

DENOSUNAB ed ONJ



Nicola Calipari
U.O. di Radioterapia Oncologica
Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli”
Reggio Calabria

***ONJ : Prevenzione, diagnosi, trattamento Update 2010
Alessandria 5 giugno 2010***

DENOSUNAB ed ONJ

- Denosumab è il primo e unico anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il ligando di RANK. Quest'ultimo è il principale mediatore del riassorbimento osseo ed è responsabile della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti, le cellule multinucleate che hanno la funzione di riassorbire l'osso .
- Denosumab inibisce direttamente il ligando di RANK a livello dell'osso corticale e trabecolare determinando un rapido miglioramento della densità dell'osso.

Denosumab vs ZOL in Metastatic Breast Cancer

Breast cancer
≥ 18 years of age
At least 1 bone metastasis
ECOG 0, 1, or 2
Adequate organ function
Multicenter, randomized, double blind

N = 2,049

R

Denosumab 120 mg SC +
placebo IV infusion q 4 wk (n = 1,020)

Zoledronic acid 4 mg IV +
placebo SC injection q 4 wk (n = 1,026)

Event-driven study:
time to first and subsequent SREs

Primary endpoint: Time to first SRE on study (non-inferiority trial)

Secondary endpoints: Time to first SRE on study (superiority), time to first and subsequent SREs on study (superiority), laboratory values, safety, incidence of antidenosumab antibodies

Accrual completed

Stopeck A, et al. Presented at: 15th ECCO-34th ESMO Congress, 2009.
Abstract 2LBA.

Denosumab vs ZOL in Solid Tumors and Multiple Myeloma

Solid tumor (other than breast or prostate cancer) or multiple myeloma
M/F, ≥ 18 years of age
At least 1 bone metastasis or osteolytic lesion
ECOG 0, 1, or 2
Adequate organ function
N = 1,776

R

Denosumab 120 mg SC +
placebo IV infusion q 4 wk (n = 886)

Zoledronic acid 4 mg IV +
placebo SC injection q 4 wk (n = 890)

Event-driven study:
time to first and subsequent SREs

Primary endpoint: Time to first SRE on study (non-inferiority)

Secondary endpoints: Time to first SRE on study (superiority), time to first and subsequent SREs on study (superiority), changes in laboratory values, safety, incidence of formation of antidenosumab antibodies

Accrual completed

Efficacy and Safety of Denosumab versus ZOL in ST/MM

- BP-naive patients with bone lesions from ST (not including breast or prostate cancers) / MM (N = 1776) randomised
 - Denosumab s.c. (120 mg q 4 wk)
 - ZOL (4 mg^a q 4 wk)
- Denosumab versus ZOL in time-to-first SRE (HR = 0.84)
 - Non-inferiority achieved ($P = .0007$)
 - Superiority not reached ($P = .06$)
- **No significant differences in multiple event analyses of SREs or survival**
- **AEs, SAEs, and ONJ rates were similar between groups**

AE, adverse event; BP, bisphosphonate; HR, hazard ratio; MM, multiple myeloma; ONJ, osteonecrosis of the jaw; SAE, serious adverse event; SRE, skeletal-related event; ST, solid tumour; ZOL, zoledronic acid.

^a Dose adjusted based on baseline serum creatinine clearance, per prescribing information.

Henry D, et al. *Eur J Cancer Suppl.* 2009;7(3):11. Abstract 20LBA.



Reggio Calabria Museo della Magna Grecia : Dioscuoro

Case Report

CASE REPORT

J Oral Maxillofac Surg
68:959-963, 2010

Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab

Tara L. Aghaloo, DDS, MD, PhD, Alan L. Felsenfeld, DDS, MA,†
and Sotirios Tetradis, DDS, PhD‡*

J.Oral.Maxillofac.Surg.68:959-963,2010

Case Report

- Donna di 65 aa. affetta da tumore a cellule giganti del sacro (2005)
- Numerose comorbidità:
Diabete mellito,
Obesità
Insufficienza cardiaca congestizia,
Ipotiroidismo.
- Nel 2007 frattura patologica di L2- L5

Case Report

- 2007 Terapia settimanale con Denosumab 120 mg s.c per tre settimane,seguita dopo 14 gg, da Denosumab i.v 120 mg per 4 sett
- 2008 Intervento su secondo premolare.
- 2009 Durante follow-up oncologico sospetta osteonecrosi mandibolare,confermata dagli esami clinico-strumentali

Nel 2004 Trattamento con alendronato 70 mg/sett. Per osteoporosi

Discussione

- In questo caso report il Denosumab è stato usato per combattere il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato in paziente con GCT sacrale non resecabile. Sebbene il GCT sia un tumore benigno, esso può metastatizzare, andare incontro a trasformazione maligna o causare importanti eventi scheletrico - correlati
- Sebbene la paziente fosse in terapia con molti farmaci il filo conduttore per lo sviluppo dell'ONJ potrebbe essere l'inibizione dell'attività osteoclastica, mediata in questo caso dal Denosumab

Discussione

- Questi casi solitamente si presentano in concomitanza con terapie con glucocorticoidi, infezioni, necrosi ossea indotta dal calore, traumi e disordini della coagulazione.
- La paziente in questo caso ha una moltitudine di problemi medici: obesità, diabete mellito ed un breve ciclo di alendronato.
- La complessa storia clinica e le terapie potrebbero aver danneggiato l'omeostasi ossea

Discussione

- Crediamo che la potente inibizione dell'attività osteoclastica del Denosumab abbia giocato un ruolo centrale nello sviluppo dell'ONJ
- La breve storia del trattamento con alendronato, probabilmente non ha contribuito alla genesi dell'ONJ.
- In una larga serie che hanno assunto alendronato per circa 3 anni non si è presentato nessun caso di ONJ"



Reggio Calabria : Lungomare Italo Falcomatà

Editoriale

Osteoporos Int

DOI 10.1007/s00198-010-1177-6

LETTER

Denosumab-related osteonecrosis of the jaws

A. Kyrgidis · K. A. Toulis

Received: 7 January 2010 / Accepted: 12 January 2010

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2010

Osteoporos.Int.DOI 10.1007/s00198-010-1177- 6

January 2010

Commento

- Il Denosumab riduce rapidamente i markers di turn-over osseo con conseguente incremento della densità mimerale ossea e della riduzione del rischio di fratture.
- Non è stata mai riportata l'associazione dell'ONJ con altri agenti farmacologici eccetto i bifosfonati.

Commento

- Due trials clinici (NCT00321464, NCT00330759) avevano come criterio di esclusione l'attuale o pregressa somministrazione di bifosfonati per e.v. o per os.
- La comparsa di ONJ nei pazienti arruolati, può essere ,quindi correlata alla somministrazione di Denosumab.

Commento

- Il ruolo dell'intervallo di dose e di dose cumulativa appare essere importante nello sviluppo della ONJ correlata al Denosumab.
- Gli articoli pubblicati finora, includono un intervallo di dose più lungo di 3 mesi ed una dose cumulativa di non più di 210 mg per 6 mesi.

Commento

- L'ONJ correlata al Denusumab potrebbe essere un effetto avverso dose-correlato
- L'ONJ è stata riportata essere un evento molto più comune in quei pazienti che ricevono i bifosfonati per la prevenzione ed il trattamento degli eventi scheletrici cancro correlati (endovena), piuttosto che in quei pazienti che assumono bifosfonati (per os) per indicazioni non neoplastica.



<http://turismo.reggiocal.it>

Reggio Calabria Villa Genovese Zerbi

Conclusioni 1

- Contrariamente ai BP che si legano fisico-chimicamente all'idrossiapatite esposta e si incorporano nella matrice ossea con un'emivita di molti anni.
- L'incorporamento e l'effetto a lungo termine del Denosumab sul rimodellamento osseo e l'emivita nella matrice ossea non sono ben definiti

Conclusioni 2

- Il Denosumab ha dimostrato buoni risultati clinici in confronto con i BF nella terapia del cancro e dell'osteoporosi, con maggiore incremento della densità minerale ossea e della soppressione dei markers di turn-over osseo, con efficacia anche nei pazienti precedentemente resistenti ai BP

Grazie per l'attenzione



Vi aspettiamo a Reggio Calabria