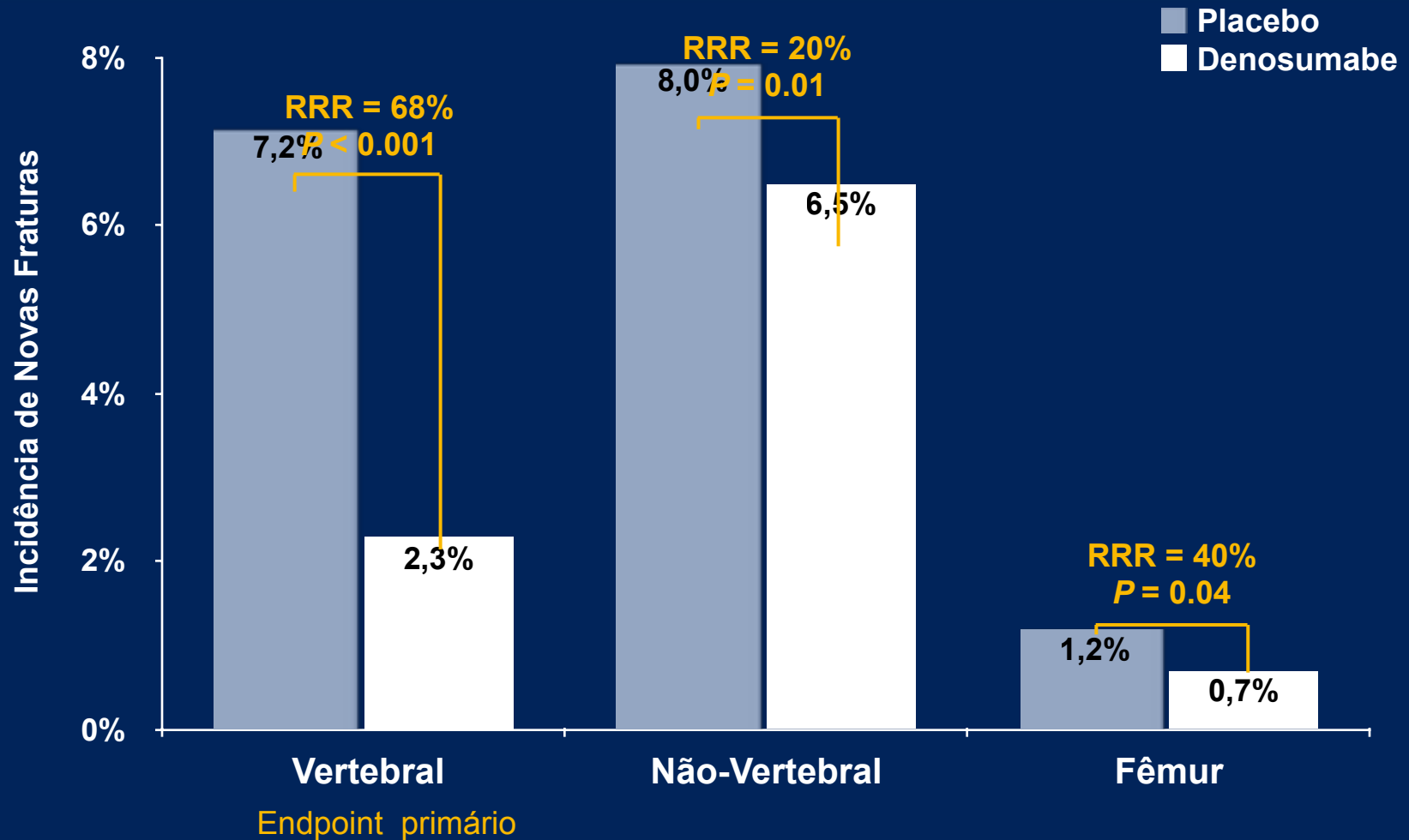
Desfecho secundário

- Tempo até fratura não- vertebral
- Tempo até fratura de quadril

- **Estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo- cego**

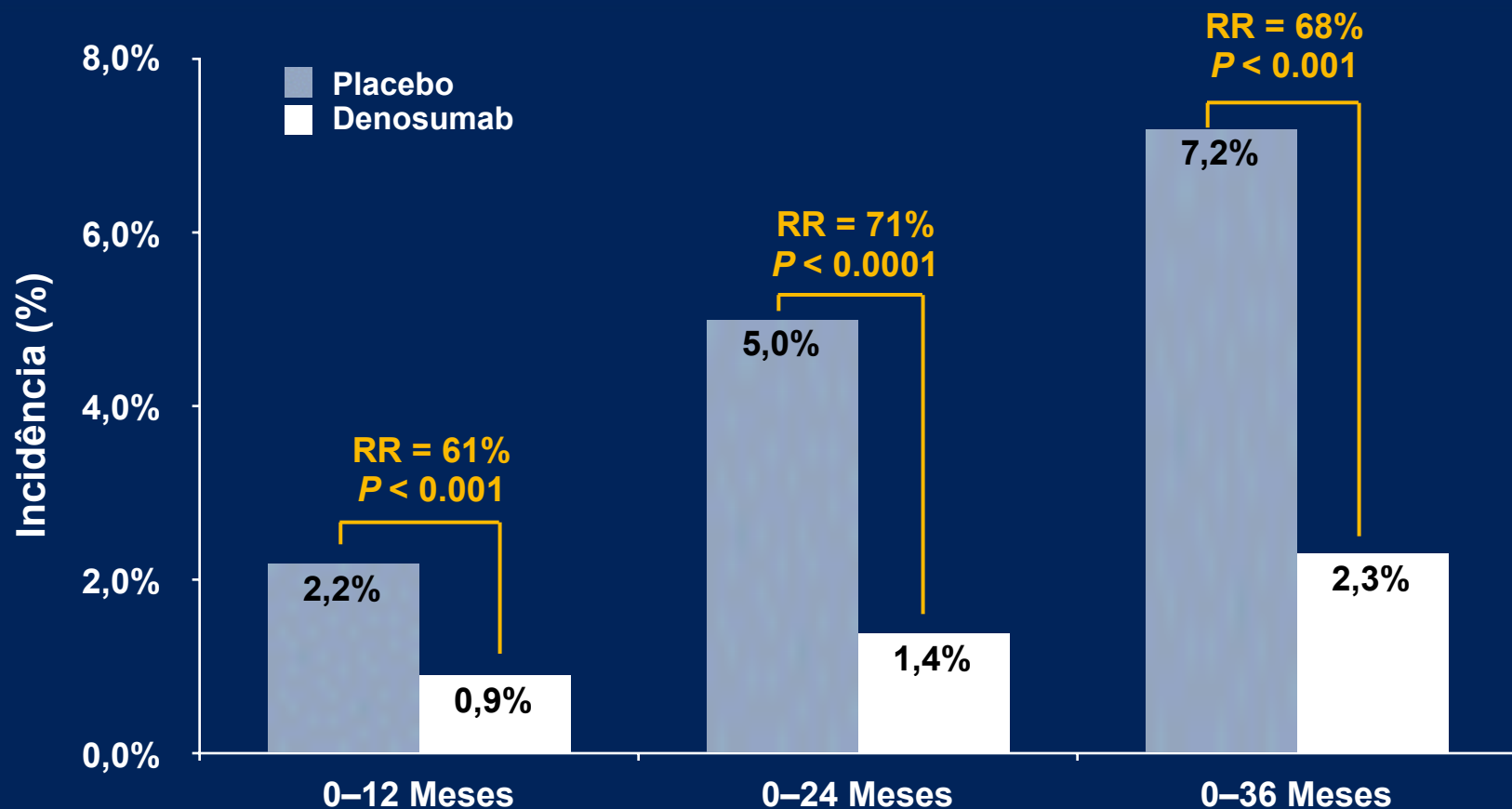
Efeitos do Denosumabe no Risco de Fratura - 36 meses

Fase 3: The FREEDOM Trial



Efeitos do Denosumabe em Novas Fraturas Vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Fase 3: The FREEDOM Trial



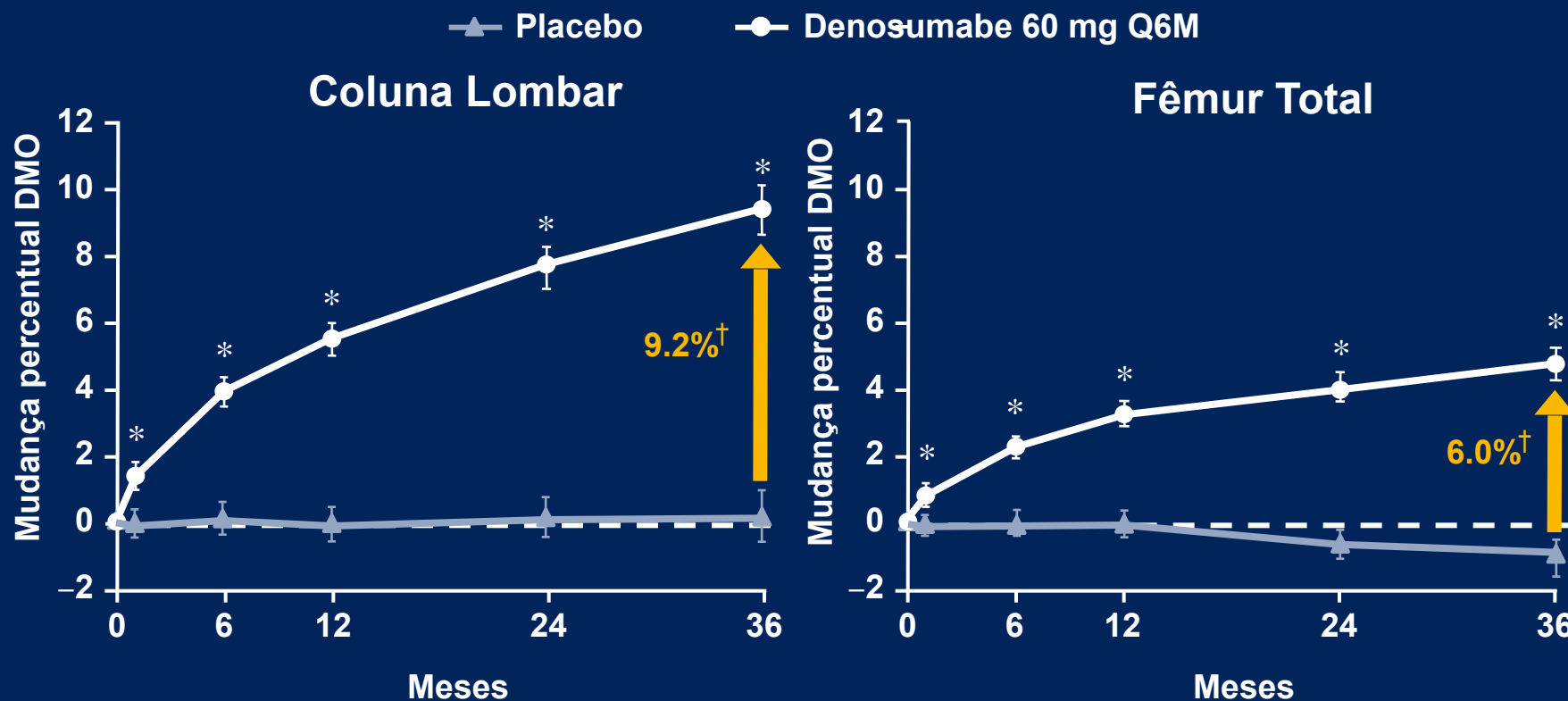
Intent-to-treat, last observation carried forward analysis
Data on file, Amgen.

© 2010 Amgen. All rights reserved.

Mudança percentual na DMO durante 36 meses

Fase 3: The FREEDOM Trial

Sub-estudo de DMO
n = 441



Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

* $P < 0.001$ for denosumab vs placebo

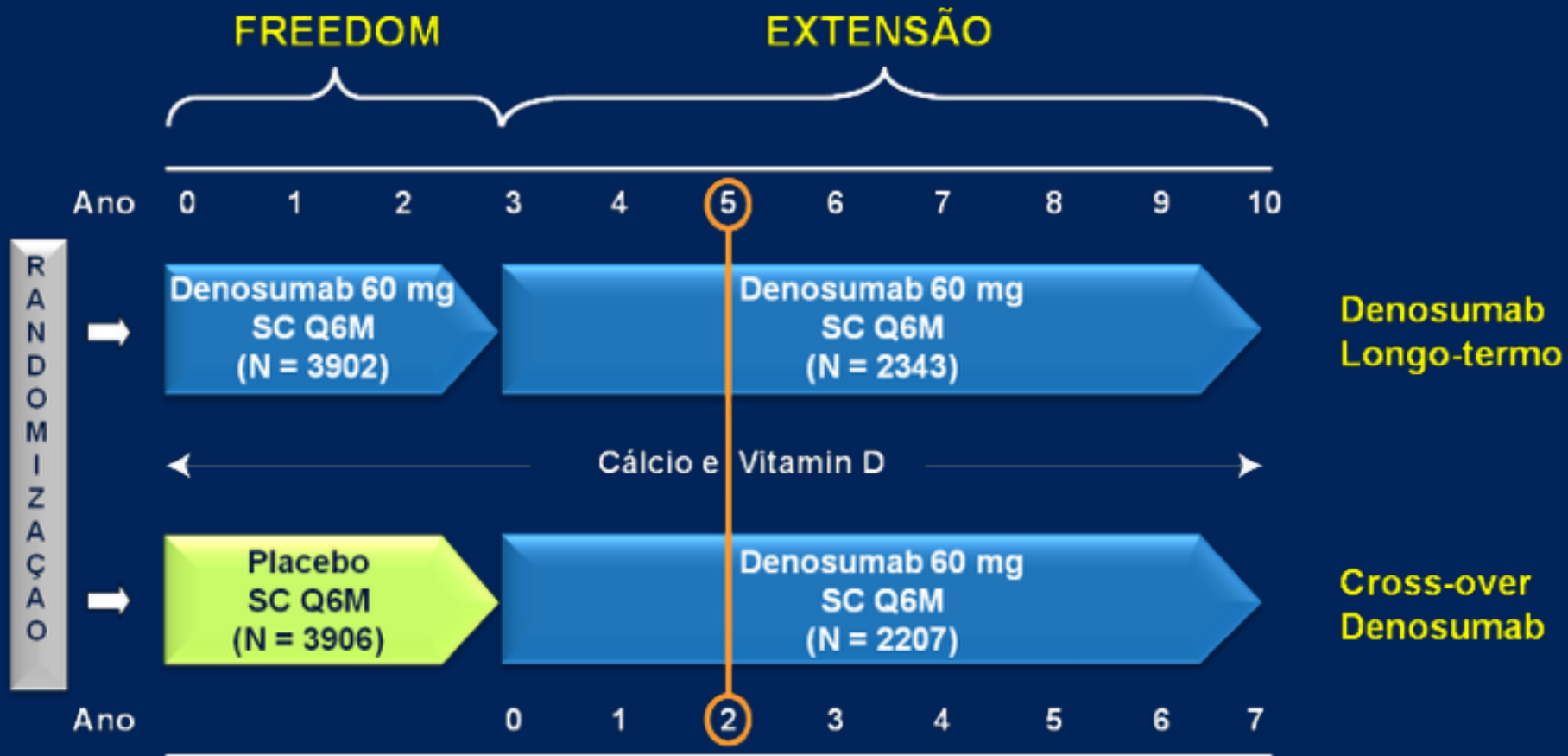
† denosumab group relative increase in BMD vs placebo at month 36

Cummings SR, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

© 2010 Amgen. All rights reserved.

Extensão do FREEDOM

Internacional, multicêntrico, aberto, braço único



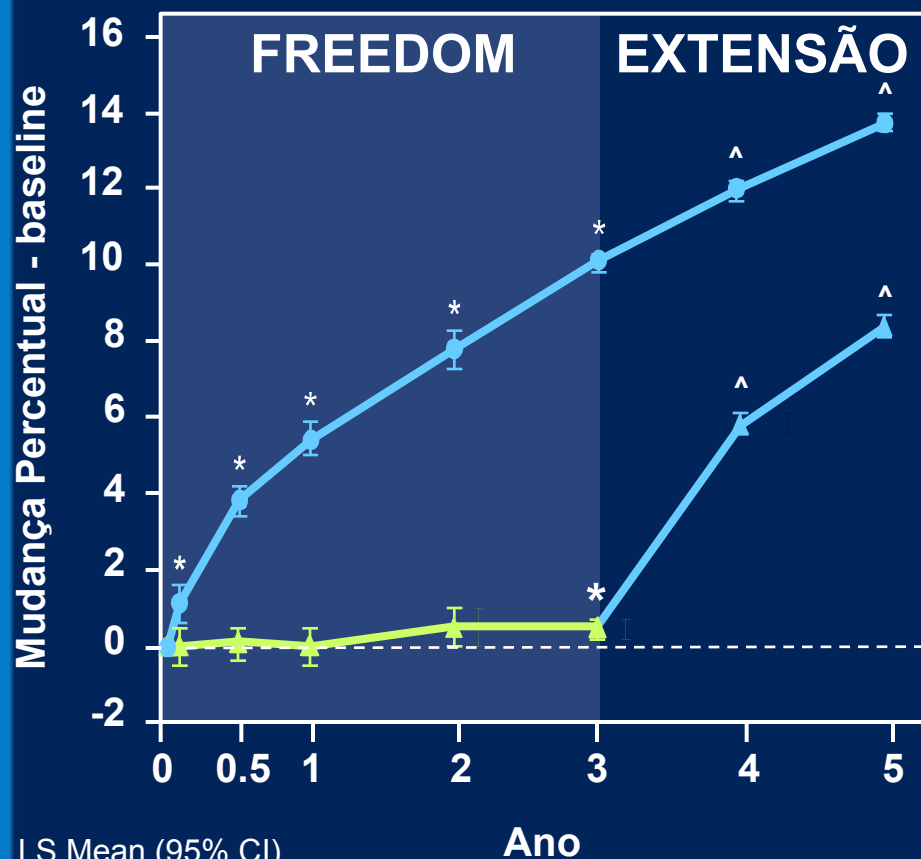
Critério de Inclusão:

- Ter completado FREEDOM study (recebido denosumab ou placebo)
- Não recebendo nenhuma outra medicação para osteoporose

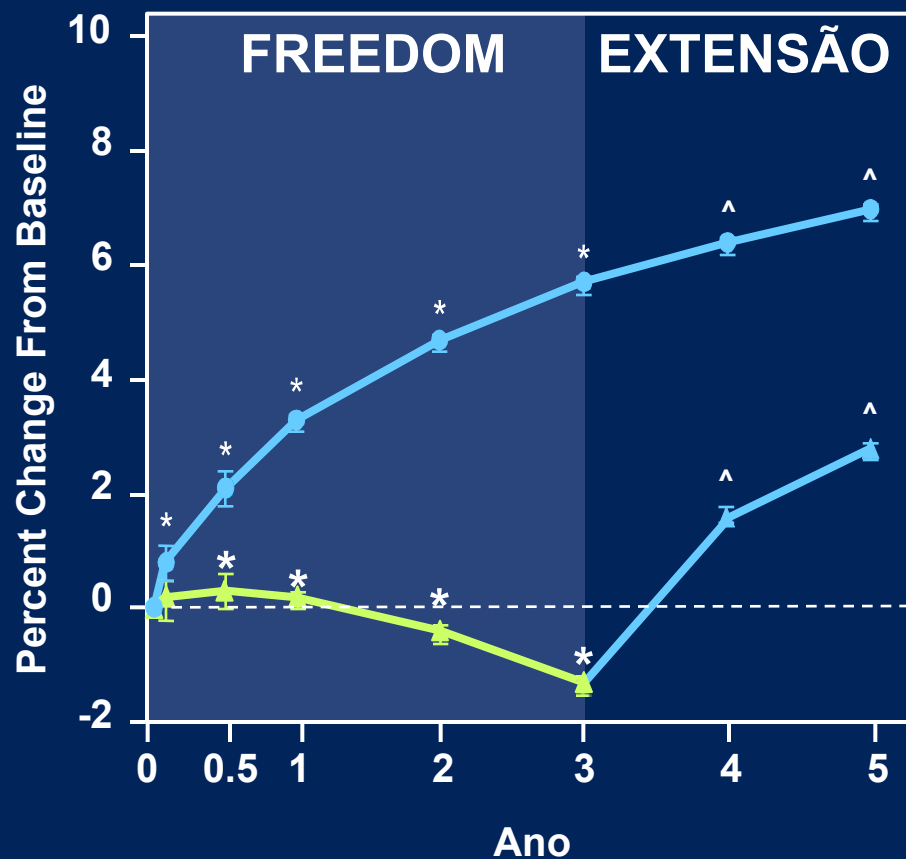
Mudança Percentual da DMO na Coluna Lombar e Fêmur Total

— Placebo — Denosumabe

Coluna Lombar



Fêmur Total



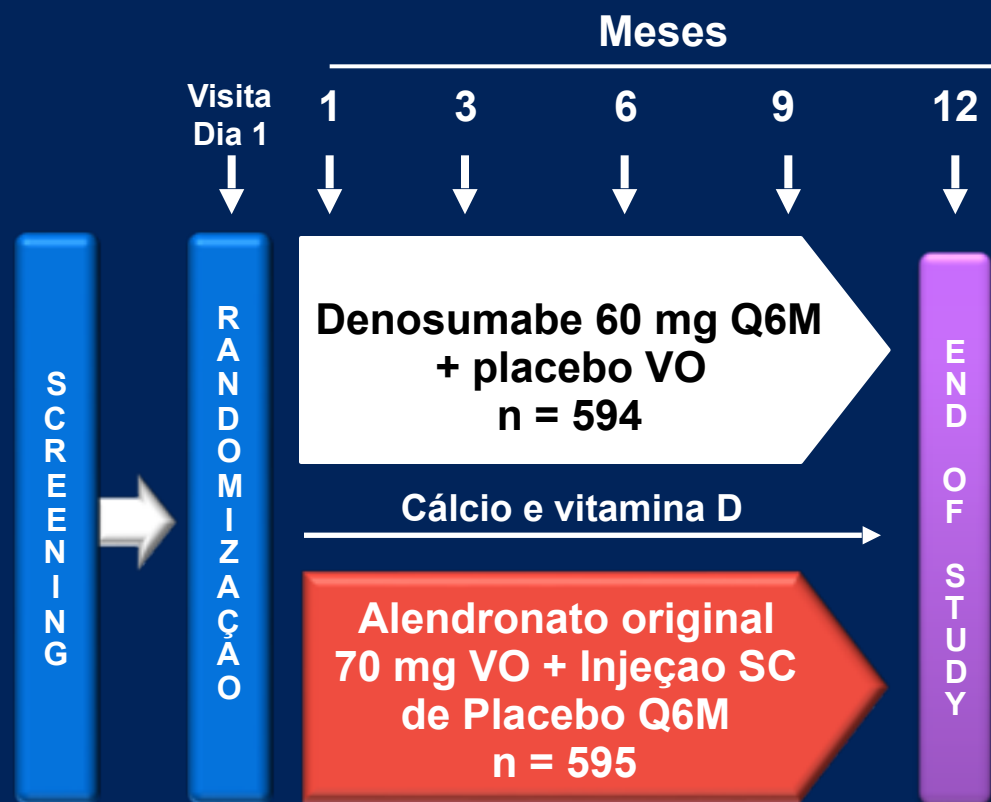
LS Mean (95% CI)

*p < 0.05 compared with FREEDOM baseline; ^p < 0.05 compared with FREEDOM and EXTENSION baseline

© 2010 Amgen. All rights reserved.

Desenho do Estudo

Fase 3: DECIDE Trial



População do Estudo

- 1,189 Mulheres OPM
- T-score ≤ -2.0 na Coluna Lombar ou Fêmur Total

Desfecho Primário

- **Mudança na DMO no Fêmur Total aos 12 meses**

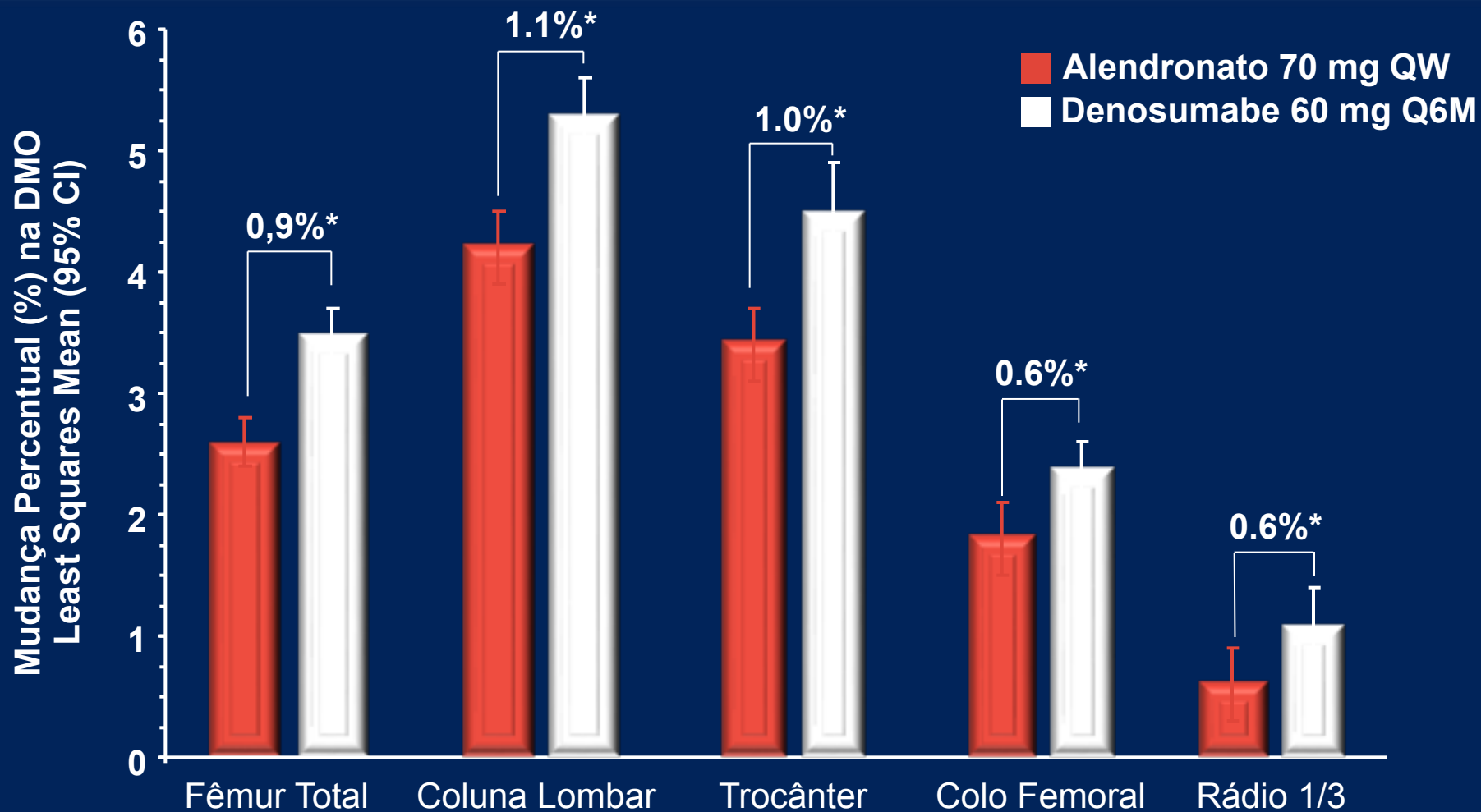
Desfechos Secundários

- Mudança na DMO da Coluna Lombar, Colo Femoral e Antebraço Distal aos 12 meses

- **Multicêntrico, duplo-cego, double-dummy, controle ativo**

DMO no Mês 12 para todos os Sítios Esqueléticos

Fase 3: DECIDE Trial



* $P \leq 0.0001$.

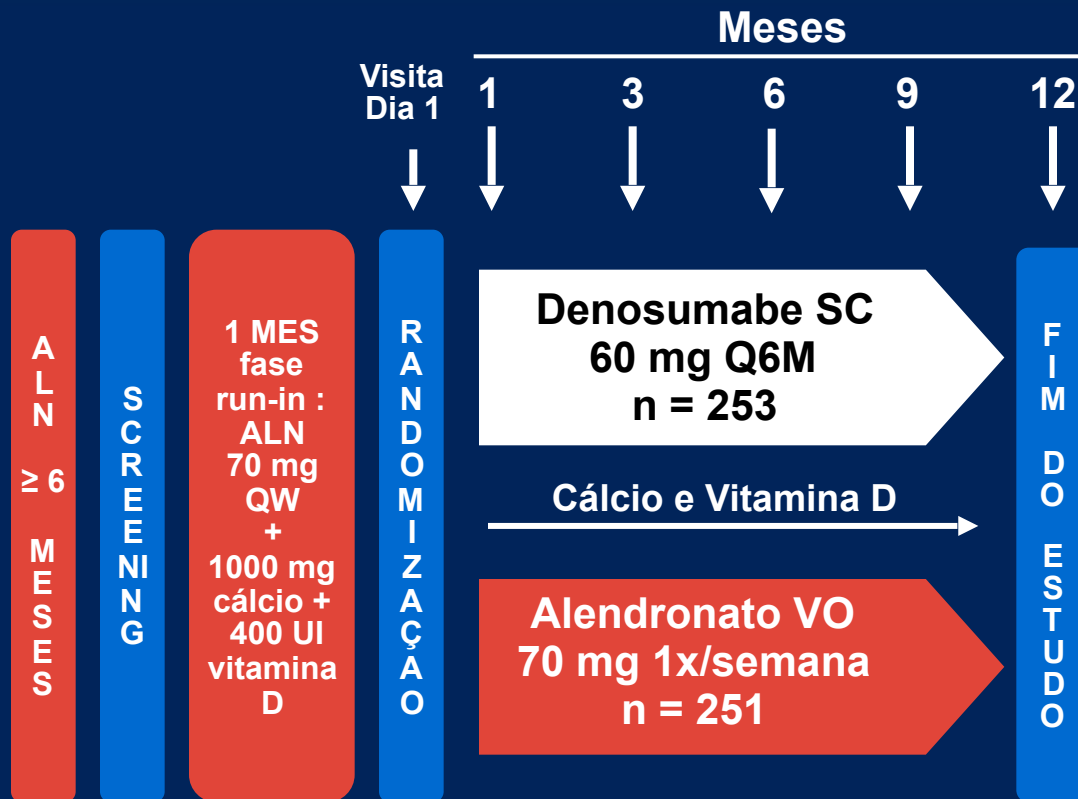
Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

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

© 2010 Amgen. All rights reserved.

Desenho do Estudo Transição de Alendronato para Denosumabe

STAND Trial



População do Estudo

- 504 mulheres OPM **previamente tratadas com alendronato 70 mg semanal** ou equivalente por ≥ 6 meses
- T-score ≤ -2.0 and ≥ -4.0 na coluna lombar ou fêmur total

Desfecho Primário

- Mudança na DMO no fêmur total aos 12 meses**

Desfecho Secundário

- Mudança na DMO da Coluna Lombar aos 12 meses
- Mudança no CTX aos 6 e 12 meses

ALN = alendronate; QW = once weekly; SC = subcutaneously; Q6M = once every 6 months; PO = orally; BMD = bone mineral density;

CTX-I = type 1 C-telopeptide

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

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

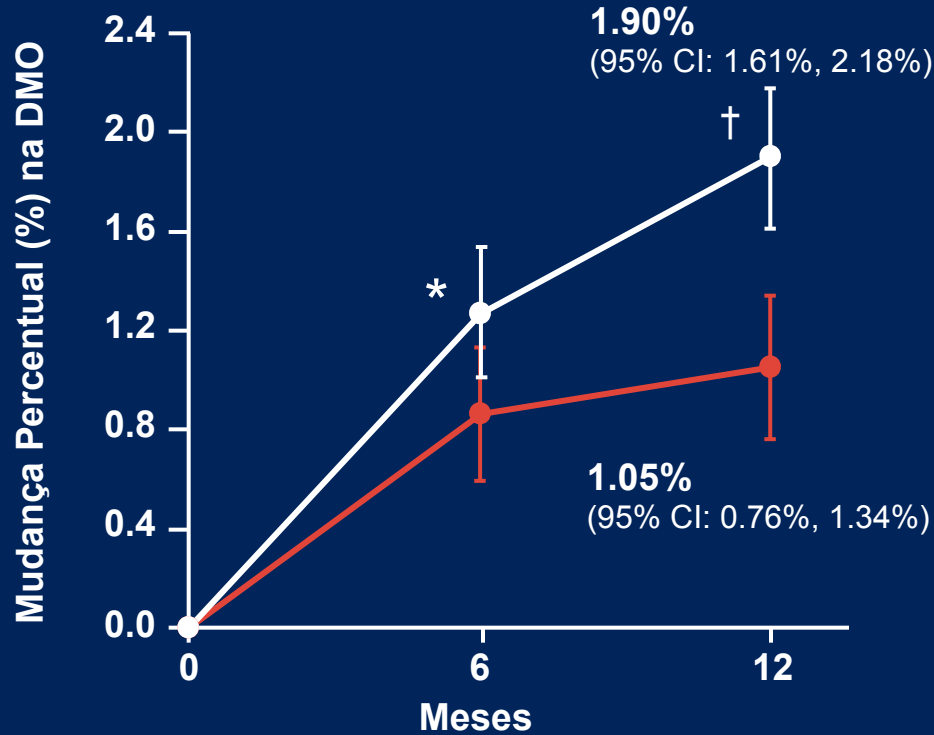
DMO Fêmur Total e Coluna Lombar em 12 meses

STAND Trial

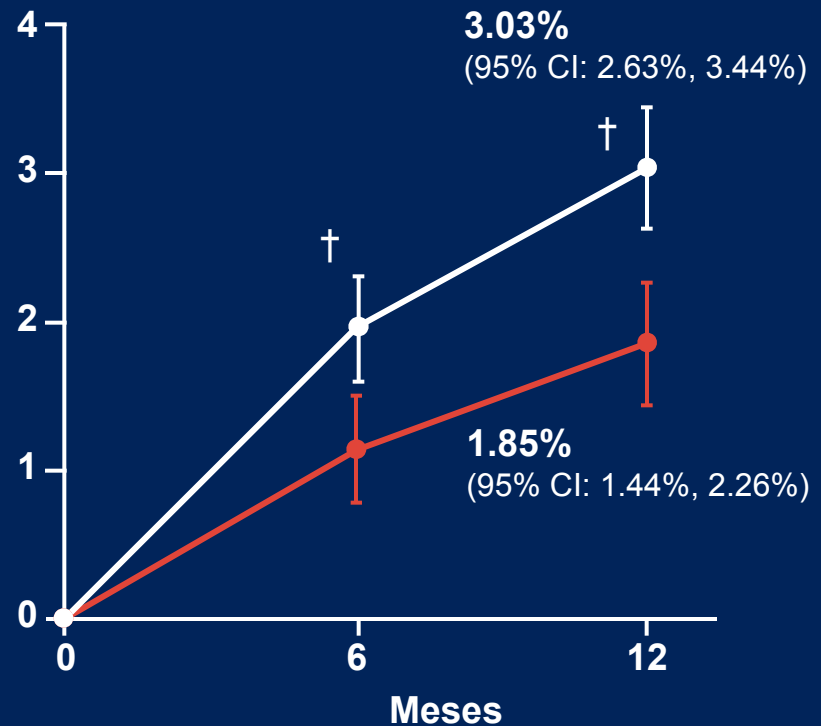
—●— Alendronato 70 mg QW (n = 241)

—●— Denosumabe 60 mg Q6M (n = 246)

Fêmur total (endpoint primário)



Coluna Lombar (endpoint secundário)



n = number of patients who have a baseline and ≥ 1 postbaseline evaluation.

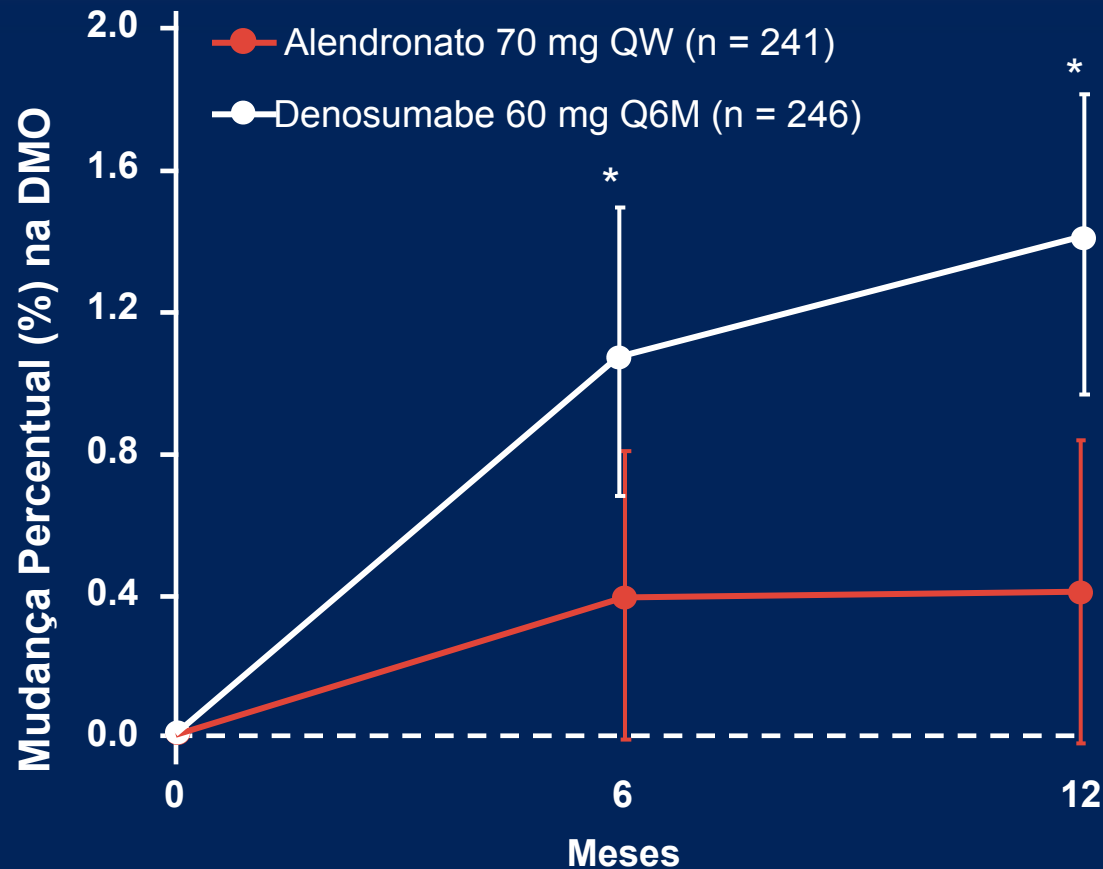
* $P < 0.05$; † $P < 0.01$.

CI = confidence interval

Adapted from: Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81

DMO Colo Femoral em 12 meses

STAND Trial



* $P < 0.01$.

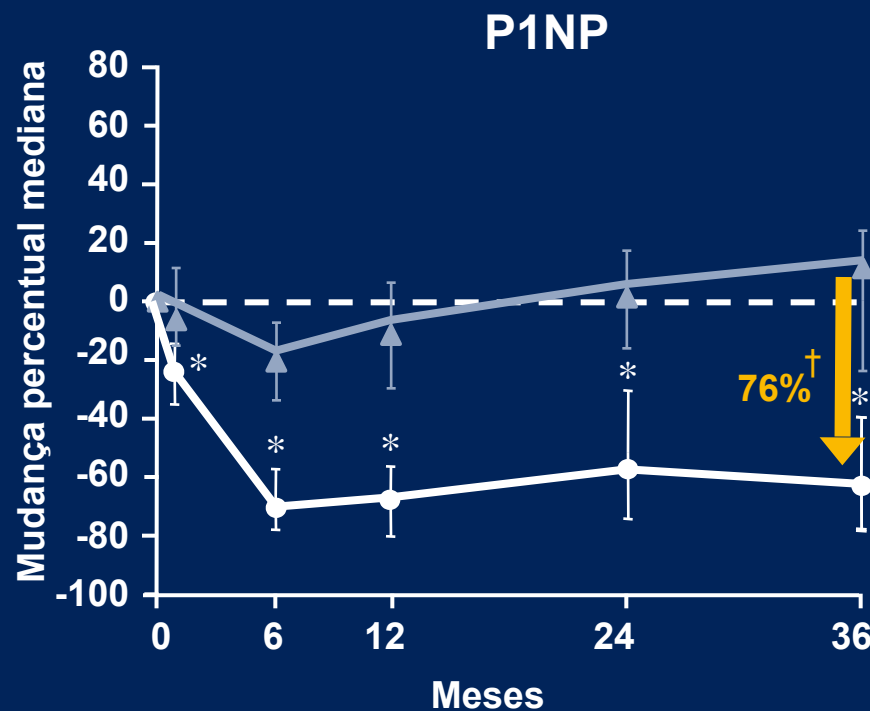
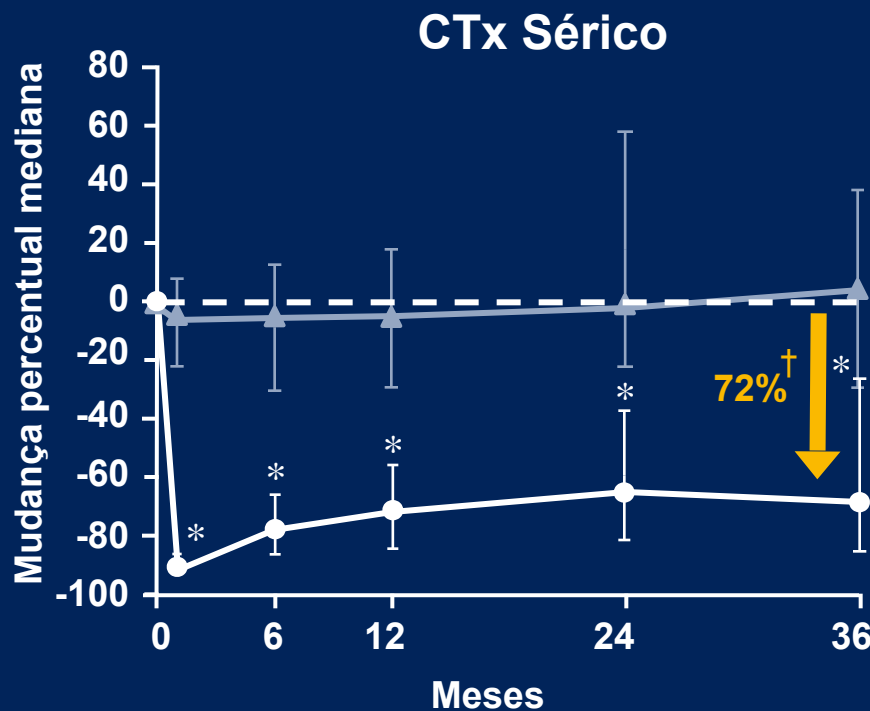
Adapted from: Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.

Mudança percentual nos BTM (Marcadores de turnover osso) durante 36 meses

Fase 3: The FREEDOM Trial

Sub-estudo de BTM n = 160

▲ Placebo ● Denosumabe 60 mg Q6M



* $P < 0.001$ for denosumab vs placebo

† denosumab group relative decrease vs placebo at month 36

CTx-1 = type 1 C-telopeptide; P1NP = intact N-terminal propeptide of type I procollagen

Cummings SR, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

© 2010 Amgen. All rights reserved.

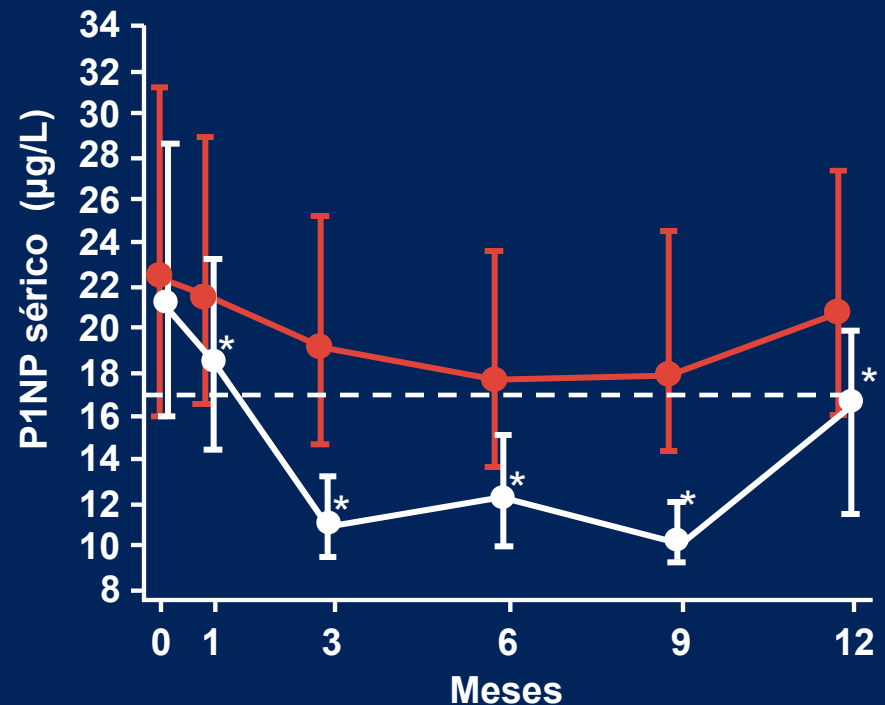
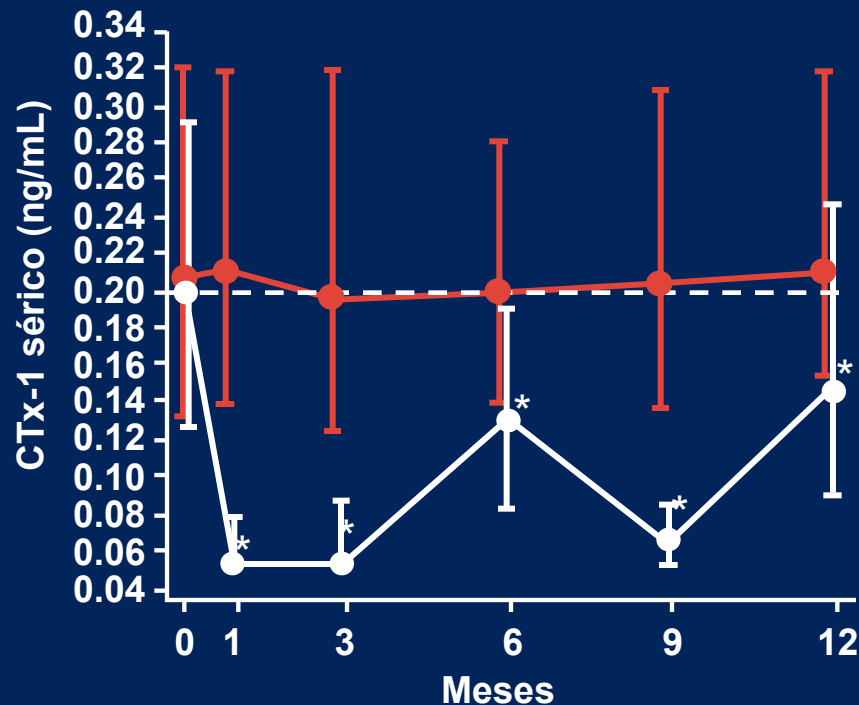
Biomarcadores da Remodelação Óssea

● Alendronato 70 mg QW

● Denosumabe 60 mg Q6M

CTx-1

P1NP



* $P < 0.0001$.

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

© 2010 American Association of Endocrinologists

Eventos Adversos ao longo de 36 Meses

Fase 3: The FREEDOM Trial

Eventos Adversos, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumabe 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Todos EA	3,607 (93.1)	3,605 (92.8)	0.91
Eventos adversos sérios	972 (25.1)	1,004 (25.8)	0.61
Mortes	90 (2.3)	70 (1.8)	0.08
EAs levando à descontinuação do Estudo	81 (2.1)	93 (2.4)	0.39
EAs levando à descontinuação da Medicação	202 (5.2)	192 (4.9)	0.55

AEs = adverse events

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

© 2010 Amgen. All rights reserved.

Eventos Adversos ao longo de 36 Meses (Continuação)

Fase 3: The FREEDOM Trial

Eventos Adversos, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumabe 60 mg Q6M (n = 3,886)	P value
Eventos Adversos Graves			
Malignidade	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infeção	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Eventos Cardiovasculares	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
AVC	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Doença Coronariana	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Doença vascular periférica	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Fibrilação atrial	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Eventos adversos Graves ocorrendo com incidência $\geq 0,1\%$ and $P \leq 0.01$			
Celulite (inclusive erisipela)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Concussão	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Denosumabe : Implicações Clínicas

- ❑ Primeiro medicamento biológico para o tratamento da OPM agindo especificamente na modulação do sistema RANK-RANK-L
- ❑ Promoção de ganhos de DMO em todos os sítios avaliados
- ❑ Comprovada redução do risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril
- ❑ Excelente tolerabilidade e segurança em longo prazo

NOSSA MISSÃO: EVITAR AS FRATURAS OSTEOPORÓTICAS!

História Natural da Enfermidade





CBOOM

XII CONGRESSO BRASILEIRO
ORTOPÉDICO DE OSTEOMETABOLISMO

III CONGRESSO NORTE-NORDESTE
DE OSTEOPOROSE

16 a 18 de junho de 2016 - Fortaleza - CE

OBRIGADO