

DENOSZUMAB KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Posztmenopauzális oszteoporózisban szenvedő nők 5 éves denoszumab-expozíciója: a FREEDOM vizsgálat kiterjesztésének első 2 éve során elért eredmények

Papapoulos S., Chapurlat R., Libanati C. és mtsai. *J Bone Miner. Res.* 2012. 27.

A menopauzát követően fokozódó csontreszorpció a csonttömeg fogyáshoz és a csont mikroszkópos szerkezetének hanyatlásához vezet, és mindezek számottevően növelik a csonttörés kockázatát. A RANK ligand a csontreszorpció meghatározó mediátora, mely az osteoclastok képződésére, működésére és túlélésére fejt ki hatását. A humán, monoklonális antitest denoszumab gátolja a RANK ligandot. A döntő fontosságú, 3 év időtartamú, placebo-kontrollos FREEDOM vizsgálat során a posztmenopauzális, osteoporotikus nőknek 6 havonként, szubkután adott denoszumab szignifikánsan csökkentette a csontanyagcsere markerek (BTM) szintjeit és növelte a BMD értékét, továbbá a csigolyatöréseket 68%-kal, a csípőtáji töréseket 40%-kal és a non-vertebrális töréseket 20%-kal csökkentette.

A klinikai gyakorlat szempontjából elengedhetetlen a denoszumab hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelése. Ezt a célt szolgálja a FREEDOM vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztése további 7 évvel, amelynek során minden résztvevő denoszumabot kap. A kiterjesztésben két populáció vett részt: az alapvizsgálatban 3 éven át denoszumabmal („hosszú távon denoszumabmal kezelt csoport”), illetve placebóval („aktív kezelésre váltó csoport”) kezelt csoport. Ebben a közleményben a kiterjesztés első 2 évének eredményeit ismertetik.

Módszerek

A fázis III, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, 3 év időtartamú, globális FREEDOM vizsgálatba 60-90 éves nőket választottak be, akik lumbális csigolyákon, vagy a teljes csípőtáji régióban mért BMD T-pontszám -2,5 és -4,0 között volt. A résztvevőket random besorolás alapján, 6 havonként 60 mg dózisban adott denoszumabmal (Prolia®), vagy placebóval kezelték 3 éven át, a napi kalcium (≥ 1 g) és D-vitamin (≥ 400 NE) pótláson felül. Az alapvizsgálatot befejezett nők mind továbbléphetek annak kiterjesztésébe. Ennek minden résztvevője 60 mg denoszumabot kap 6 havonként, 7 éven át, naponta adagolt kalciummal és D-vitaminnal együtt. A kiterjesztés első 2 évének eredményei tehát összesen akár 5 éves, folyamatos denoszumab expozíciónak felelnek meg.

A résztvevők 6 havonként 60 mg denoszumabot kapnak szubkután injekcióban. A csontmarkerek közül a

CTX és PINP szintjét 6 hónaponként mérték. Ugyanakkor meghatározták a gerinc és csípő csontsűrűségét. A résztvevők egy alcsoportjában a radius disztális harmadát is mérték, a csigolyatöréseket Genant szemikvantitatív módszerével azonosították a kiterjesztés kezdetekor, továbbá a második év végén a háti és ágyéki csigolyákról készült oldalirányú röntgenfelvételek alapján. Minden vizit alkalmával feljegyezték a nemkívánatos eseményeket (adverse event, AE), és a klinikai csonttöréseket.

Eredmények

Az alapvizsgálatba bevásárolt 7808 résztvevő közül 5928 (76%) teljesítette a kiterjesztésben való részvétel feltételeit. Az utóbbiak közül 4550 (77%) lépett tovább az alapvizsgálat kiterjesztésébe (a hosszú távon denoszumabmal kezelt csoportba 2343-an, az aktív kezelésre váltó csoportba 2207-en) – ez a betegszám a FREEDOM vizsgálati populáció 58%-ának felelt meg. A második év végén 3782 fő volt a kiterjesztésben résztvevő nők létszáma, ami a kiterjesztésbe továbblépők 83%-ának felelt meg.

Hosszú távon denoszumabmal kezelt csoport

Csontmarkerek. A BMD T-pontszámok a kiterjesztés elkezdéséig nőttek, a BTM szintek azonban továbbra is alacsonyak maradtak. A CTX szint a denoszumab hetedik adagjának (a kiterjesztés során az első dózis) alkalmazása utáni első 4 hónap során, illetve a PINP szint az azt követő 6. hónapban hasonló mértékben csökkent, mint azt az alapvizsgálat során megfigyelték a denoszumab első adagjának beadása után. A BTM-ek átlagértékei mindvégig a kezelés elkezdése előtt mért értékek alatt maradtak. Amint az a szer farmakokinetikai tulajdonságai alapján várható volt, az adagolási intervallum végén mérséklődött a BTM-ek csökkenése.

Csontsűrűség. A BMD növekedése az 5 éves, folyamatos denoszumab kezelés során mindegyik csont régióban szignifikáns ($p < 0,0001$) volt és a lumbális csigolyák esetében elérte a 13,7%-ot, a teljes csípőtájékon a 7,0%-ot, a femurnyakon a 6,1%-ot és a radius disztális harmadában a 2,3%-ot.

Csonttörések. A denoszumab a FREEDOM vizsgálat mindegyik évében mérsékelte az új csigolya- és a non-

vertebrális csonttörések kockázatát. A kiterjesztés során a csonttörések előfordulási gyakorisága továbbra is csekély volt és az alapvizsgálat placebo csoportjában észlelt szint alatt maradt. A hosszú távú denoszumab kezelésben részesült csoportban 59 nő (2,8%) szenvedett el legalább egy új csigolyatörést a vizsgálat kiterjesztésének második évében, 1,4% szenvedett el non-vertebrális csonttörést a kezelés negyedik, illetve ötödik évében, melyek között csuklótörés (n=21), bordatörés (n=9), csípőtáji törés (n=7), bokatörés (n=7) fordult elő.

Nemkívánatos események. A hosszú távú denoszumabmal kezelt csoportban az alapvizsgálat placebo, valamint denoszumab csoportjaiban észlelthez hasonló, vagy annál alacsonyabb volt az összes AE-k gyakorisága.

Az aktív kezelésre váltó csoport

Csontmarkerek. A denoszumab első dózisének beadása után gyors ütemben és jelentősen csökkent a szérum CTX, majd ezt követően a PINP szintje. Mind a két változás közel azonos volt azzal, amit az alapvizsgálat kezdetekor észleltek a denoszumabmal kezelt csoportban. Az adagolási intervallum végén a csontanyagcserét lassító hatás gyengülését figyelték meg. A BTM-ek szintjei a denoszumab kezelés első 2 éve alatt mindvégig a kezelés előtti értékek alatt maradtak.

Csontsűrűség. Szignifikánsan nőtt a csontsűrűség. A kiterjesztést követő 2 éves denoszumab kezelés után a BMD gyarapodása 7,7% volt a lumbális csigolyák, 4,0% a teljes csípőtáji régió, 3,3% a femurnyak, és 0,3% a radius disztális harmada esetében.

Csonttörések. Az aktív kezelésre váltó csoportban 0,9% volt az új csigolyatörések (n=34) egy évre számított előfordulási gyakorisága. A non-vertebrális csonttörések éves gyakorisága 2,4% volt a kiterjesztés első és 1,7% annak második évében. Ezek a gyakoriságok hasonlóak a FREEDOM vizsgálat denoszumabmal kezelt csoportjában megfigyeltékhez. A non-vertebrális törések közül a csuklótörés (n=30), a csípőtáji törés (n=14), a bokatörés (n=13) és a lábfejcsonatok törései (n=9) fordultak elő.

Nemkívánatos események. A kiterjesztés első két évében, az aktív kezelésre váltó csoportban előfordult összes, súlyos, vagy fatális AE-k egy főre vetített gyakorisága a FREEDOM vizsgálat placebo, illetve denoszumab csoportjaiban észlelthez hasonló, vagy annál alacsonyabb volt. Két szájüregi elváltozást minősítettek állkapocs oszteonekrózisnak (ONJ)-nek, mind a két elváltozás maradéktalanul gyógyult.

Megbeszélés

A FREEDOM vizsgálat kiterjesztésébe az alapvizsgálat során denoszumabmal, vagy placebóval kezelt nöbetegeket vontak be – ez lehetővé tette a megszakítás nélkül adagolt denoszumab hosszú távú érvényesülő hatásos-

ságának és biztonságosságának értékelését (a hosszú távú denoszumabmal kezelt csoportban), továbbá a FREEDOM vizsgálat első 2 évében alkalmazott denoszumab kezelés eredményeinek reprodukálását (az aktív kezelésre váltó csoportban).

A vizsgálat bebizonyította, hogy a denoszumab kezelést a negyedik, sőt az ötödik évben is folytató résztvevők csontsűrűsége tovább nőtt, csontanyagcsere markereik szintjei jelentősen elmaradtak a kezelés előtti értékektől, azonban nem múltak alul az alapvizsgálat korai szakaszában elért szinteket.

Az aktív kezelésre váltó csoport adatai alátámasztották a FREEDOM vizsgálat megállapításait.

A vizsgálat kiterjesztésének egyik fő célja a denoszumab biztonságosságának jellemzése. Az összes, a súlyos, valamint a halálhoz vezető AE-k egy főre számított gyakorisága a vizsgálat kiterjesztésének első 2 évében hasonló volt a FREEDOM placebo, valamint denoszumab csoportjaiban észlelthez. Atípusos combcsonttörés egyik csoportban sem fordult elő. Bár megfigyelték ONJ előfordulását, ennek gyakorisága továbbra is alacsony volt.

Következtetések

A 3 éves FREEDOM vizsgálat az oszteoporózisban szenvedő, posztmenopauzális nők kezelésére 6 havonként, 60 mg dózisban adott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Azok a résztvevők, akik befejezték ezt a vizsgálatot, továbbléphettek annak kiterjesztésébe. Ebben a tanulmányban a FREEDOM vizsgálat során denoszumabmal kezelt csoport további 2 éven át részesült denoszumab terápiában („hosszú távú denoszumabmal kezelt csoport”), míg a FREEDOM placebo csoportjának résztvevői a kiterjesztés során ez ideig 2 éven át kaptak denoszumab kezelést („aktív kezelésre váltó csoport”). Denoszumab adása után a hosszú távú kezelt csoportban tartós maradt, míg az aktív kezelésre váltó csoportban rövid időn belül bekövetkezett a BTM-ek csökkenése. Az előbbi csoportban tovább nőtt a lumbális csigolyák és a teljes csípőtáji régió csontsűrűsége; a növekedés 5 év alatt (sorrendben) 13,7%, illetve 7,0% volt. Az aktív kezelésre váltó csoportban a 2 éves denoszumab kezelés során 7,7%-kal nőtt a lumbális csigolyák és 4,0%-kal a teljes csípőtáji csontsűrűsége. A csonttörések éves gyakorisága mind a két csoportban elmaradt a FREEDOM vizsgálat placebo csoportjában megfigyelt értékektől. A denoszumab hosszú távú alkalmazása során nem nőtt a nemkívánatos események előfordulása.

Az 5 éves denoszumab terápia tehát fenntartotta a BTM-ek csökkenését és növelte a csontsűrűséget. A kezelés során alacsony volt a csonttörések gyakorisága. Mindez együtt a tartósan érvényesülő törésmegelőző hatást bizonyítja. A denoszumab 5 éves alkalmazás során is hasznos antiporotikus gyógyszernek bizonyult.