

Στοχεύοντας τον RANKL

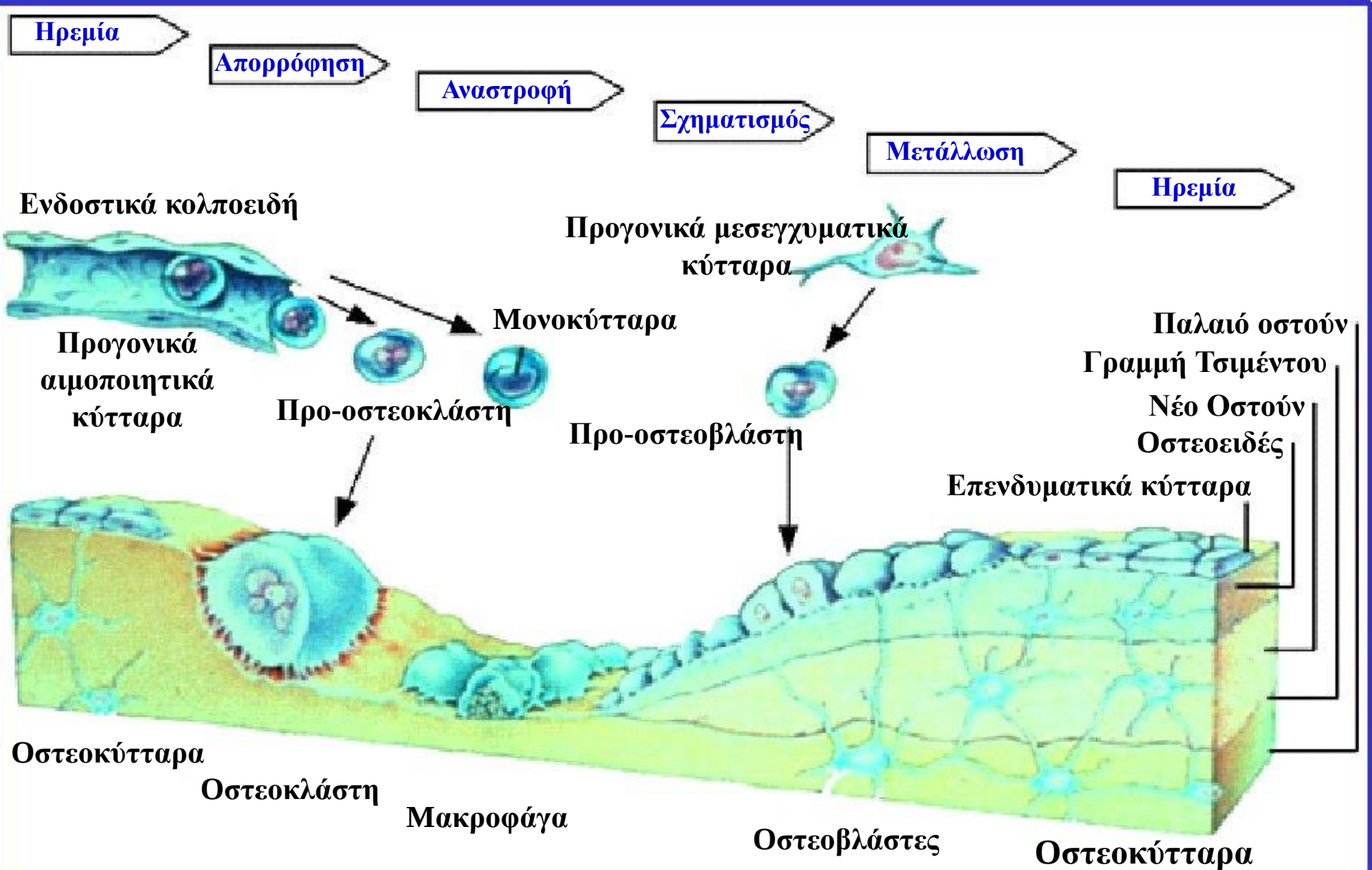
Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



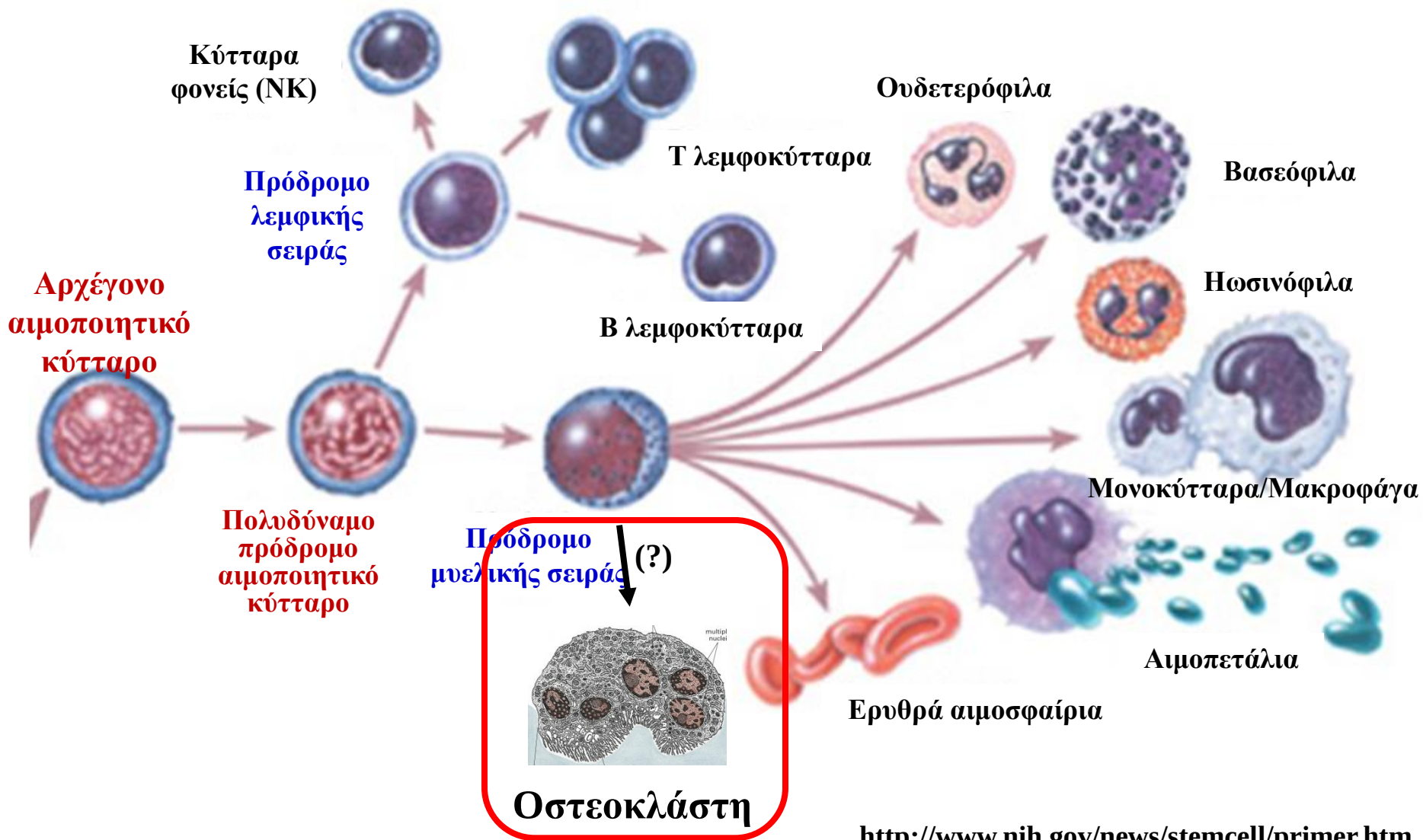
Περίγραμμα της παρουσίασης

- **Οστεοκλαστογένεση και οστεοκλάστης**
- **Ο ρόλος του συστήματος RANKL-RANK-OPG**
- **Αναστολή του RANKL με OPG ή με μονοκλωνικό αντίσωμα**
- **Δεδομένα από την κλινική έρευνα με το denosumab**

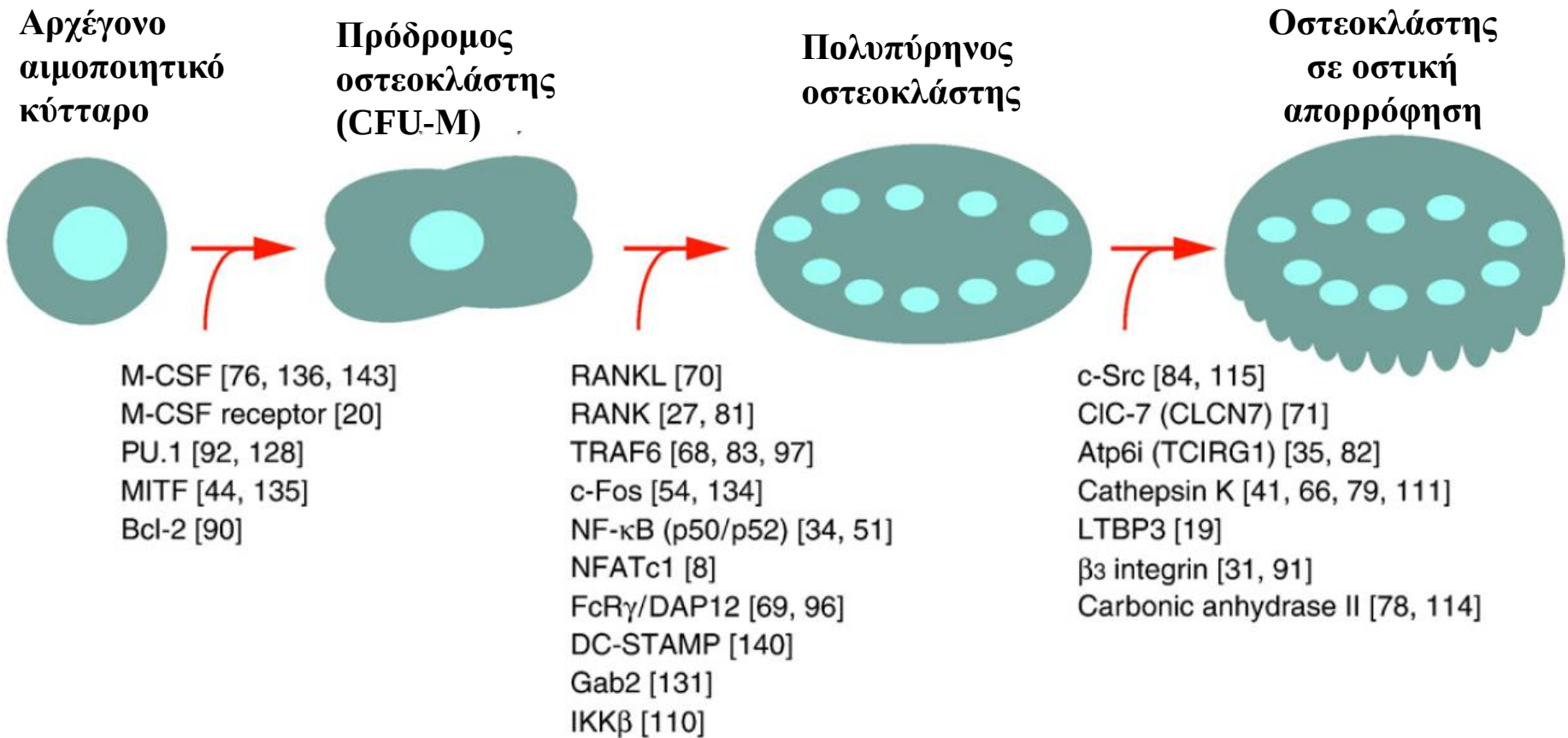
Οστικά κύτταρα: προέλευση και διαφοροποίηση



Οι οστεοκλάστες προέρχονται από την αιμοποιητική κυτταρική σειρά



Κυτοκίνες, μεταγραφικοί παράγοντες και άλλα μόρια –κλειδιά στην διαφοροποίηση και λειτουργικότητα των οστεοκλαστών

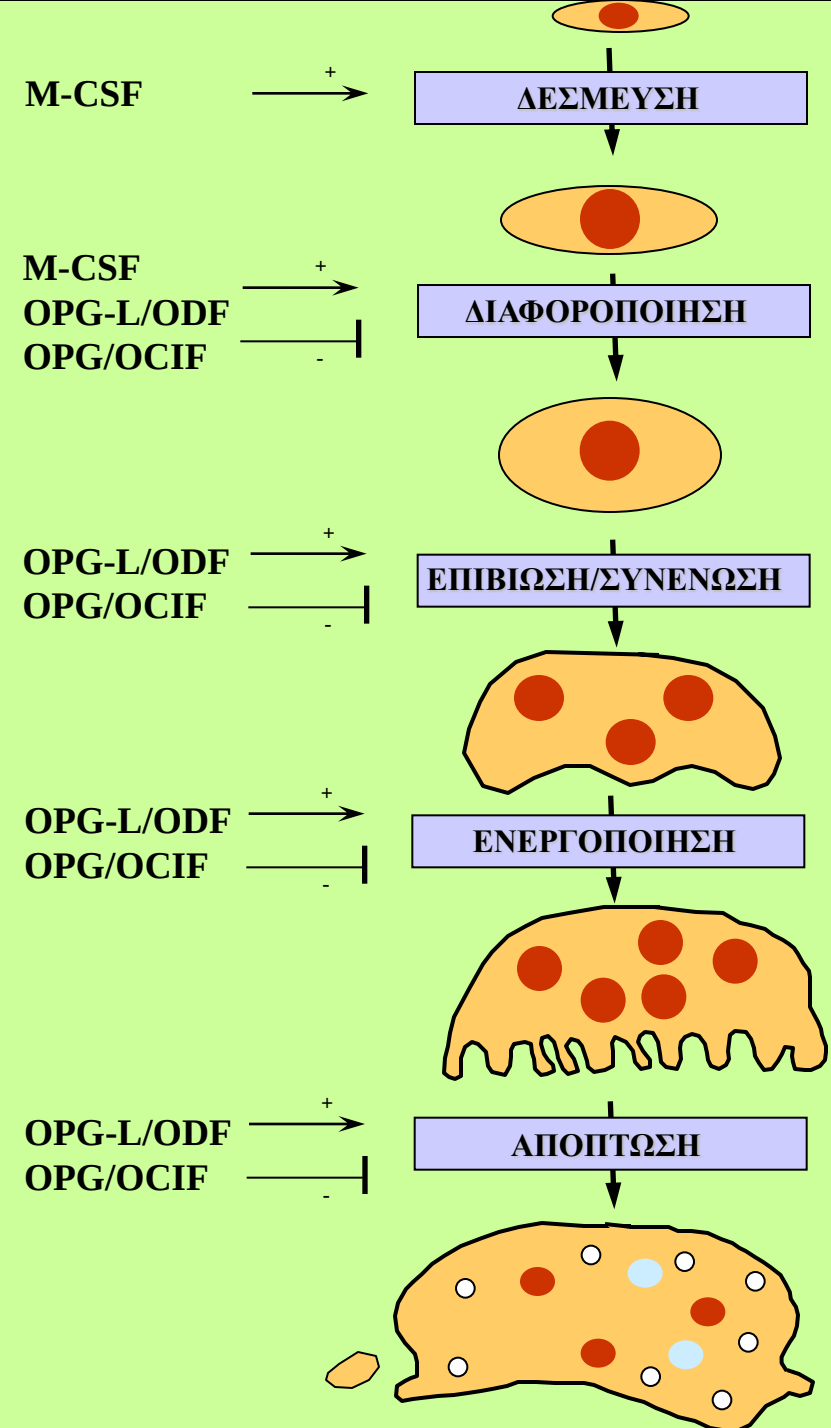


Το σύστημα OPG RANKL

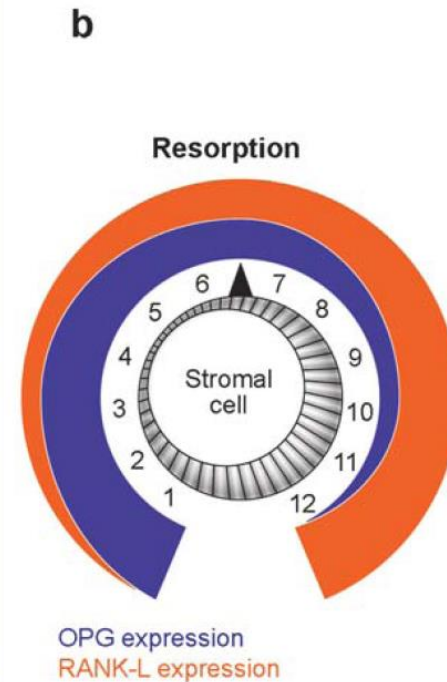
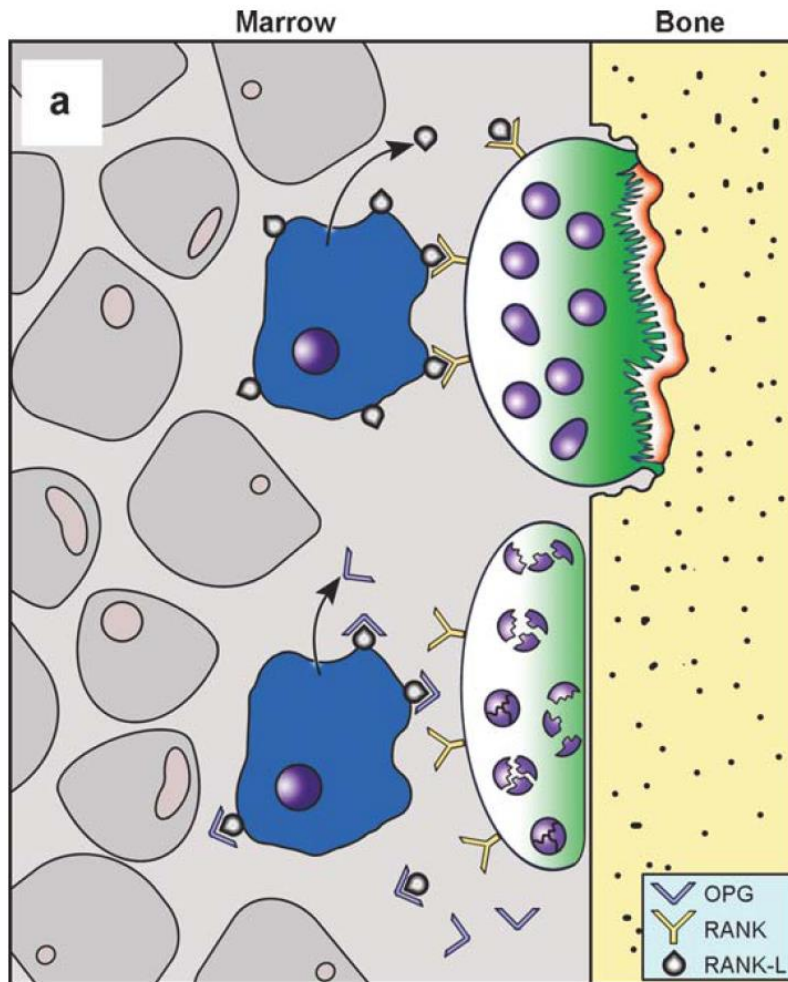
Αντίρροπη ρύθμιση σε
διαδοχικά επίπεδα από τον
RANKL που είτε δεσμεύεται
στον **RANK** είτε
εξουδετερώνεται από την
OPG

Το σύστημα ελέγχει τη
διαφοροποίηση, σύντηξη,
ενεργοποίηση και απόπτωση των
οστεοκλαστών

Hofbauer L, Eur J Endocrinology 141;195-210, 1999

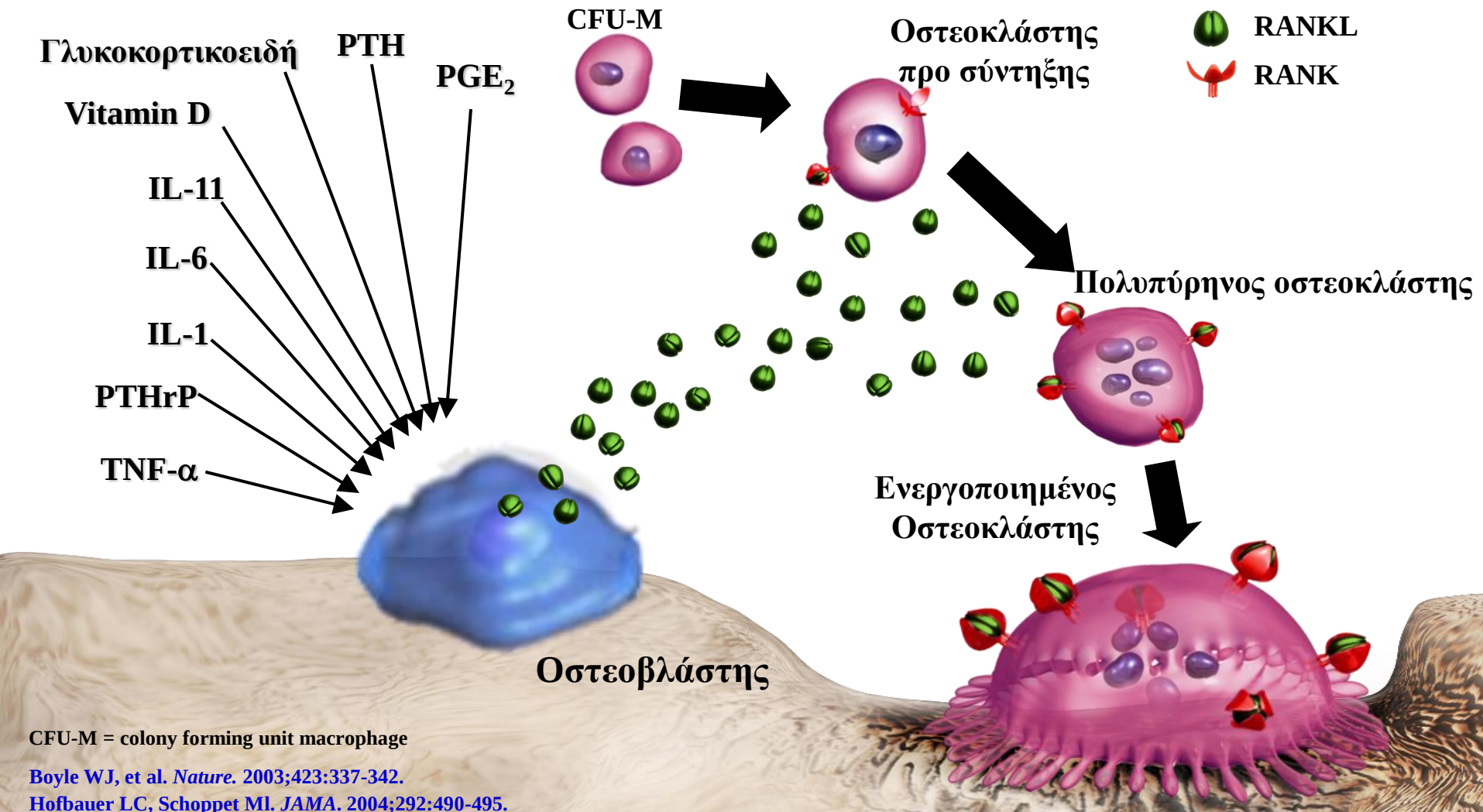


Στρωματικά κύτταρα, RANKL, OPG και οστεοκλαστική λειτουργία

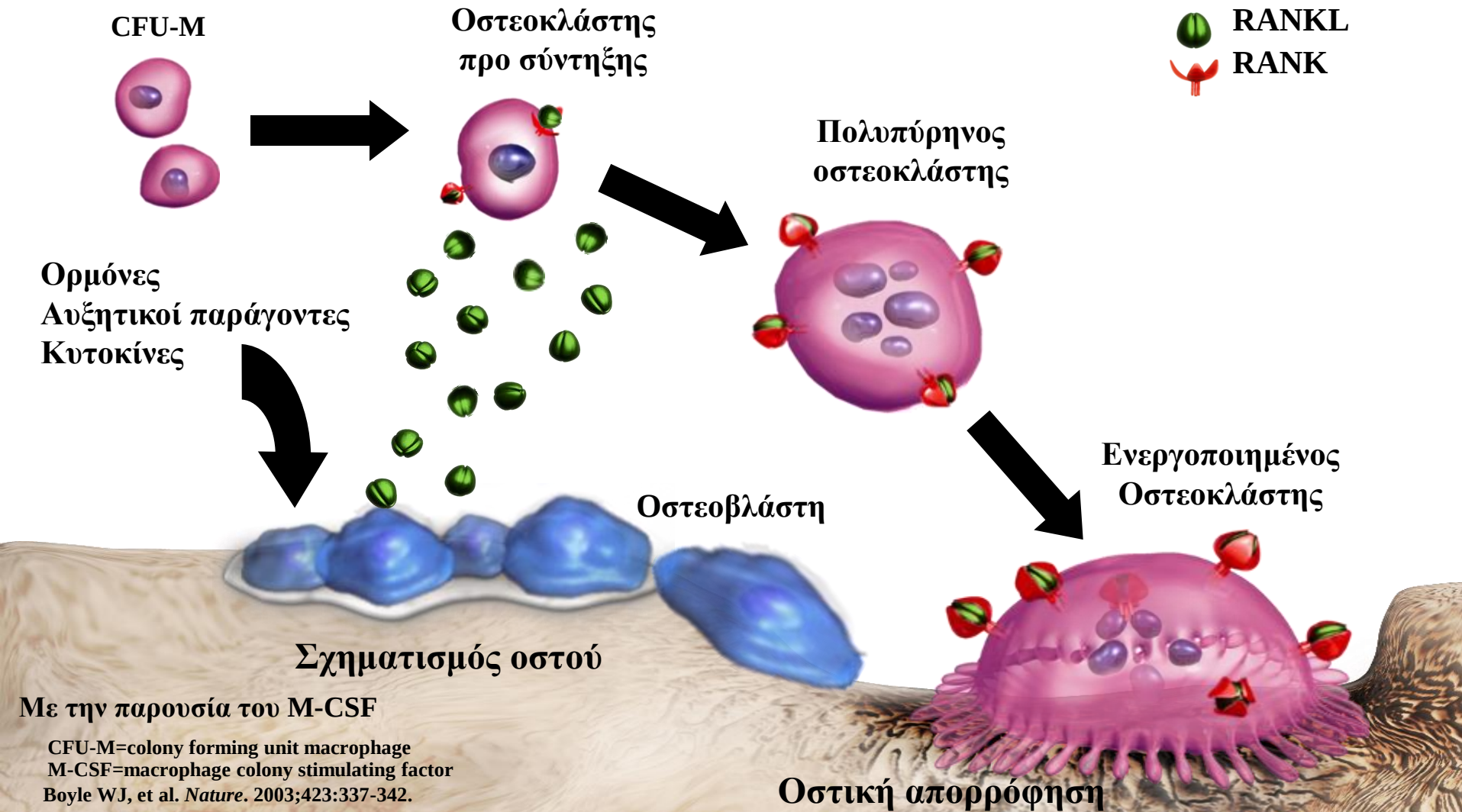


Τα στρωματικά κύτταρα λειτουργούν ως ρεοστάτης της απορρόφησης

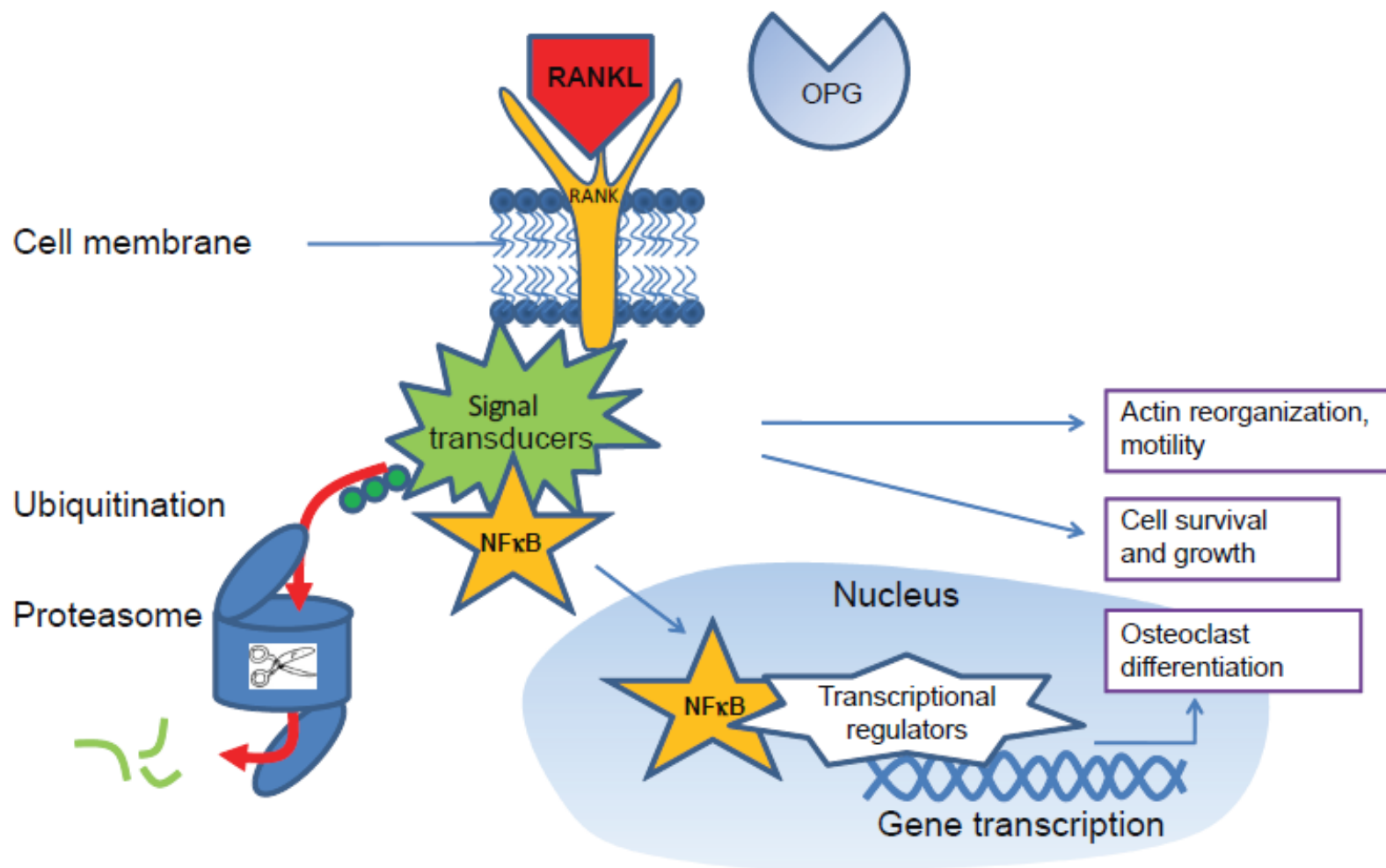
Πολλοί παράγοντες διεγείρουν την έκφραση του RANK Ligand από τους οστεοβλάστες



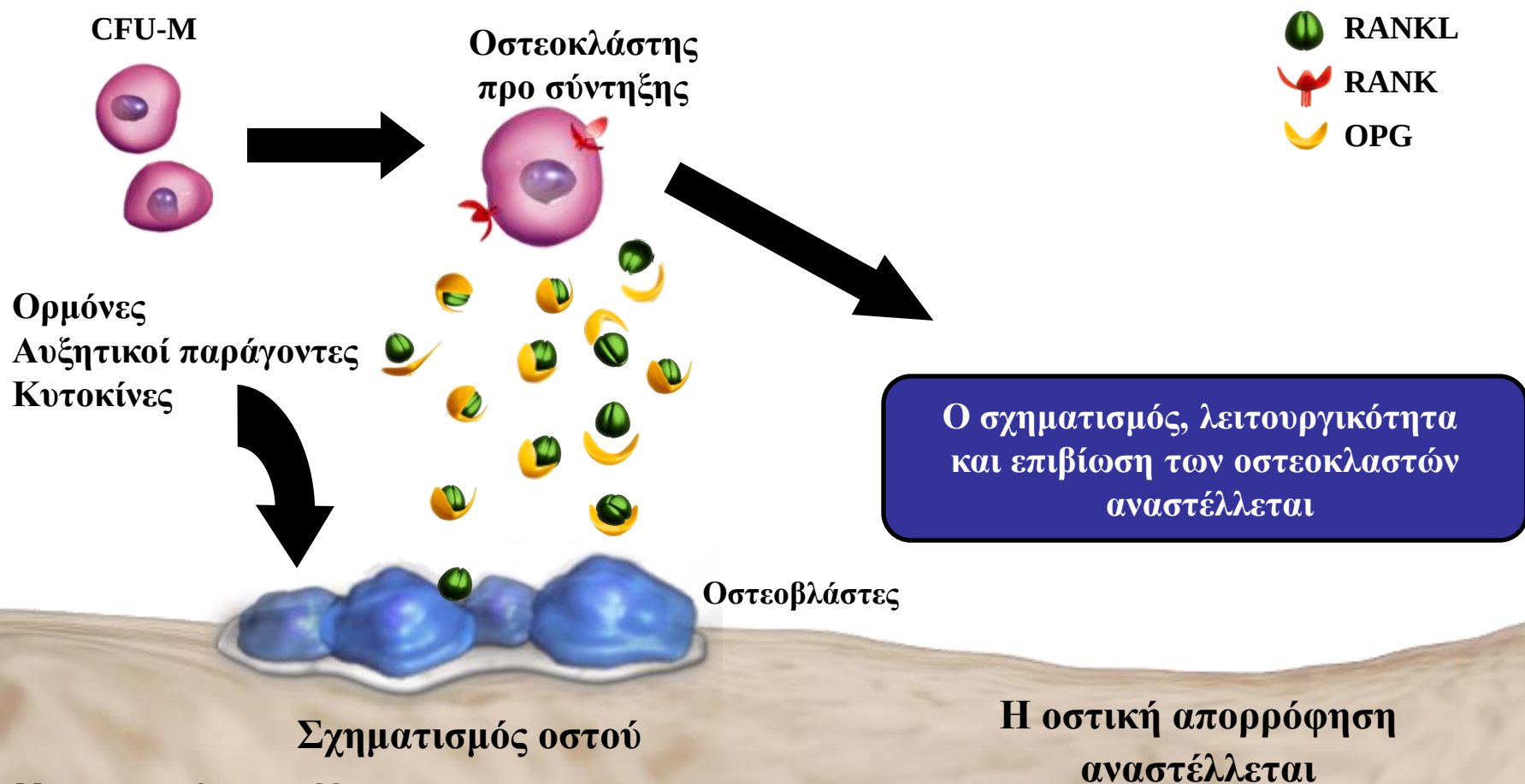
Ο RANK Ligand είναι ο βασικός μεσολαβητής του σχηματισμού, λειτουργικότητας και επιβίωσης των οστεοκλαστών



Σύνδεση RANKL στο RANK



Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) είναι ένας υποδοχέας –παγίδα που εμποδίζει τον RANK Ligand να δεσμευτεί στον RANK και αναστέλλει τον σχηματισμό, λειτουργικότητα και επιβίωση των οστεοκλαστών



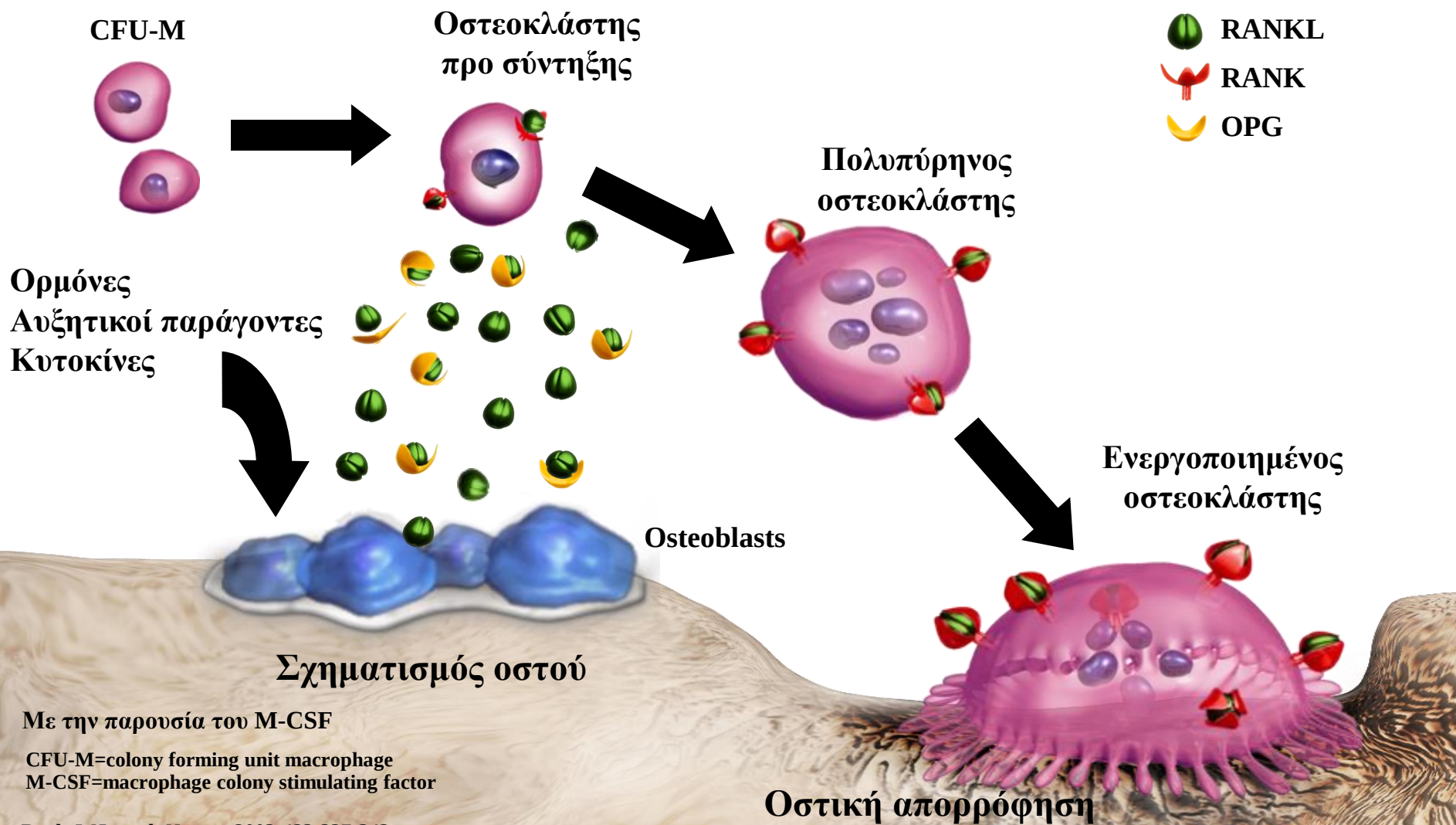
Με την παρουσία του M-CSF

CFU-M=colony forming unit macrophage

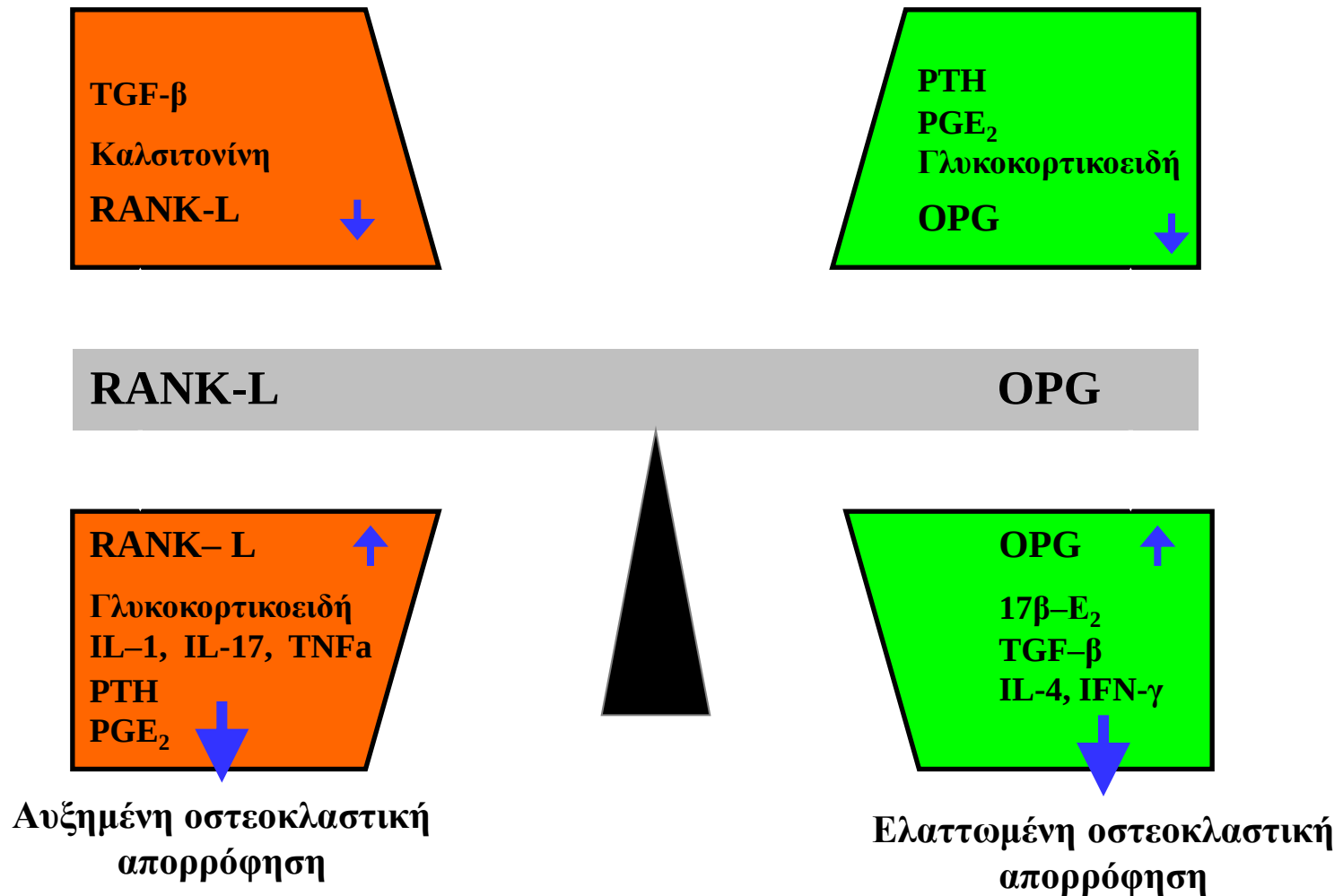
M-CSF=macrophage colony stimulating factor

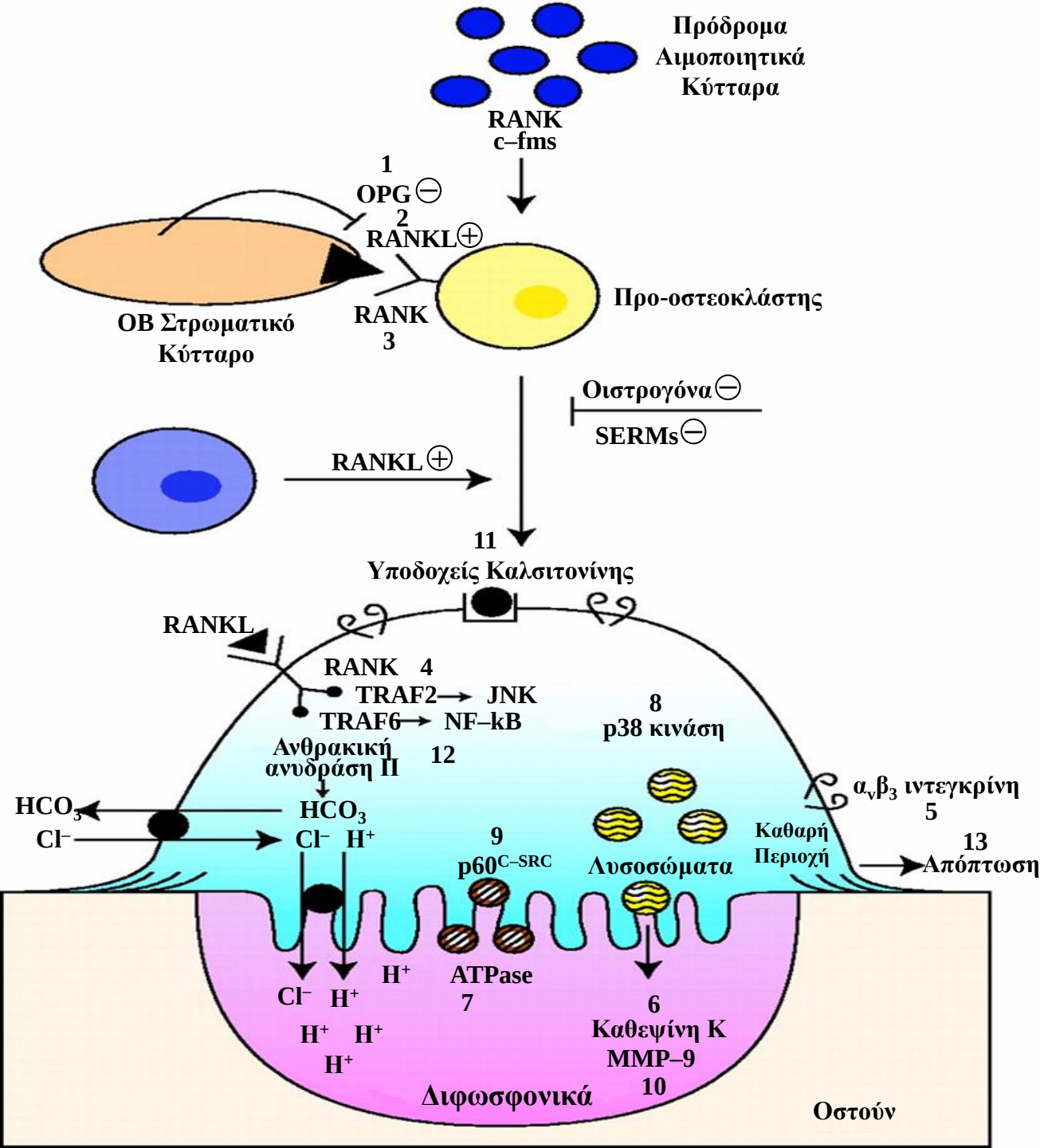
Adapted from Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

Όταν ο RANK Ligand υπερτερεί της OPG, η οστική απορρόφηση υπερέχει, οδηγώντας σε οστεοπόρωση



OPG RANK-L: Δίπολο ρύθμισης της οστικής ανακατασκευής



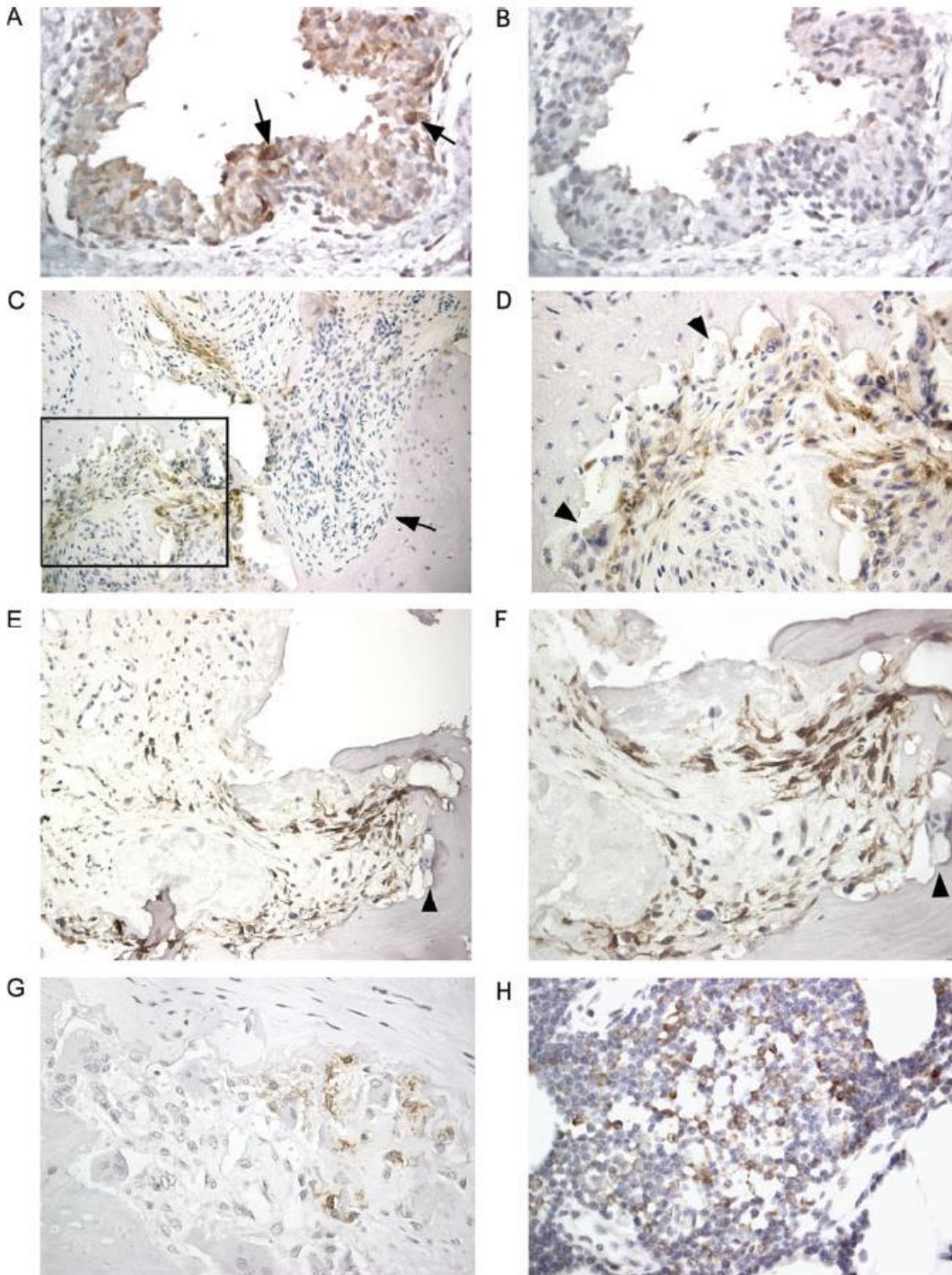


**...σχεδόν όλα τα
φάρμακα που
χορηγούνται
σήμερα στη
θεραπεία της
οστεοπόρωσης
δρούν μέσω του
συστήματος
RANKL-RANK-
OPG**

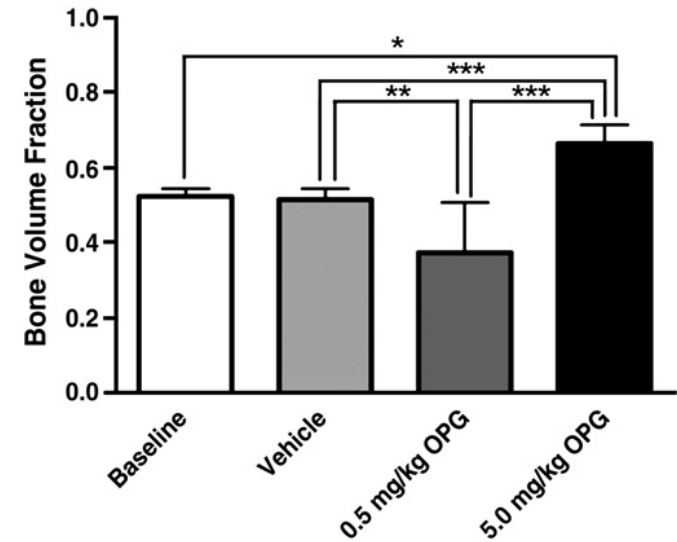
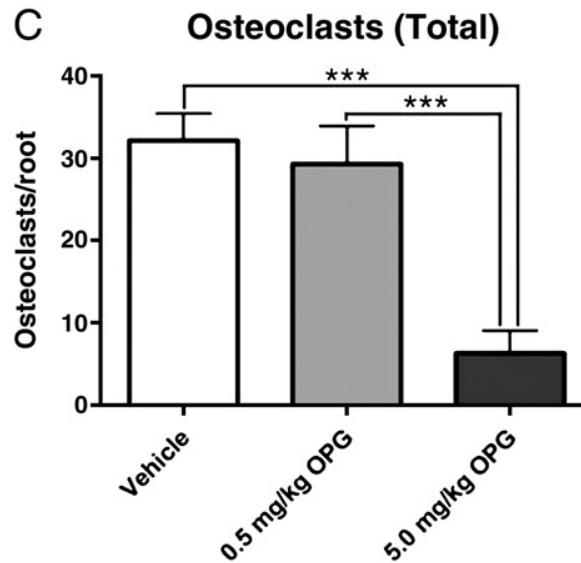
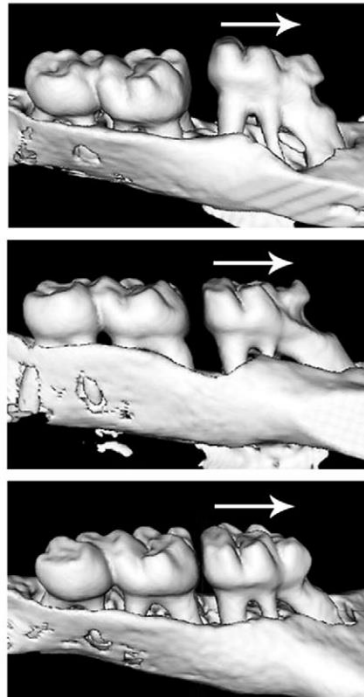
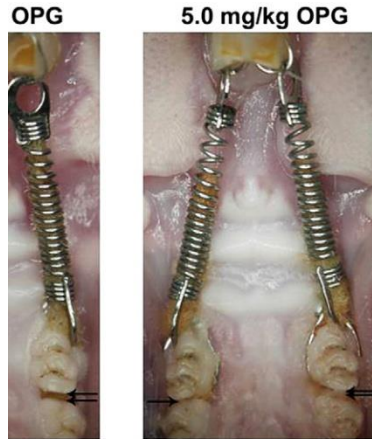
**Rodan and Martin,
Science (2000) 289: 1508**

RANKL και οστική βλάβη στη ΡΑ

- Βιοψίες οστού σε ασθενείς με ΡΑ και χρώση για RANKL
- Ο ρόλος του RANKL στην εξέλιξη της οστικής βλάβης φαίνεται από το γεγονός ότι ανιχνεύεται κυρίως στο μέτωπο πάννου- οστού και στις οστικές διαβρώσεις

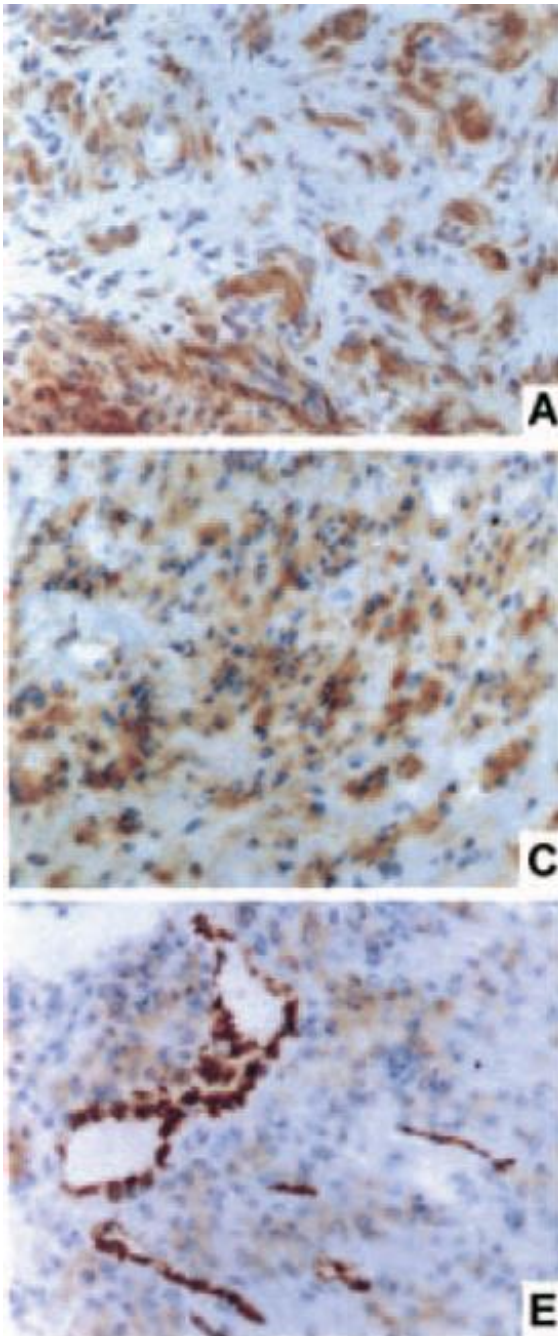


Το οδοντικό μοντέλο: τοπική έγχυση OPG αναστολή της οστεοκλαστογένεσης λόγω παθολογικής φόρτισης



Έγχυση (2/εβδ, 5.0 mg/kg) OPG αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση, και την οστική απορρόφηση και αυξάνει τον όγκο του οστού σε οδοντικό μοντέλο οστικής απορρόφησης από παθολογική φόρτιση

Περιπροσθετική οστεόλυση



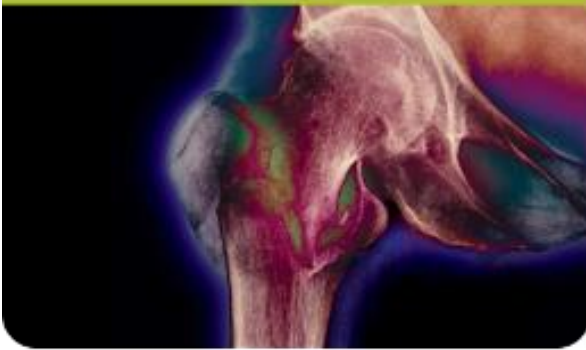
- Χρώση για RANKL(A), RANK(C), OPG(E) στην επιφάνεια επαφής εμφυτεύματος-οστού, σε χαλάρωση αρθροπλαστικής του ισχίου
- Μεγάλη αύξηση της έκφρασης του διπόλου RANKL- RANK, με τοπική απουσία OPG
- Η χρήση εμφυτεύματος με σύμπλοκο υδροξυαπατίτη –ζολενδρονικού οξέος μειώνει σημαντικά την περιπροσθετική οστεόλυση

Mandelin J, *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85-B:1196-1201

Suratwala SJ, *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2189–2196

Ο RANK Ligand έχει ρόλο-κλειδί στην οστεοπόρωση και άλλες παθήσεις με οστική απώλεια και καταστροφή

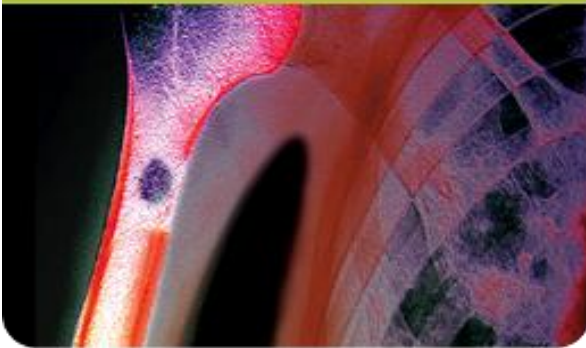
Μεταμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση



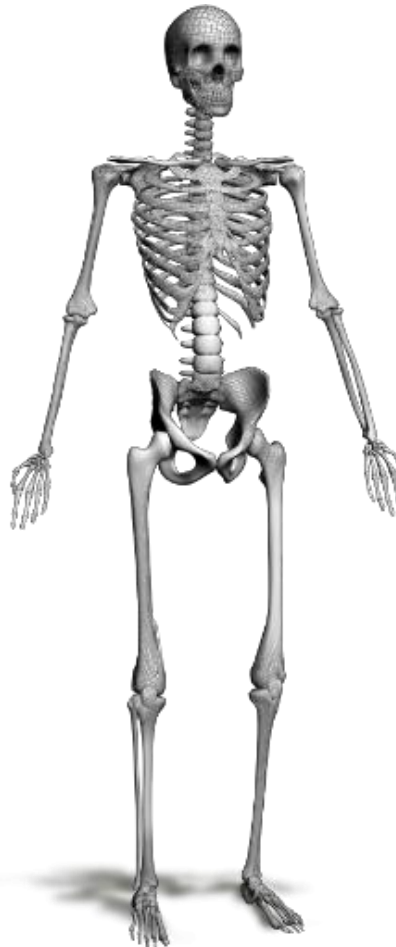
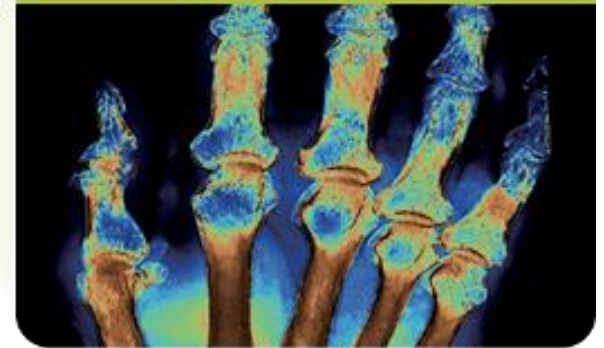
Φαρμακευτική οστική απώλεια



Νεοπλασματική οστική καταστροφή



Οστικές διαβρώσεις της RA



Hofbauer LC, Schoppet M. *JAMA*. 2004;292:490-495.
Eghbali-Fatourehchi G, et al. *J Clin Invest*. 2003;111:1221-1230.
Hofbauer LC, et al. *Endocrinology*. 1999;140:4382-4389.
Theriault RL. *Oncology*. 2004;18(Suppl 3):11-15.

Gravallese EM, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43:250-258.
Roodman GD. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-1664.
Kong Y-Y, et al. *Nature*. 1999;402:304-309
Kitazawa S, et al. *J Pathol*. 2002;198:228-236.

ORIGINAL ARTICLE

Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density

Ανθρώπινο μονοκλωνικό
αντίσωμα έναντι του
RANKL

Michael R. McClung, M.D., E. Michael Lewiecki, M.D., Stanley B. Cohen, M.D., Michael A. Bolognese, M.D., Grattan C. Woodson, M.D., Alfred H. Moffett, M.D., Munro Peacock, M.D., Paul D. Miller, M.D., Samuel N. Lederman, M.D., Charles H. Chesnut, M.D., Douglas Lain, M.D., Alan J. Kivitz, M.D., Donna L. Holloway, Ph.D., Charlie Zhang, Ph.D., Mark C. Peterson, Ph.D., and Pirow J. Bekker, M.D., Ph.D., for the AMG 162 Bone Loss Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

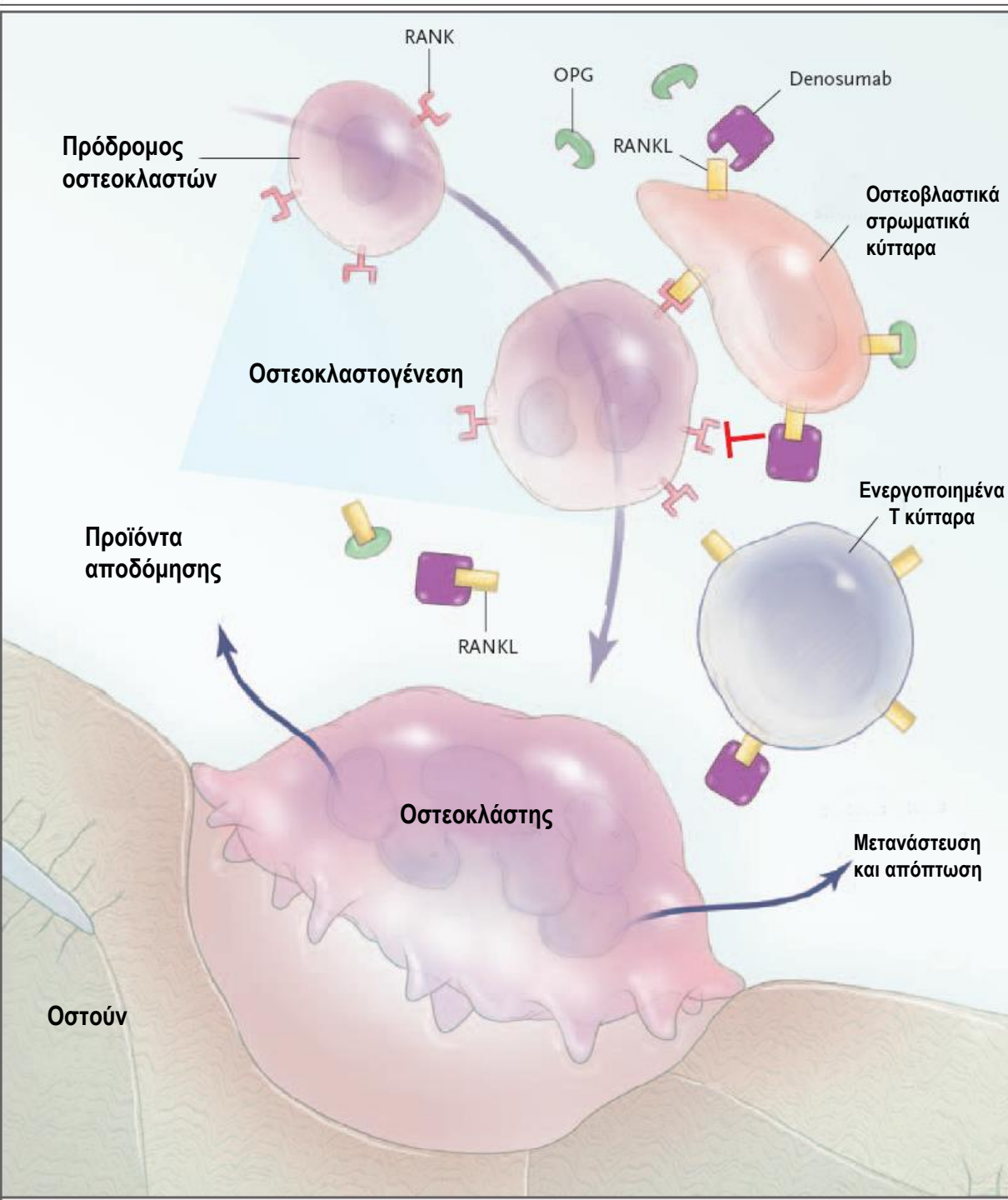
Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) is essential for osteoclast differentiation, activation, and survival. The fully human monoclonal antibody denosumab (formerly known as AMG 162) binds RANKL with high affinity and specificity and inhibits RANKL action.

METHODS

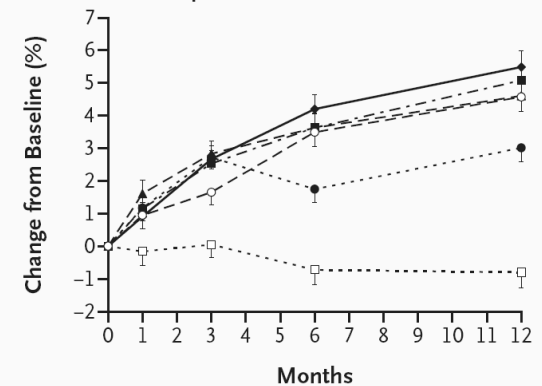
The efficacy and safety of subcutaneously administered denosumab were evaluated over a period of 12 months in 412 postmenopausal women with low bone mineral density (T score of -1.8 to -4.0 at the lumbar spine or -1.8 to -3.5 at the proximal femur). Subjects were randomly assigned to receive denosumab either every three months (at a dose of 6, 14, or 30 mg) or every six months (at a dose of 14, 60, 100,

From Providence Portland Medical Center, Portland, Oreg. (M.R.M.); New Mexico Clinical Research and Osteoporosis Center, Albuquerque (E.M.L.); Radiant Research, Dallas (S.B.C.); Bethesda Health Research Center, Bethesda, Md. (M.A.B.); Atlanta Research Center, Decatur, Ga. (G.C.W.); OB-GYN Associates of Mid Florida, Leesburg, Fla. (A.H.M.); Indiana University School of Medicine, Indianapolis (M.P.); Colorado Center for Bone Research, Lakewood (P.D.M.); Radiant Research, Lake Worth, Fla. (S.N.L.); University of Washington Medical Center, Seattle

Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL

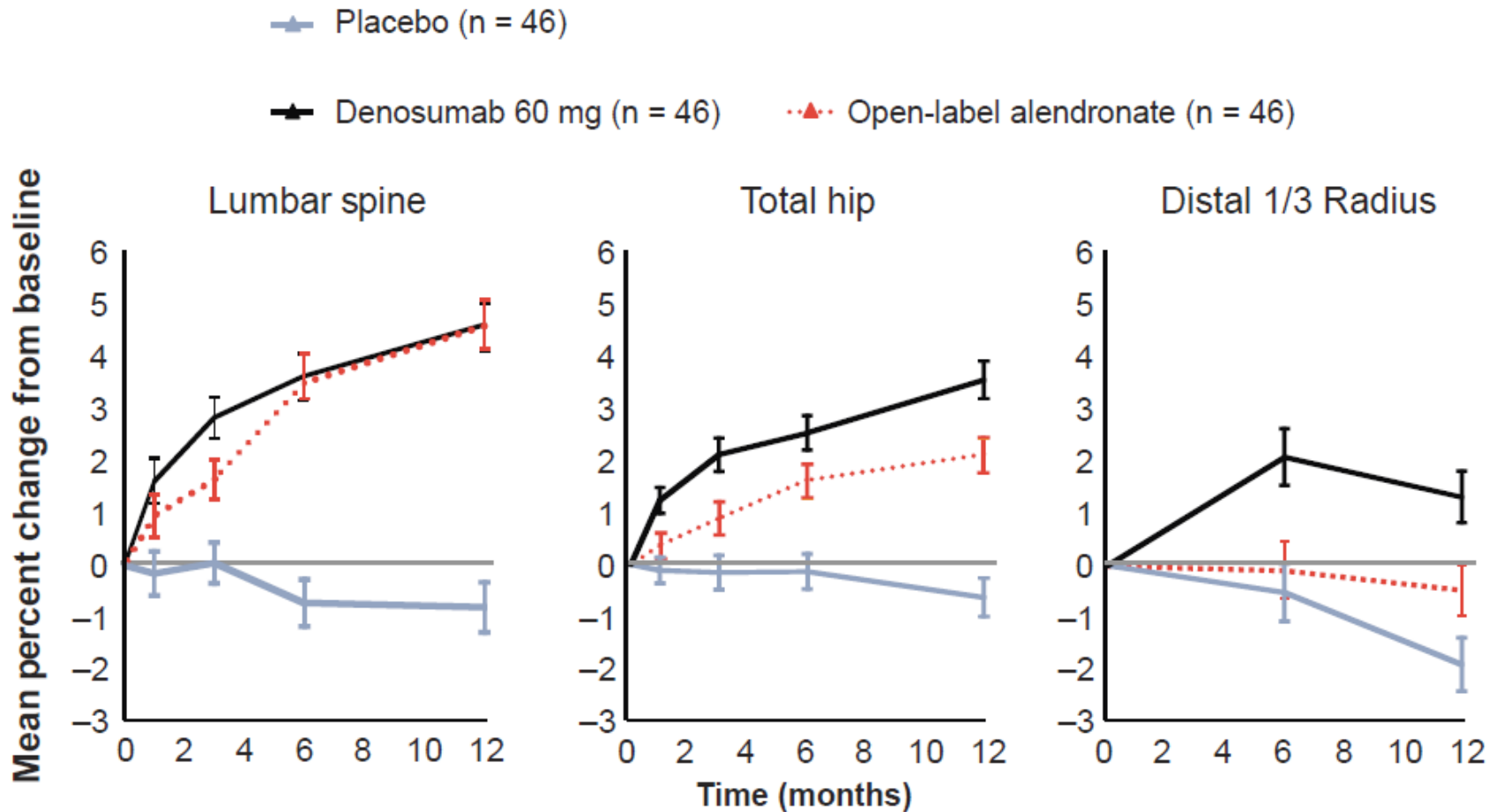


A BMD at Lumbar Spine



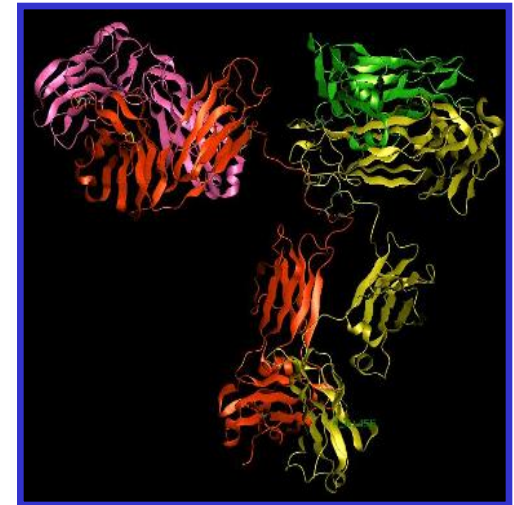
Διαφορετικές δόσεις Denosumab σε
σύγκριση με αλενδρονάτη 70mg/w

Denosumab έναντι αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση



Φαρμακευτικές ιδιότητες του Denosumab

- Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, IgG₂ ισοτύπου
- Υψηλή τάση σύνδεσης με τον ανθρώπινο RANK ligand
- Υψηλή ειδικότητα για τον RANK ligand
 - Μη ανιχνεύσιμη δέσμευση σε TNF- α , TNF- β , TRAIL ή CD40L
- Δεν έχουν ανιχνευθεί μέχρι σήμερα εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του Denosumab στις κλινικές μελέτες



Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059.
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831.

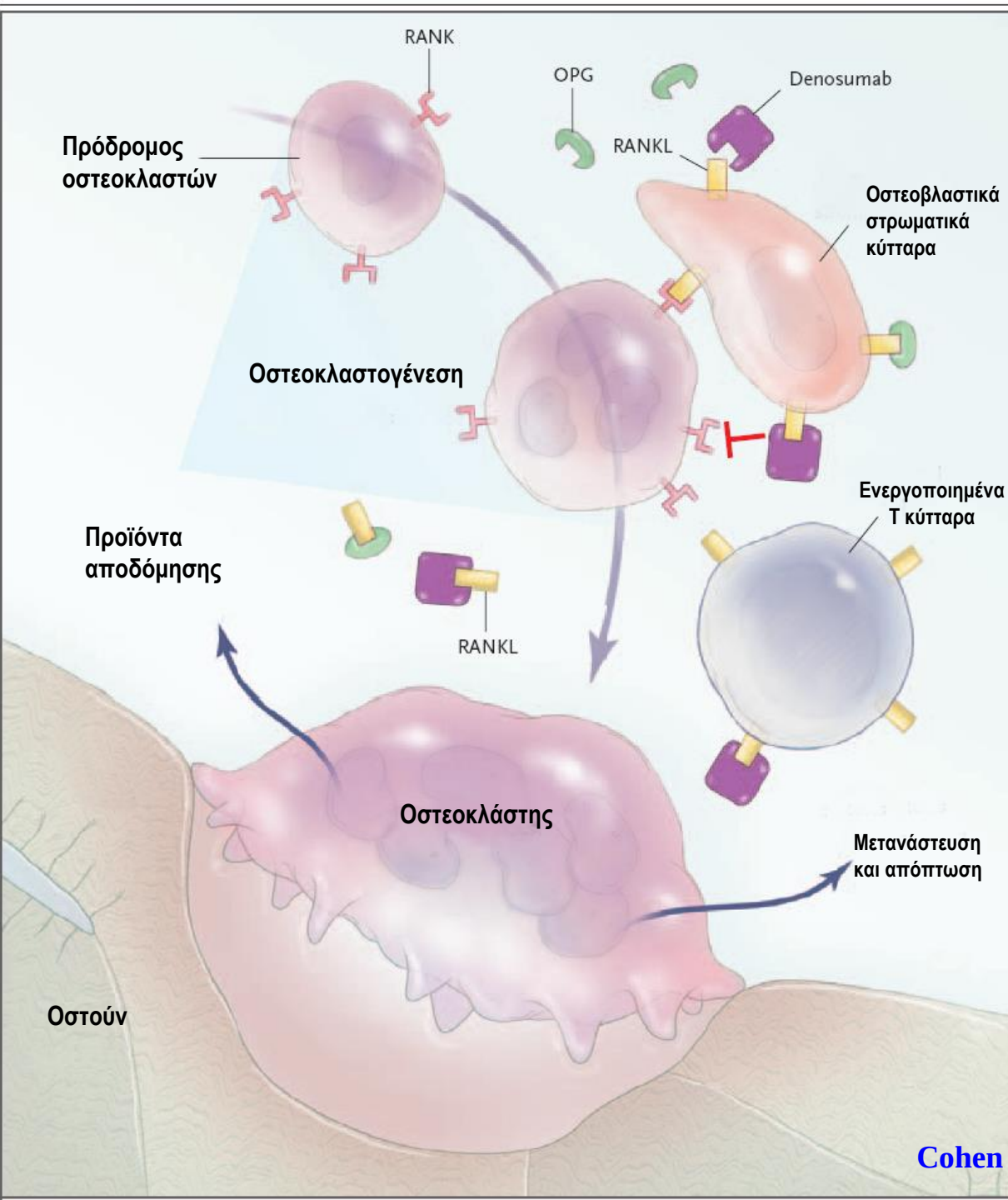
Φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Denosumab

- Χορηγείται με υποδόρια έγχυση
- Σημαντική ελάττωση στους δείκτες οστικής εναλλαγής εντός 12 έως 72 ωρών και διατήρησή της έως 6 μήνες
- Μέσος χρόνος ημισείας ζωής περίπου 30 μέρες για τη δόση του 1 mg/kg ή 60 mg υποδορίως
- Το σχήμα που φαίνεται να επικρατεί για το denosumab στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, είναι μια δόση 60 mg ανά εξάμηνο

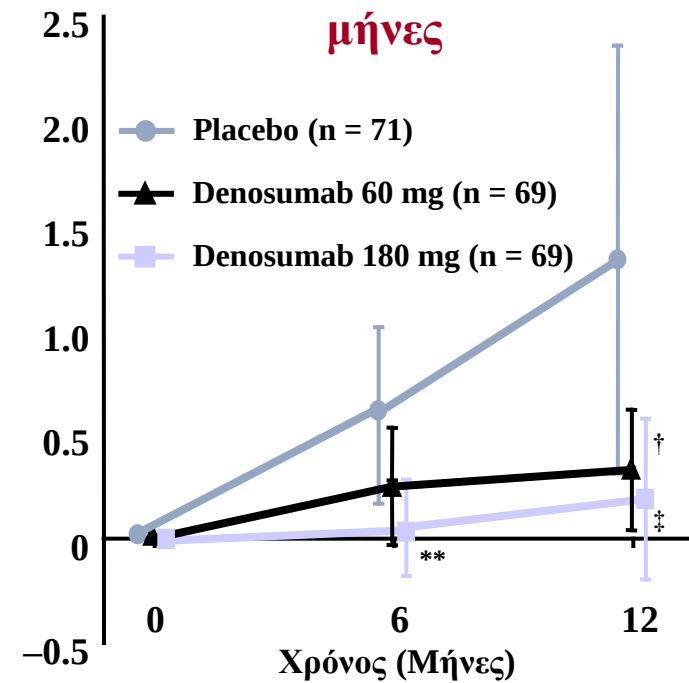
Γιατί Denosumab και όχι OPG;

- Έγχυση OPG προκαλεί δόσοεξαρτώμενη μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης έως 80% σε 4 μέρες χωρίς επίδραση στους δείκτες οστικής παραγωγής
- Όμως το denosumab υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα με μικρότερες δόσεις, σε διάρκεια αποτελέσματος, στην μη παραγωγή αντισωμάτων εναντίον του, όπως έναντι της OPG
- Τέλος, υπάρχει πιθανότητα η σύνδεση της Fc-OPG στον TRAIL να αναστέλλει το ρόλο του στην καρκινοεπαγρύπνηση

Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL

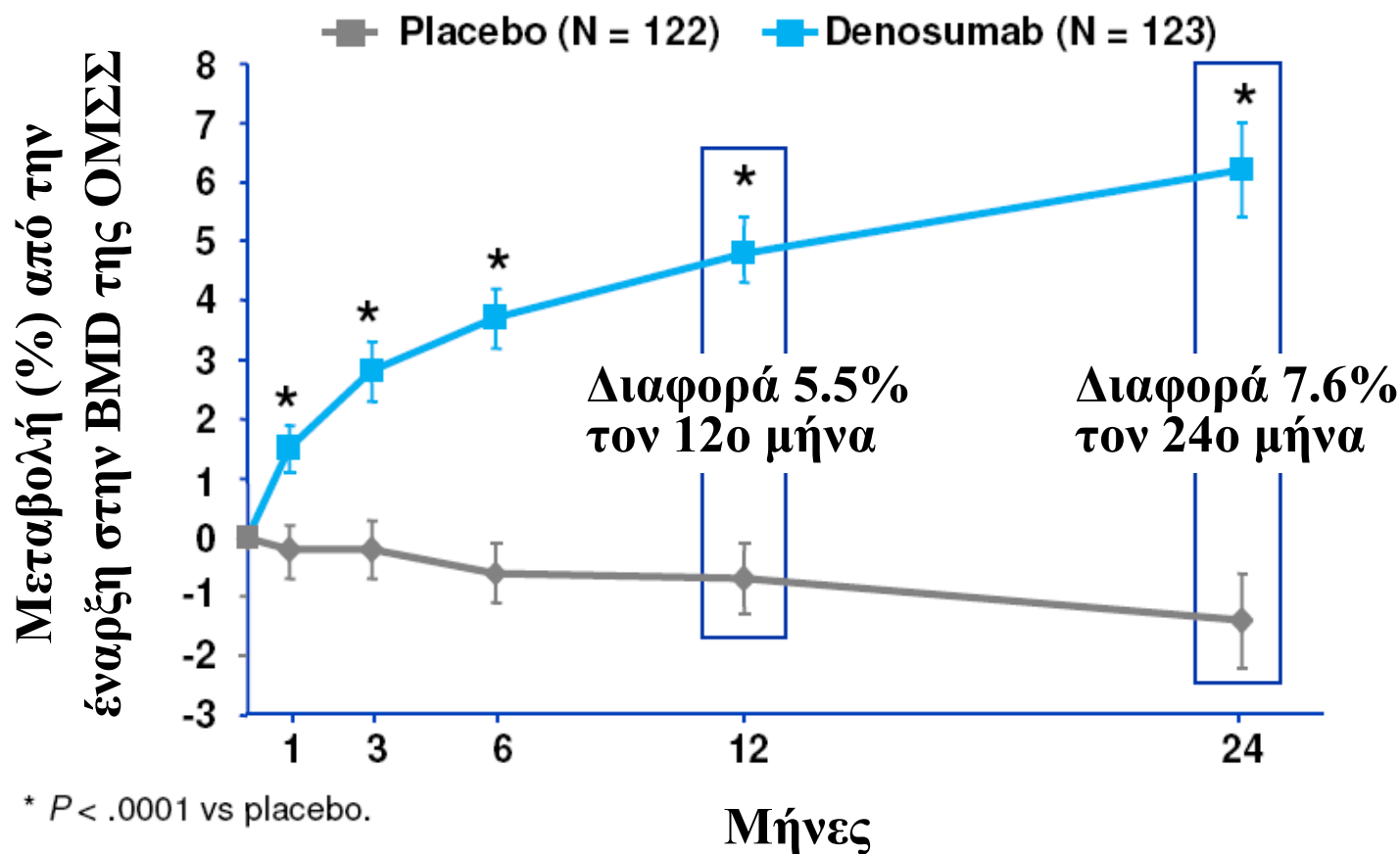


Μεταβολή στις οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ σε 12 μήνες

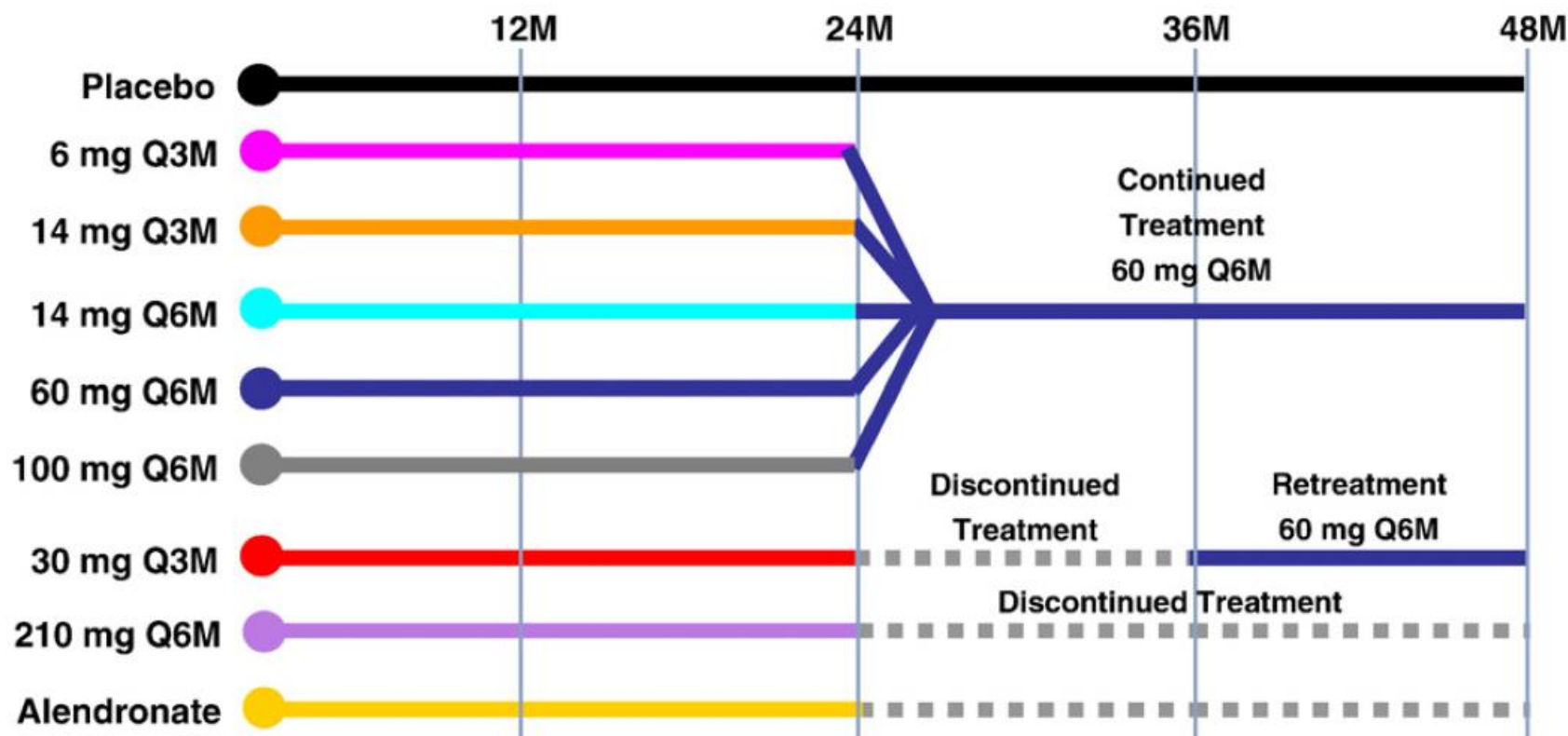


Μέση μεταβολή από έναρξη στο
Sharp Score για διαβρώσεις

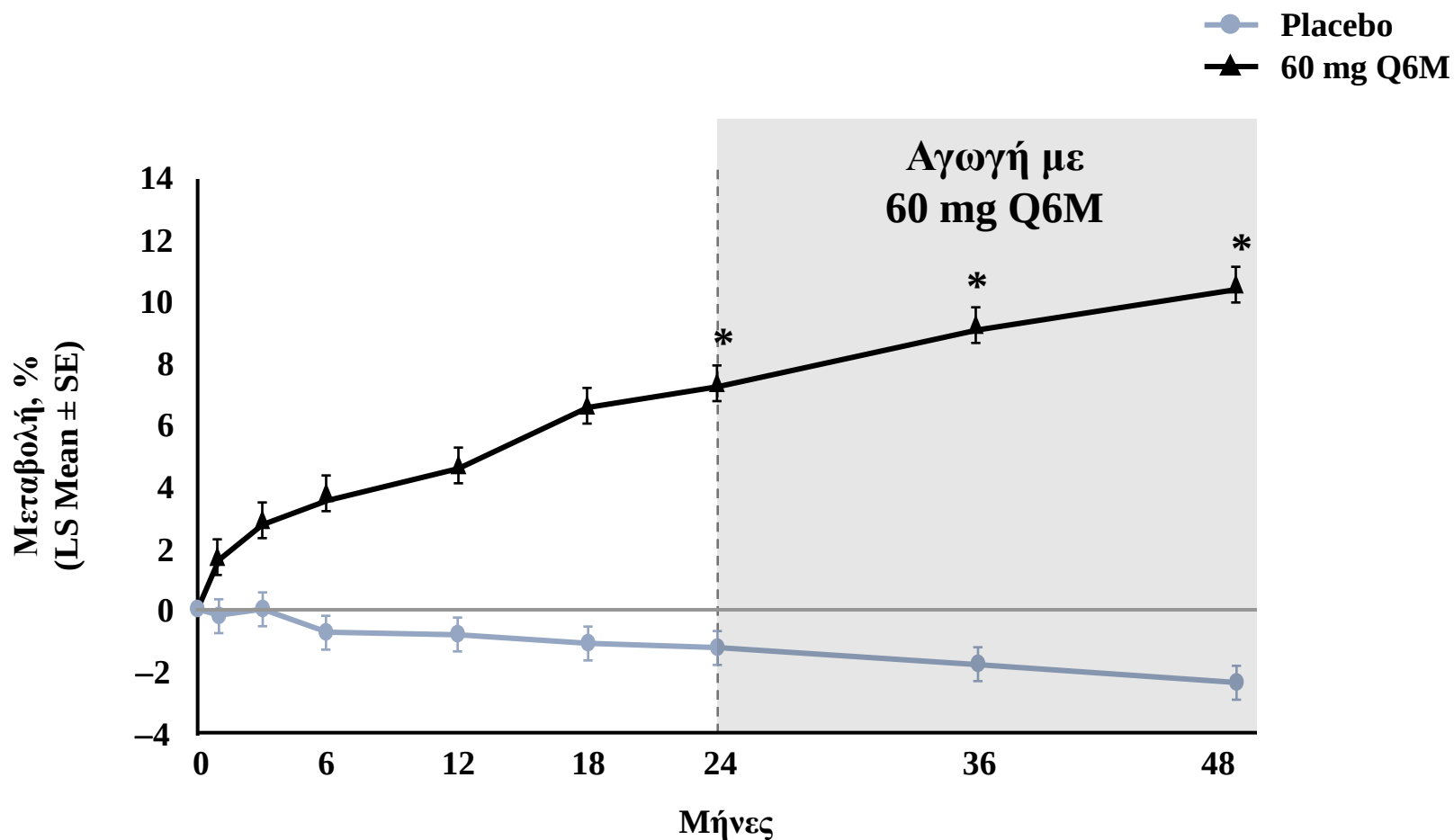
Μεταβολή οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με νεόπλασμα μαστού που λαμβάνουν αναστολείς της αρωματάσης



Χορήγηση Denosumab σε διάφορα σχήματα σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

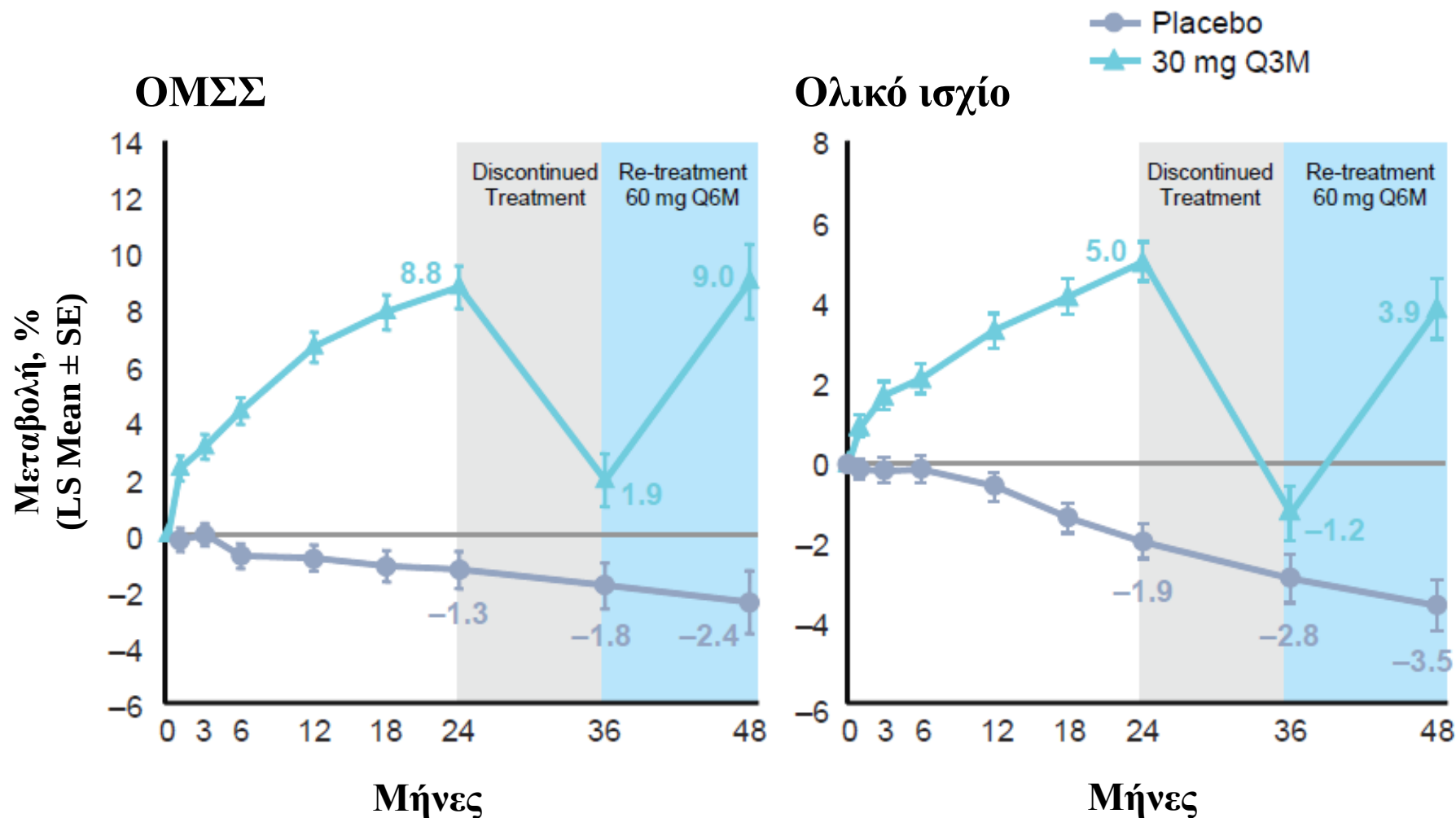


Αποτελεσματικότητα της χορήγησης Denosumab επί 4 έτη στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ

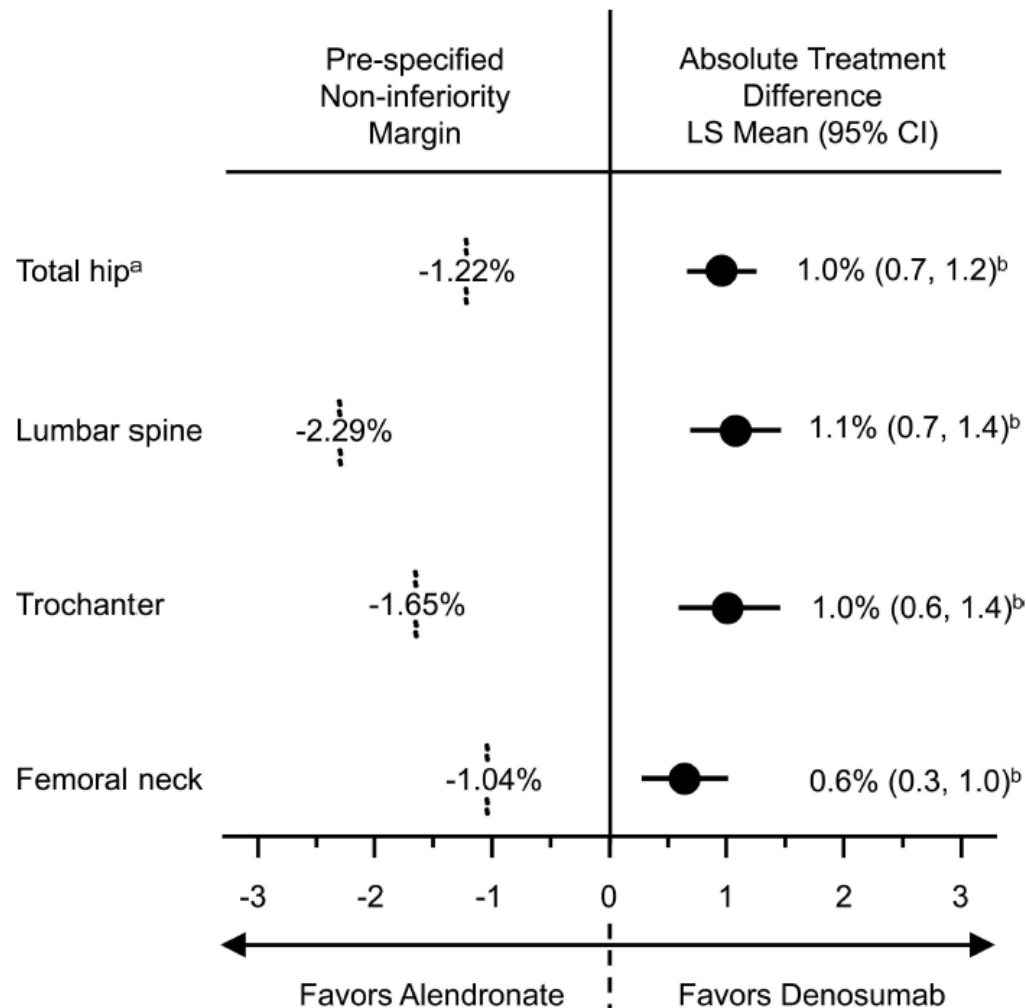


*** $P < 0.001$**

Αποτελεσματικότητα της χορήγησης Denosumab επί 4 έτη στην οστική πυκνότητα



Σύγκριση denosumab με αλενδρονάτη στη μεταβολή της BMD



N= 595 alendronate,

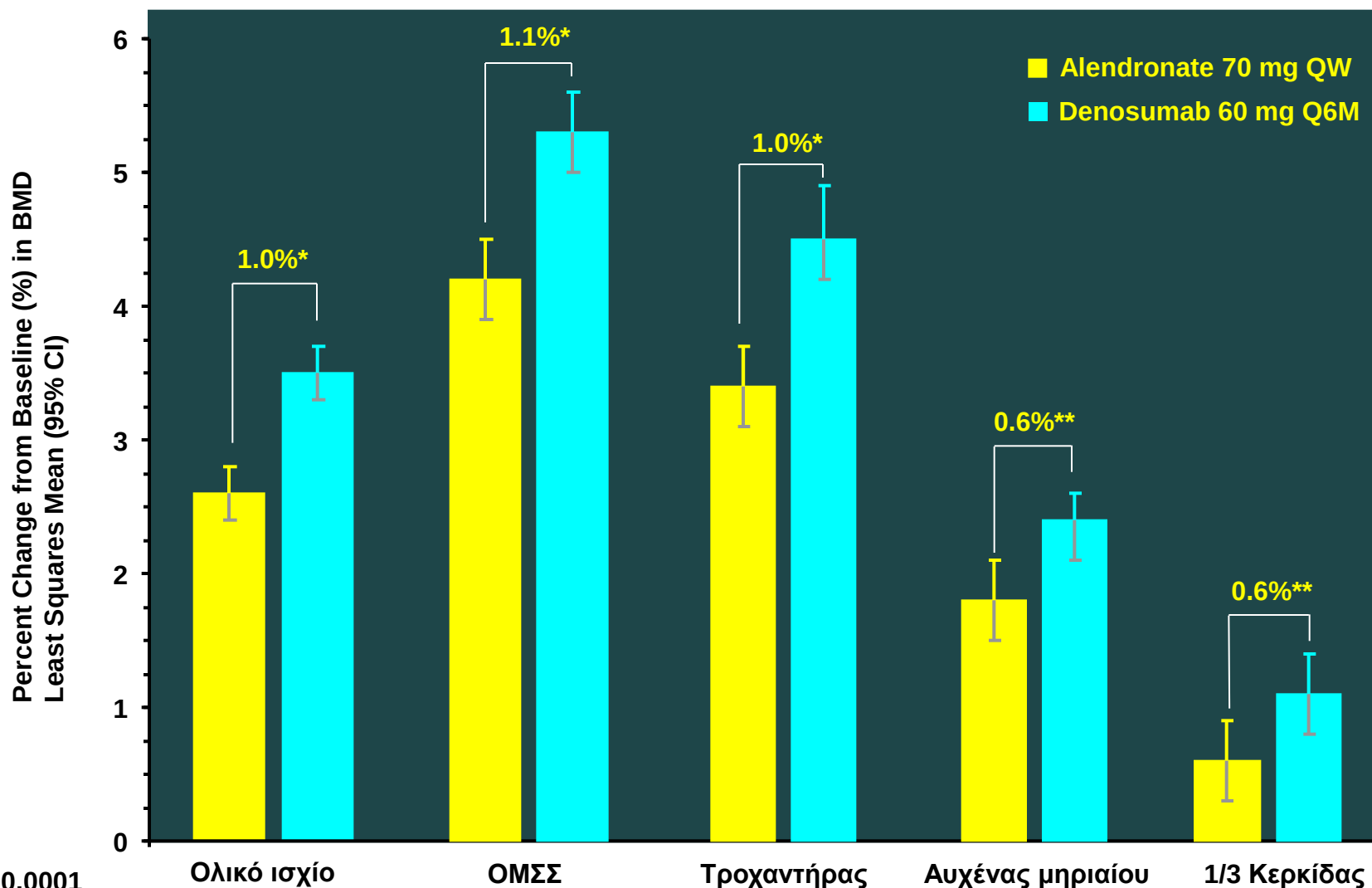
70mg/w

N= 594 denosumab, 60mg

sc/6m

12 μήνες χορήγηση

Αποτελεσματικότητα του denosumab και της αλενδρονάτης στη BMD σε 12 μήνες σε όλες τις μετρούμενες σκελετικές θέσεις

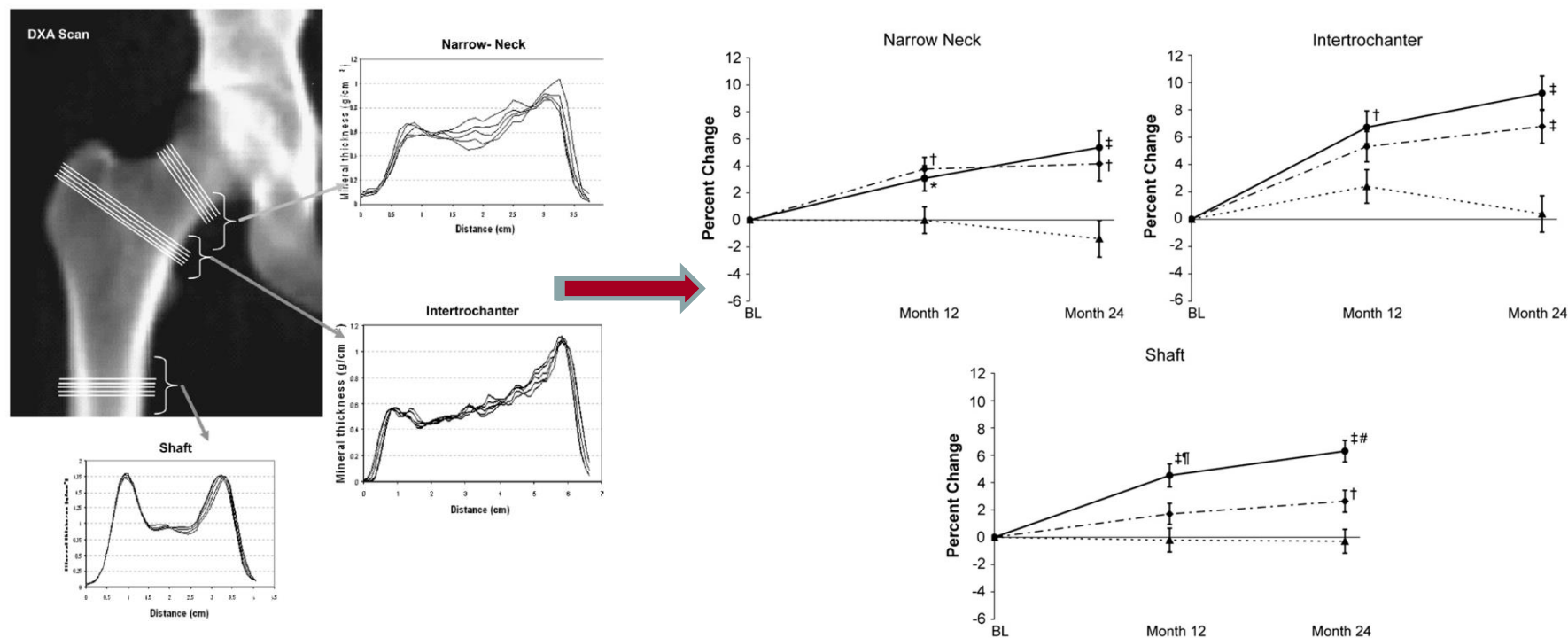


*P < 0.0001
**P = 0.0002

Σύγκριση Denosumab και διφωσφονικών

- Το denosumab μειώνει τον αριθμό των οστεοκλαστών, ενώ τα ΔΦ αναστέλλουν τη λειτουργικότητά τους, παρεμβαίνοντας στον κυτταροσκελετό τους
- Το denosumab έχει ταχύτερη δράση στους οστικούς δείκτες, η οποία είναι ισχυρότερη από την δράση της αλενδρονάτης
- Η δράση του denosumab είναι πλήρως αναστρέψιμη σε σχετικά σύντομο χρόνο από τη διακοπή του σε σύγκριση με τα ΔΦ
- Το denosumab έχει καλύτερο αποτέλεσμα στην BMD και πιθανά καλύτερο στην οστική αντοχή σε σύγκριση με την αλενδρονάτη
- Εύκολο δοσολογικό σχήμα σε σύγκριση με τα εβδομαδιαία ΔΦ
- Είναι το πρώτο αντι-απορροφητικό φάρμακο που έχει δείξει ότι μπορεί να σταματήσει τις οστικές διαβρώσεις στη PA

Σύγκριση Denosumab και αλενδρονάτης στην οστική γεωμετρία του μηριαίου



24 μήνες αγωγή με denosumab 60 mg ανά 6 μήνες (N=39), placebo (N=39), ή αλενδρονάτη 70 mg ανά εβδομάδα (N=38)

Μελέτη FREEDOM: αναμένεται

- 7.808 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή BMD/οστεοπόρωση
- 3 έτη αγωγή με denosumab 60 mg ανά εξάμηνο ή placebo
- Στο ASBMR αναφέρθηκε μείωση σπονδυλικών καταγμάτων κατά 68% ($p < 0.0001$), των καταγμάτων του ισχίου κατά 40% και των μη σπονδυλικών κατά 23%

Τα αποτελέσματα είναι ίδια με τα δεδομένα του ACLASTA στη μελέτη HORIZON

Μελέτη FREEDOM: αναμένεται

	<i>Placebo</i>	<i>Denosumab</i>
Κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια	93.1%	92.8%
Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (AE)	25.1%	25.8%
Διακοπή της μελέτης λόγω AE	2.1% (81)	2.4% (93)
Διακοπή του φαρμάκου λόγω AE	5.2% (202)	4.9% (192)
Θάνατος	2.3% (90)	1.8% (70)

Ασφάλεια της αγωγής με Denosumab

- Σε πειραματόζωα φάνηκε ότι δεν επηρεάζει την χυμική και την κυτταρική ανοσία και δεν καθιστά τα ζώα ευαίσθητα σε λοιμώξεις
- Σε έλεγχο ανοσολογικών παραμέτρων που έγινε σε υποομάδα ασθενών δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, T κυττάρων, B κυττάρων ή κυττάρων φυσικών φονέων (NK), με κυτταρομετρία ροής μετά 1 έτος αγωγής
- Σε μία από τις μελέτες αναφέρθηκαν 8 περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων (διαφορετικές, συνήθους τύπου, όχι ευκαιριακές) σε 166 οστεοπενικές γυναίκες έναντι 1 στην ομάδα placebo. Το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες και αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης FREEDOM

Ασφάλεια της αγωγής με Denosumab

- Σε μελέτη χορήγησης denosumab και αλενδρονάτης μετά κάταγμα μηριαίου σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε καθυστέρηση στην αποδόμηση του πώρου, αλλά όχι υστέρηση στην πόρωση και την οστική αντοχή
- Καμία περίπτωση οστεονέκρωσης της γνάθου δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα
- Δεν υπάρχει καμία ένδειξη αύξησης της συχνότητας επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής

Το Denosumab ευρίσκεται σε εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης

Οστεοπόρωση/ΡΑ/ Οστική απώλεια όγκων

Treatment of PMO
(n = 7,869)

Prevention of PMO
(n = 332)

HALT Breast
(n = 252)

HALT Prostate
(n = 1,468)

Phase 2: PMO
(n = 412)

Denosumab vs Alendronate
(n = 1,189)

Bisphosphonate Transition
(n = 504)

Phase 2: Denosumab vs
Alendronate
(n = 247)

Phase 2: Rheumatoid Arthritis
(n = 218)

Ογκολογία

Breast SRE
(n = 1,400)

Prostate SRE
(n = 1,700)

Metastasis Prevention
(n = 1,266)

Solid Tumor SRE
(n = 1,576)

ABCSG HALT Breast
(n = 2,800)

> 12,000 ασθενείς

> 8,000 ασθενείς

Συμπεράσματα από την αναστολή του RANKL με το Denosumab

- Το Denosumab είναι ένας ισχυρός αντιαπορροφητικός παράγοντας
- Η δράση του είναι ταχεία και αναστρέψιμη
- Η δράση του στη BMD είναι σημαντική σε όλες τις σκελετικές θέσεις
- Η χορήγηση υποδορίως κάθε 6 μήνες προσφέρει ένα βολικό θεραπευτικό σχήμα στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
- Τα μέχρι τώρα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι θα πρόκειται για μια ασφαλή θεραπεία
- Πέραν της οστεοπόρωσης, το φάρμακο θα έχει πιθανώς ειδική ένδειξη για τη πρόληψη των οστικών διαβρώσεων της PA



ΜΥΚΟΝΟΣ ΙΟΥΛΙΟΣ 2009