

Targeted Treatment in the Management of Bone Metastases: DENOSUMAB

Özlem Er, MD

Professor of Medical Oncology

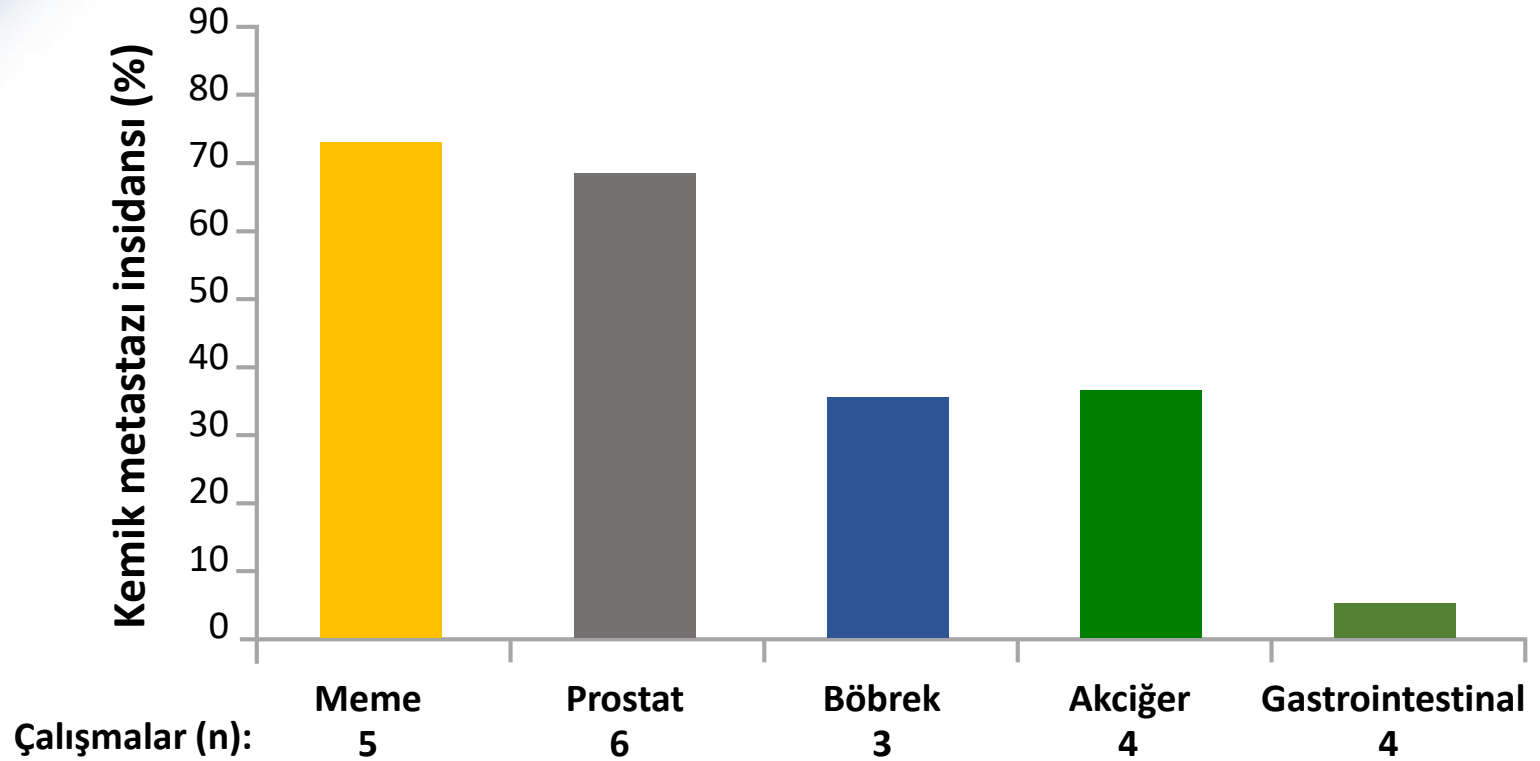


Denosumab

**HEDEFE YÖNELİK
GÜÇLÜ TEDAVİ¹**



İleri evre kanser hastalarında **en sık** metastaz görülen bölge kemiklerdir¹



İskeletle ilişkili olaylar (SRE), kemik metastazı olan ileri evre kanser hastalarında sık karşılaşılan patolojilerdir¹



Tüm SRE'ler



Patolojik kırık



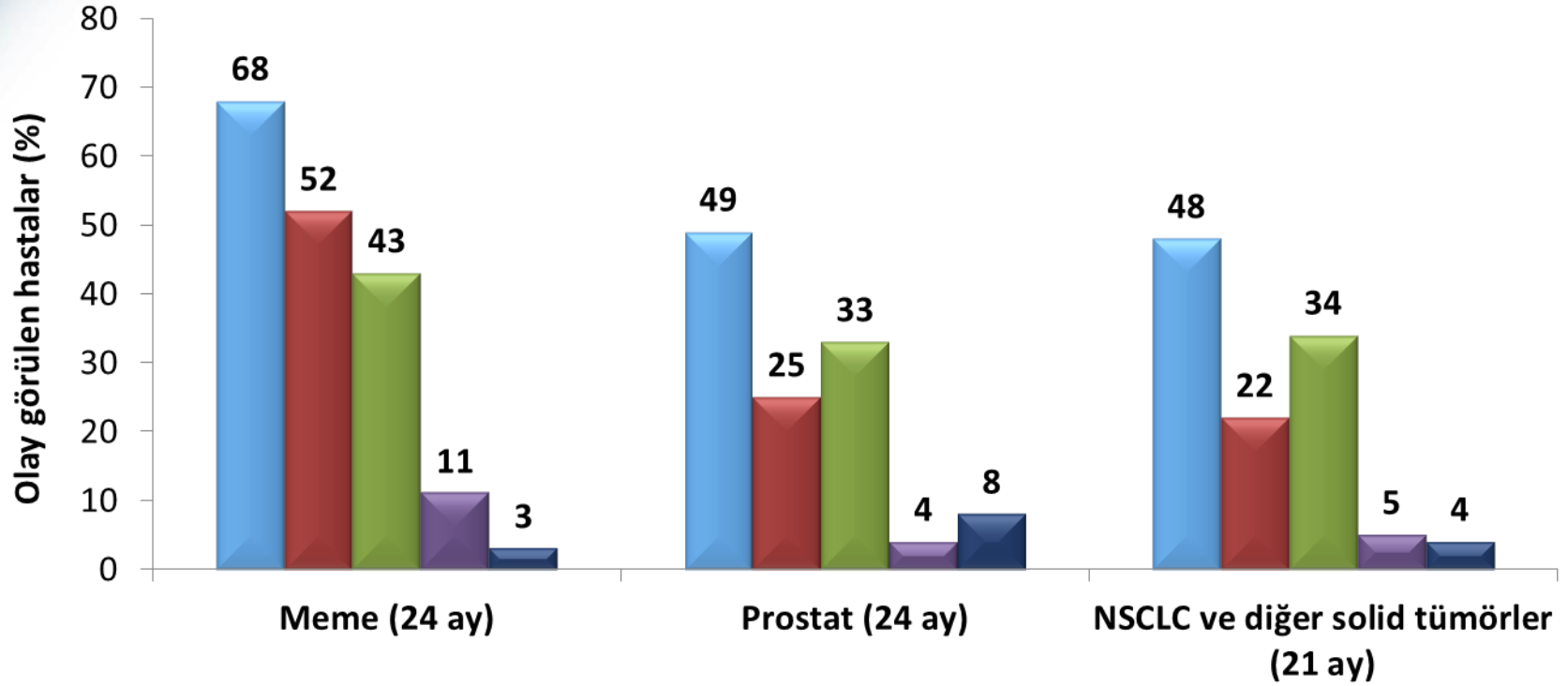
Kemiğe radyoterapi



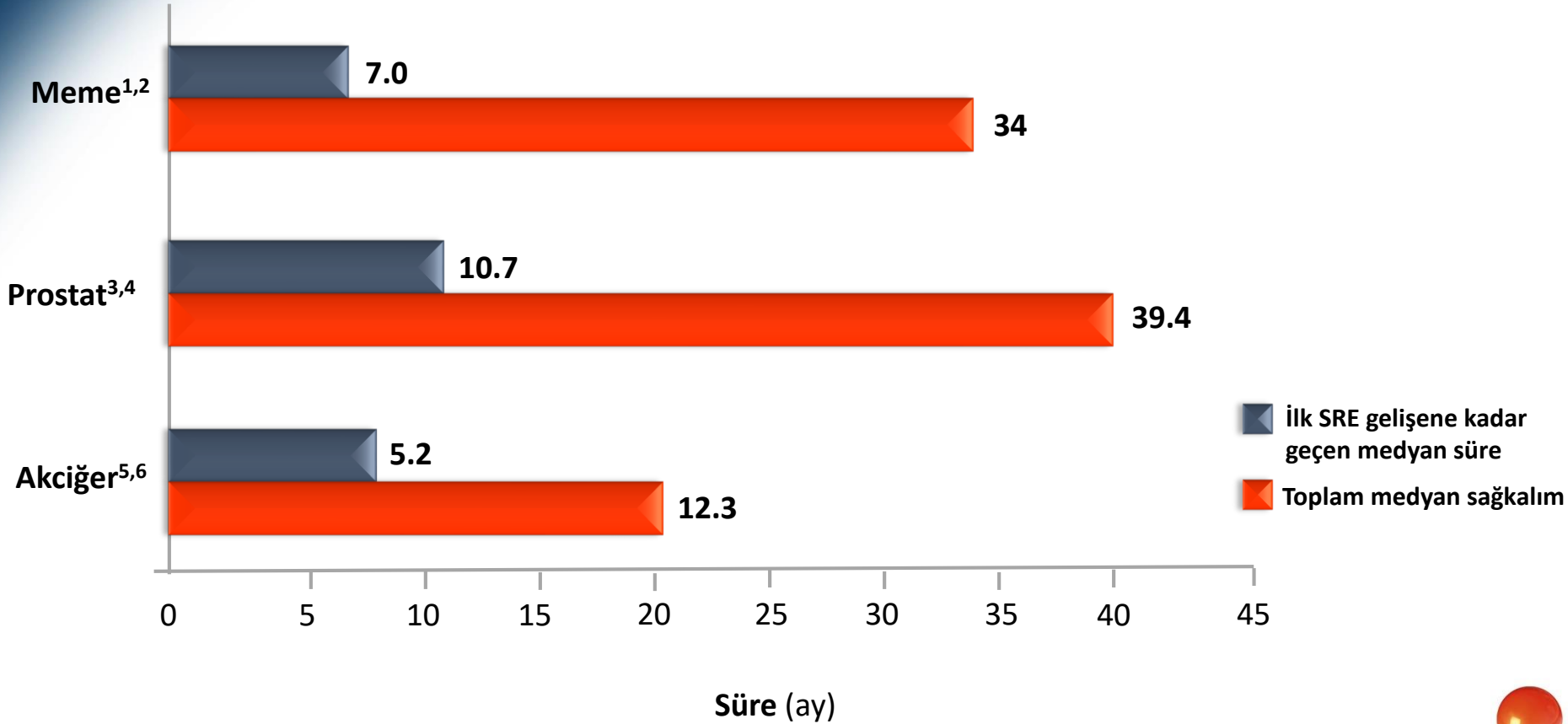
Kemiğe cerrahi müdahale



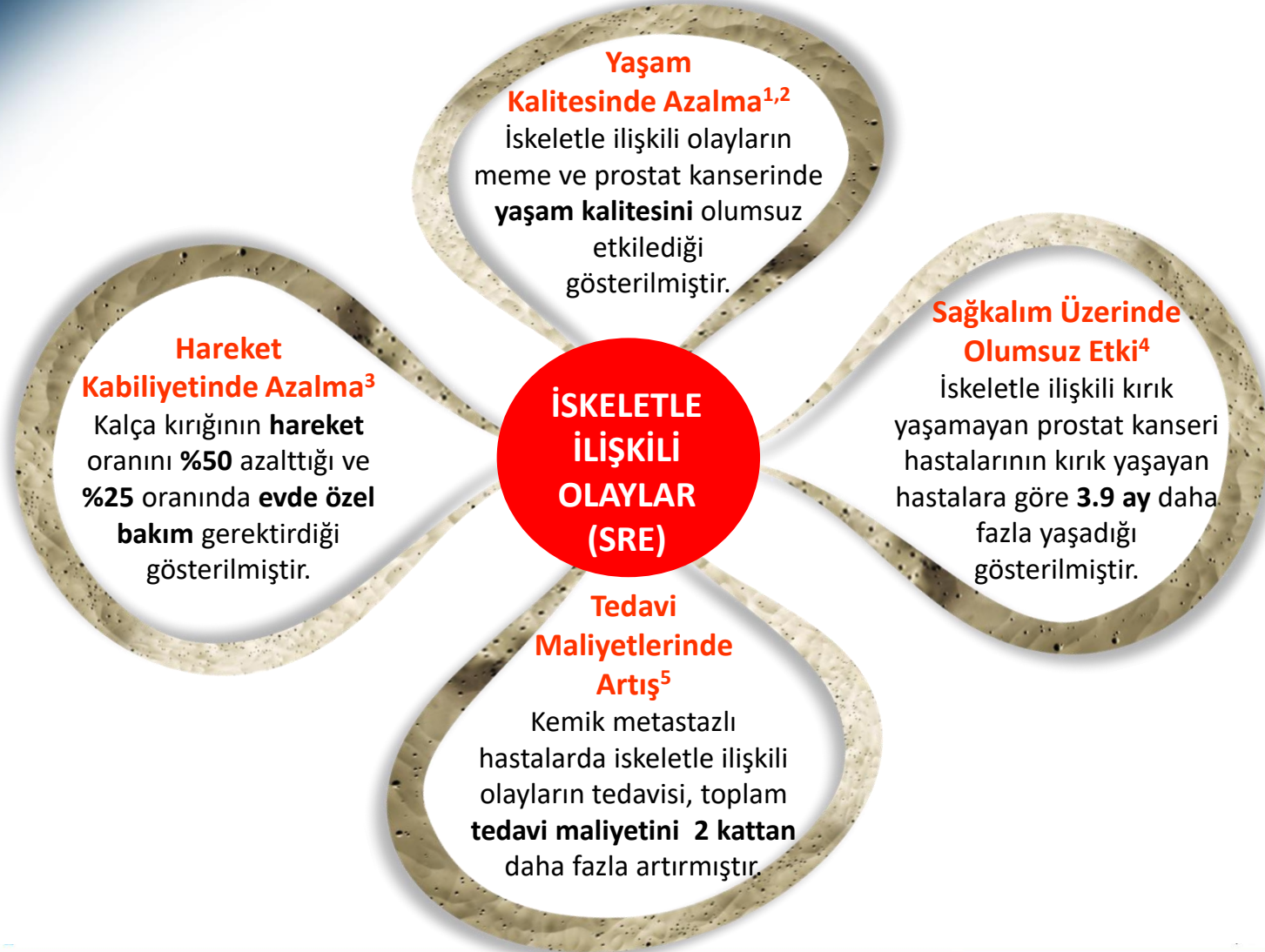
Spinal kord basısı (omurilik sıkışması)



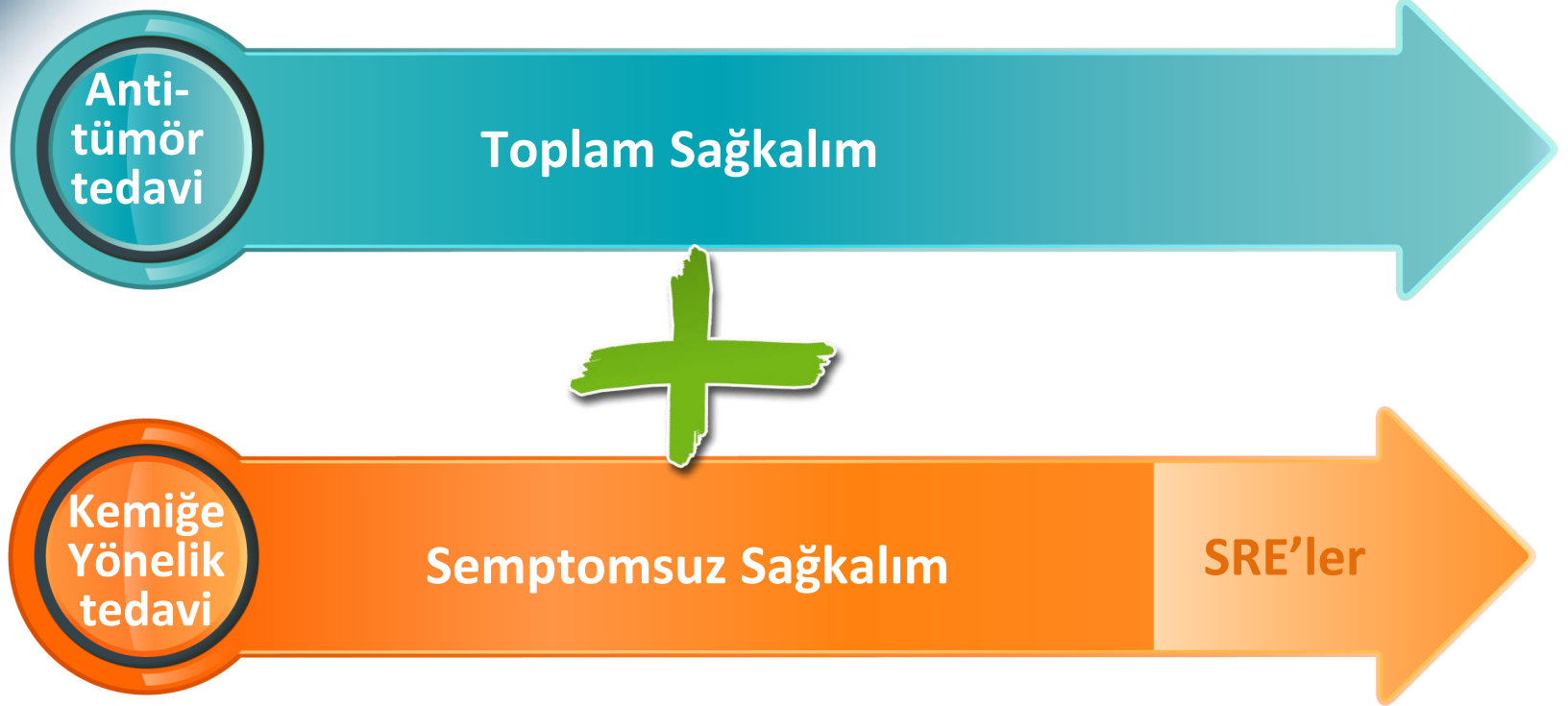
Kemik metastazı olan hastalarda iskelet ilişkili olaylar (SRE) **erken** dönemde görülür¹⁻⁶



İskeletle ilişkili olaylar hem hastaların **yaşam kalitesini** olumsuz etkiler hem de **tedavi maliyetini** artırır¹⁻⁵



Kanser tedavisinde önemli bir hedef **semptomsuz sağkalım** artırmaktır¹

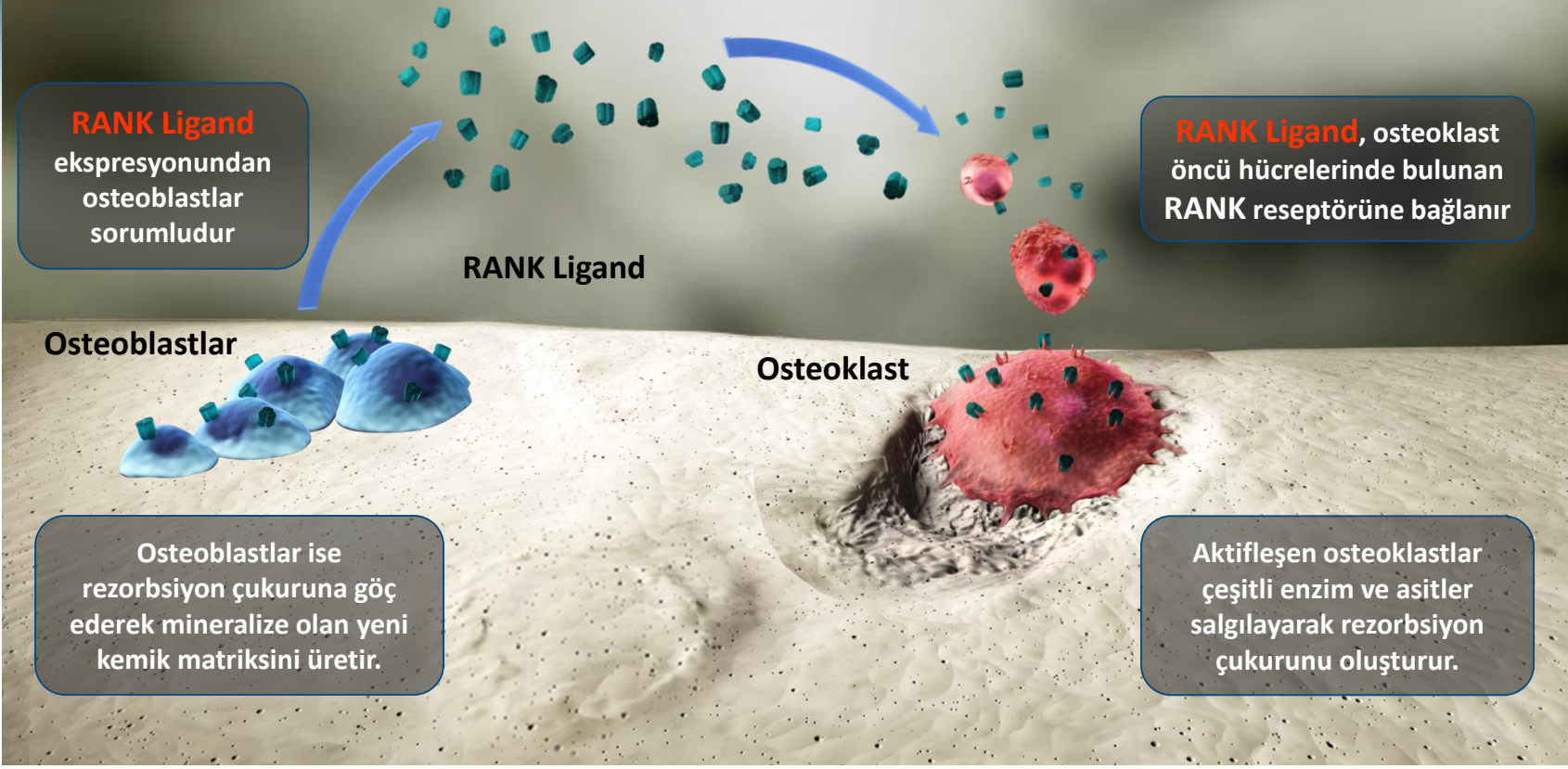




Kemik Dokusu Döngüsü & Denosumab [®] Etki Mekanizması

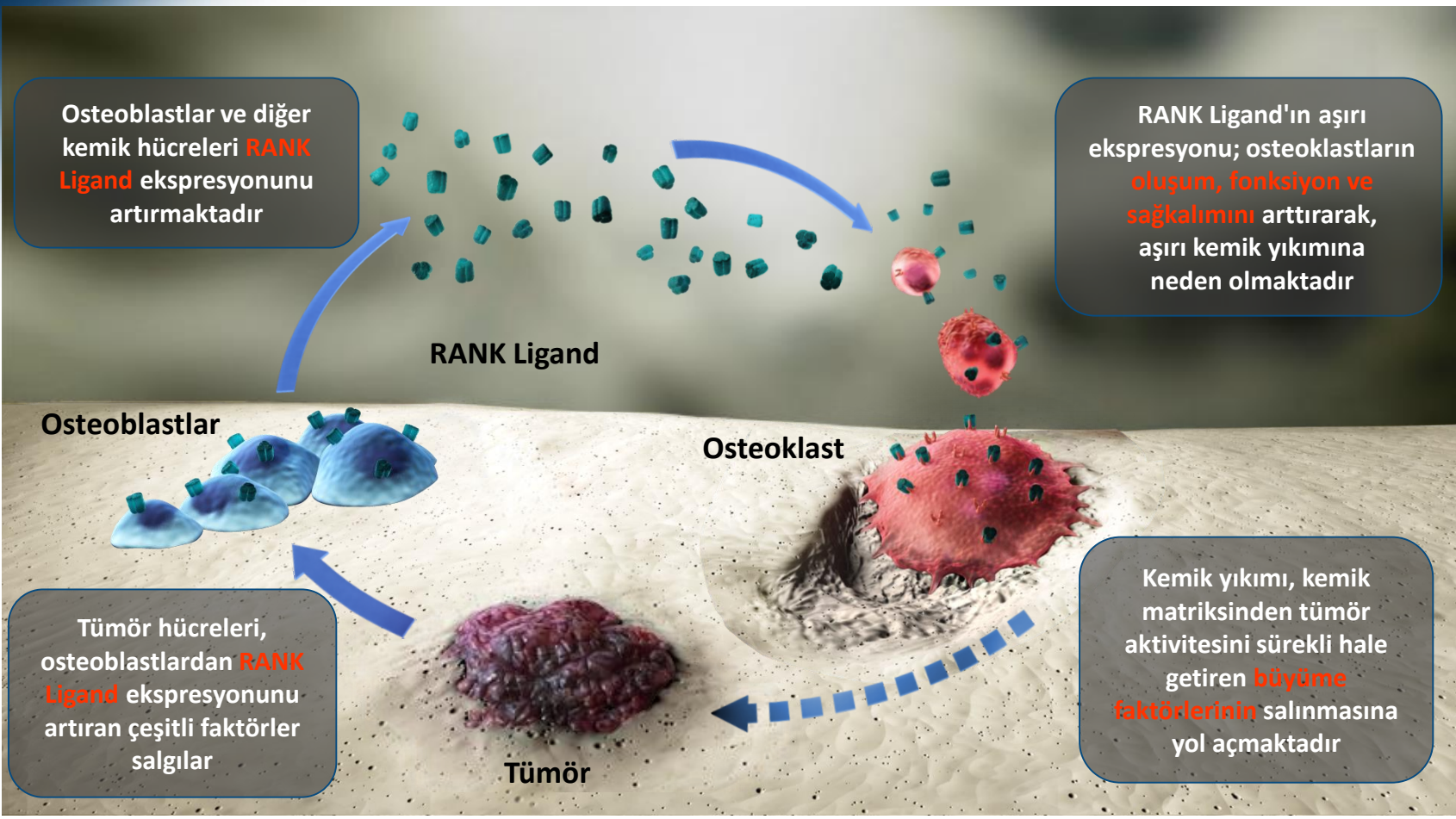
Kemik, osteoblast ve osteoklastların **koordineli ve dengeli** bir şekilde işlev görmesiyle sürekli yeniden modellenen dinamik bir dokudur¹

RANK Ligand kemik rezorpsiyonunun önemli bir mediyatörüdür



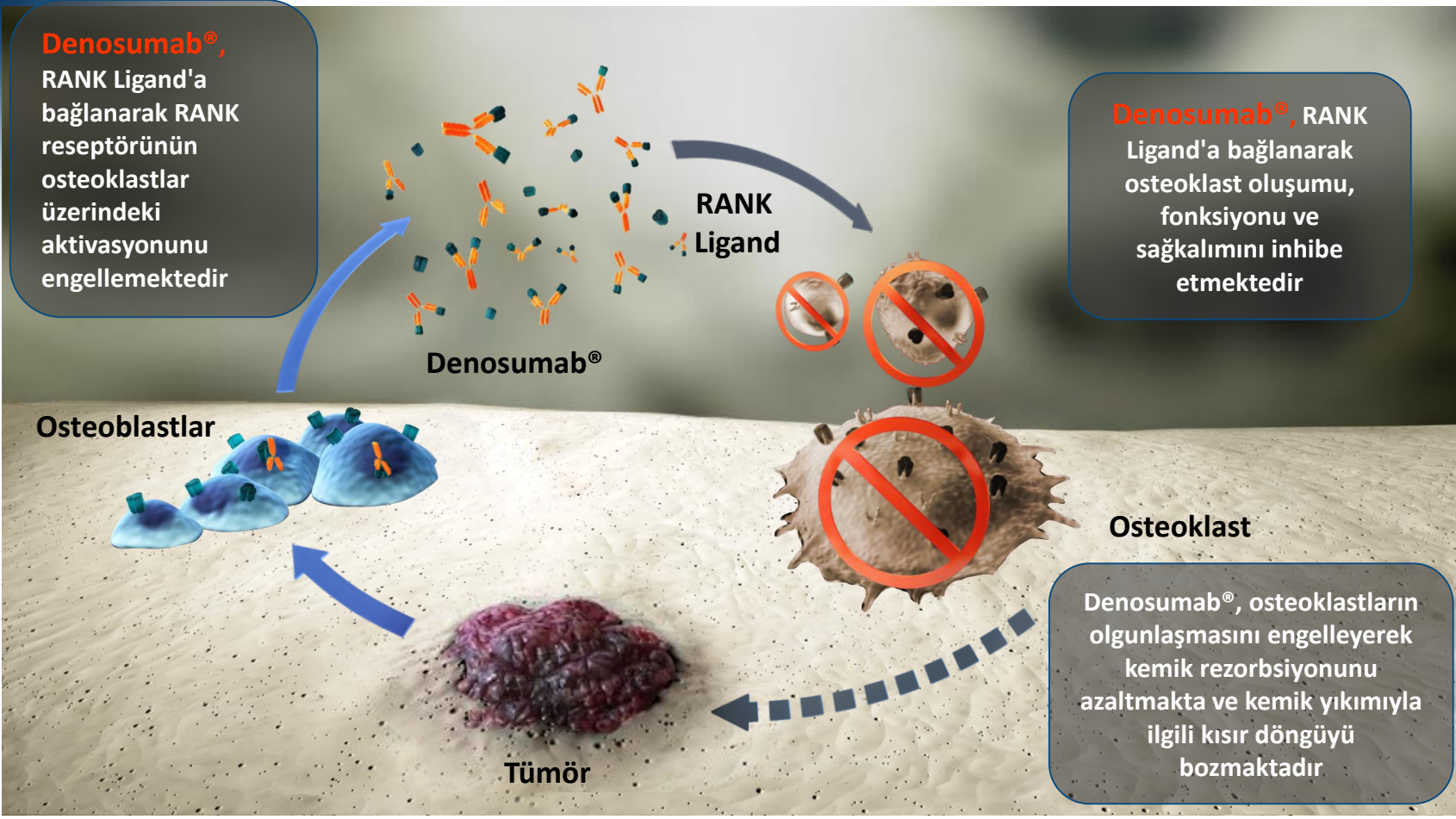
RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
*Şekil referanstan uyarlanmıştır.

Kemik, osteoblast ve osteoklastların **koordineli ve dengeli** bir şekilde işlev görmesiyle sürekli yeniden modellenen dinamik bir dokudur¹



RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
*Şekil referanstan uyarlanmıştır.

Denosumab®, RANK Ligandı hedef alarak kemik yıkımı ve tümör gelişimi arasındaki kısır döngüyü bozmaktadır¹⁻⁴



*Şekil referanstan uyarlanmıştır.



Denosumab® ile Klinik Çalışma Sonuçları

DENOSUMAB®: Zoledronik asit ile birebir karşılaştırmalı 3 adet aynı tasarıma sahip çalışmada değerlendirilmiştir^{1,2}

Çalışma tasarımı ve şema¹⁻⁴

Körlenmiş tedavi fazı

Açık etiketli uzatma fazı*

1) Meme Kanseri
(N =2,046)

2) Prostat Kanseri
(N =1,901)

3) Diğer Solid Tümörler ya
da Multipl Myelom
(N = 1,596)

4) Önceden Belirlenmiş
Entegre Analiz

(N = 5,543)

RANDOMİZASYON

Denosumab®
120 mg SC



plasebo
IV 4 haftada bir (Q4W)

Zoledronik asit
4 mg IV



plasebo
SC Q4W

Denosumab® 120 mg SC Q4W
bir sonraki
planlanmış dozda başlanmak
üzere

← Ek kalsiyum ve D vitamini mutlaka önerilmektedir.[†] →

- SRE'lerin önlenmesi için Denosumab® ile zoledronik asitin karşılaştırıldığı üç uluslararası, faz 3, çift-kör, çift plasebolu, aktif kontrollü çalışmanın çalışma tasarımı ve şeması.
- Protokole göre, zoledronik asit ürün bilgilerine dayanılarak intravenöz (IV) ürünün, bazal kreatinin klirensi ≤ 60 mL/dakikaya göre dozu ayarlamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması yapılmamış ve subkutan ürün için artmış serum kreatinini nedeniyle herhangi bir doz durdurulması uygulanmamıştır.^{1,5-10}
- Hariç tutma kriterleri: kreatinin klirensi < 30 mL/dk olan hastalar; halihazırda veya daha önce IV bifosfonat tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur; osteoporoz tedavisi için oral bifosfonat almakta olan hastalar hariç tutulmamıştır.²

Çalışmaların Sonlanım Noktaları

Körlenmiş tedavi fazı ^{1,2}

Primer Sonlanım Noktası

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (eşdeğerlik)

Sekonder Sonlanım Noktaları

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (üstünlük)
- İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (çoklu olay analizi kullanılarak üstünlük) veya hiperkalsemi

Eş değerlik primer sonlanım noktasının karşılanması durumunda sekonder sonlanım noktaları için üstünlük testi uygulanmıştır.

Ayrıca güvenlik ve tolerabilite de değerlendirilmiştir.

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır ^{1,3}

Açık etiketli uzatma fazı ⁴

Primer amaç

- Uzun vadeli güvenlik ve tolerabilite
 - Seçilmiş amaç: tedaviye bağlı gelişen advers olayların vaka insidansı

20050136 Çalışması (136) Tasarımı:

Uluslararası, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma¹⁻³

Çalışma tasarımı ve şema¹⁻³

Körlenmiş tedavi fazı

Açık etiketli uzatma fazı

Ana Dahil Edilme Kriteri
İleri meme kanseri ve doğrulanmış kemik metastazları olan hastalar

Ana Dışlanma Kriteri
Kemik metastazları için mevcut veya önceki bifosfonat kullanımı

Kreatinin klirensi
< 30 mL/dk

RANDOMİZASYON
(N = 2,046)

Denosumab®
120 mg SC + **plasebo**
IV 4 haftada bir (Q4W)

Zoledronik asit
4 mg IV + **plasebo**
SC Q4W

Denosumab® 120 mg SC Q4W
bir sonraki
planlanmış dozda başlanmak
üzere

Ek kalsiyum ve vitamin D önemle önerilmektedir.*

İskeletle ilgili olayların önlenmesi için Denosumab® ile zoledronik asitin karşılaştırıldığı uluslararası, faz 3, çift-kör, çift plasebolu, aktif kontrollü çalışmanın çalışma tasarımı ve şeması. Protokole göre, zoledronik asit ürün bilgilerine dayanarak intravenöz ürünün, bazal kreatinin klirensi ≤ 60 mL / dakikaya göre dozu ayarlamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması yapılmamış ve subkutan ürün için artmış serum kreatinini nedeniyle herhangi bir doz durdurulması uygulanmamıştır.^{1,2,4}

Körlenmiş tedavi fazı^{1,2}

Primer Sonlanım Noktası

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (eşdeğerlik)

Sekonder Sonlanım Noktaları

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (üstünlük)
 - İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (çoklu olay analizi)
- Eş değerlik primer sonlanım noktasının karşılanması durumunda sekonder sonlanım noktaları için üstünlük testi uygulanmıştır. Ayrıca güvenlik ve tolerabilite de değerlendirilmiştir.

Açık etiketli uzatma fazı

Primer amaç

- Uzun vadeli güvenlik ve tolerabilite
 - Seçilmiş amaç: tedaviye bağlı gelişen advers olayların vaka insidansı

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır.^{1,5}

* Günlük ≥ 500 mg kalsiyum desteği ve ≥ 400 IU vitamin D önemle önerilmiştir.^{1,2} Çalışmadaki medyan süre 17 aydır. Nisan 2006'dan Aralık 2007'ye kadar artış süresi. Primer analiz veri kesim tarihi Mart 2009. **Referanslar:** 1. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 2. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, ve ark. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139. 3. Data on file Amgen.

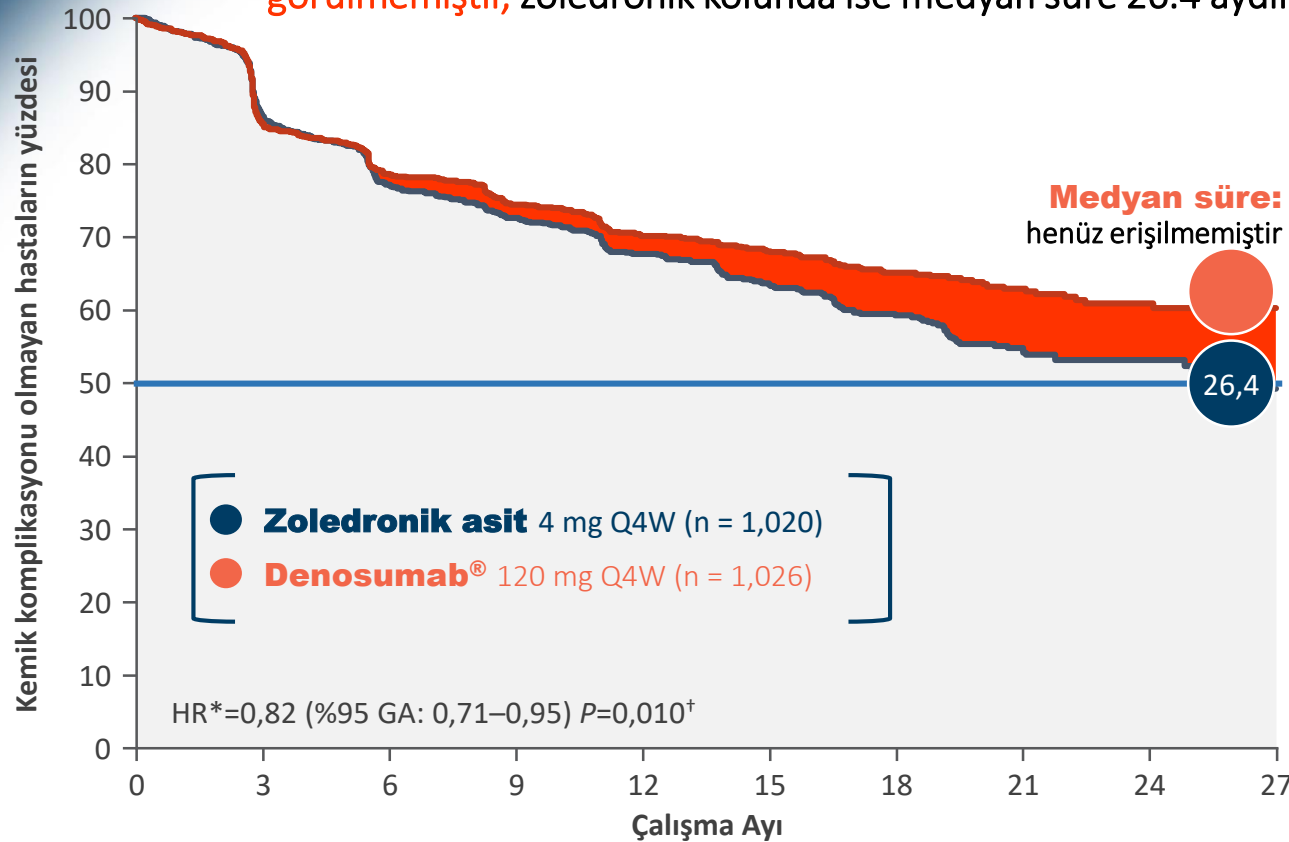
Sonuçlar: Başlangıç Hasta Özellikleri¹

Başlangıç özellikleri	Denosumab® (n = 1,026)	Zoledronik asit (n = 1,020)
Medyan yaş	57 yaş	56 yaş
ECOG durumu 0–1	%93	%92
Viseral metastaz varlığı	%54	%51
Önceki SRE	%37	%37
> 2 kemik metastazı	%24	%24



İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre^{1,2}

27. ayda (çalışma sonu), Denosumab® hastalarının çoğunda henüz kemik komplikasyonu görülmemiştir, zoledronik kolunda ise medyan süre 26.4 aydır^{1,2}



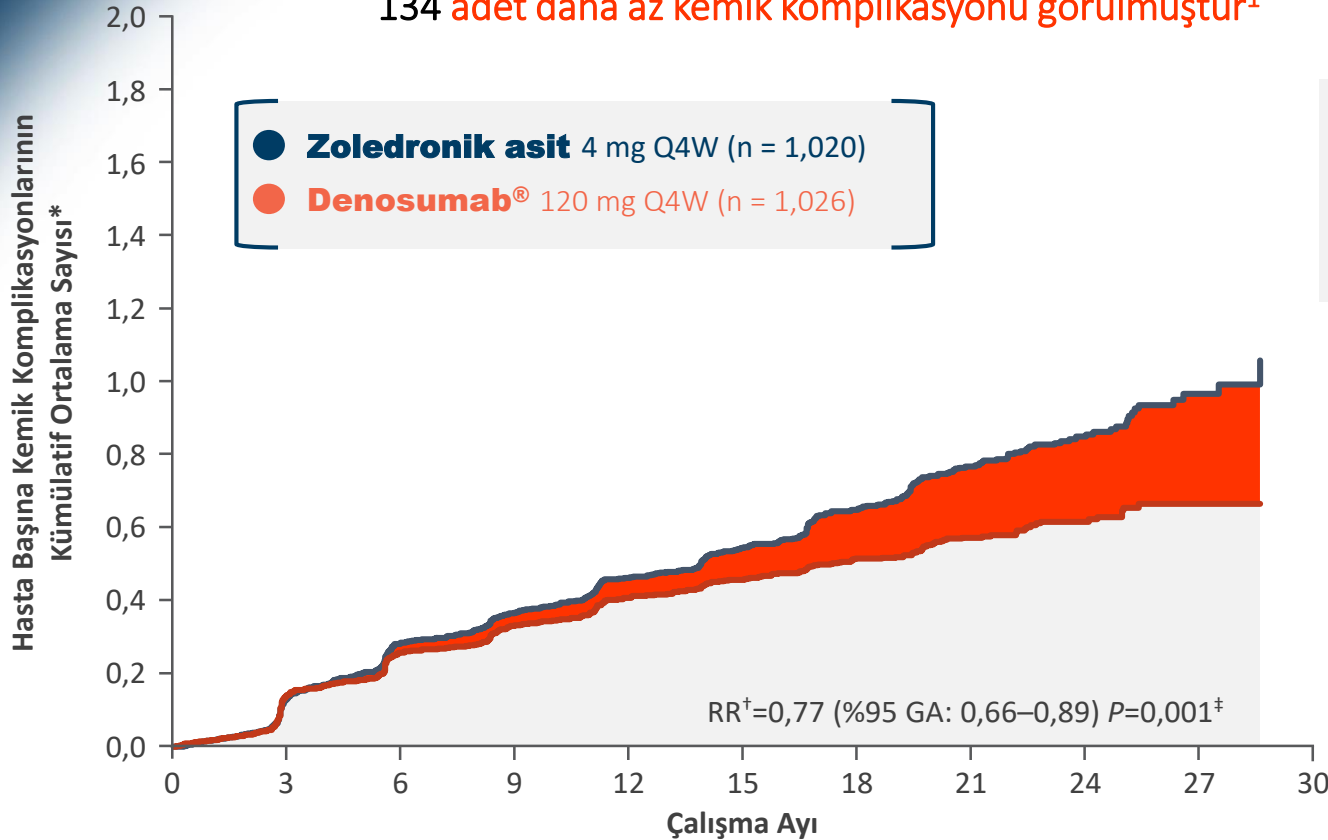
RİSK AZALTIMI

%18

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{1,2}

İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (Çoklu Olay Analizi)¹⁻³

Denosumab® hastalarında zoledronik asite kıyasla
134 adet daha az kemik komplikasyonu görülmüştür¹



ÇALIŞMADA TOPLAM

KEMİK KOMPLİKASYONU SAYISI

Zoledronik asit 608

Denosumab® 474

RİSK AZALTIMI

%23

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır.^{1,2}

*Kümülatif ortalama kemik komplikasyonları sayısı, çoklu olay analizi (1 veya daha fazla kemik komplikasyonu) baz alınarak zaman içerisinde hastalarda görülen ortalama kemik komplikasyonlarının sayısının artmasıdır.†Oran oranı (RR), her bir hastanın 0,1 veya herhangi bir sayıda olay olabileceği, iki grup arasındaki bir olayın insidans hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, olaylar ve hastalar arasında birebir uygunluk olmayabilir. Her hasta için birden fazla kayıtlı olay bulunmaktadır. Üstünlük için †P değeri. Referanslar: 1. Stopeck ve ark. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 3. <http://www.xgeva.com/hcp/solid-tumors/#breastCancer>. 13.04.2018.

20050103 Çalışması (103)Tasarımı:

Uluslararası, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma¹⁻³

Çalışma tasarımı ve şema¹⁻³

Körlenmiş tedavi fazı

Açık etiketli uzatma fazı

Ana Dahil Edilme Kriteri
Hormon refrakter
(kastrasyon dirençli)
prostat kanseri ve
kemik metastazları

Ana Dışlanma Kriteri
Kemik metastazları için
mevcut veya önceki
bifosfonat kullanımı

Kreatinin klirensi
< 30 mL/dk

RANDOMİZASYON
(N = 1,901)

Denosumab®
120 mg SC



plasebo
IV 4 haftada bir (Q4W)

Zoledronik asit
4 mg IV



plasebo
SC Q4W

Denosumab® 120 mg SC Q4W
bir sonraki
planlanmış dozda başlanmak
üzere

Ek kalsiyum ve vitamin D önemle önerilmektedir.*

İskeletle ilgili olayların önlenmesi için Denosumab® ile zoledronik asitin karşılaştırıldığı uluslararası, faz 3, çift-kör, çift plasebolu, aktif kontrollü çalışmanın çalışma tasarımı ve şeması. Protokole göre, zoledronik asit ürün bilgilerine dayanılarak intravenöz ürünün, bazal kreatinin klirensi ≤ 60 mL / dakikaya göre dozu ayarlamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması yapılmamış ve subkutan ürün için artmış serum kreatinin nedeniyle herhangi bir doz durdurulması uygulanmamıştır.^{1,2,4}

Körlenmiş tedavi fazı^{1,2}

Primer Sonlanım Noktası

Sekonder Sonlanım Noktaları

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (eşdeğerlik)

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (üstünlük)
 - İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (çoklu olay analizi kullanılarak üstünlük)
- Eş değerlik primer sonlanım noktasının karşılanması durumunda sekonder sonlanım noktaları için üstünlük testi uygulanmıştır. Ayrıca güvenlik ve tolerabilite de değerlendirilmiştir.

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{1,5}

Açık etiketli uzatma fazı⁶

Primer amaç

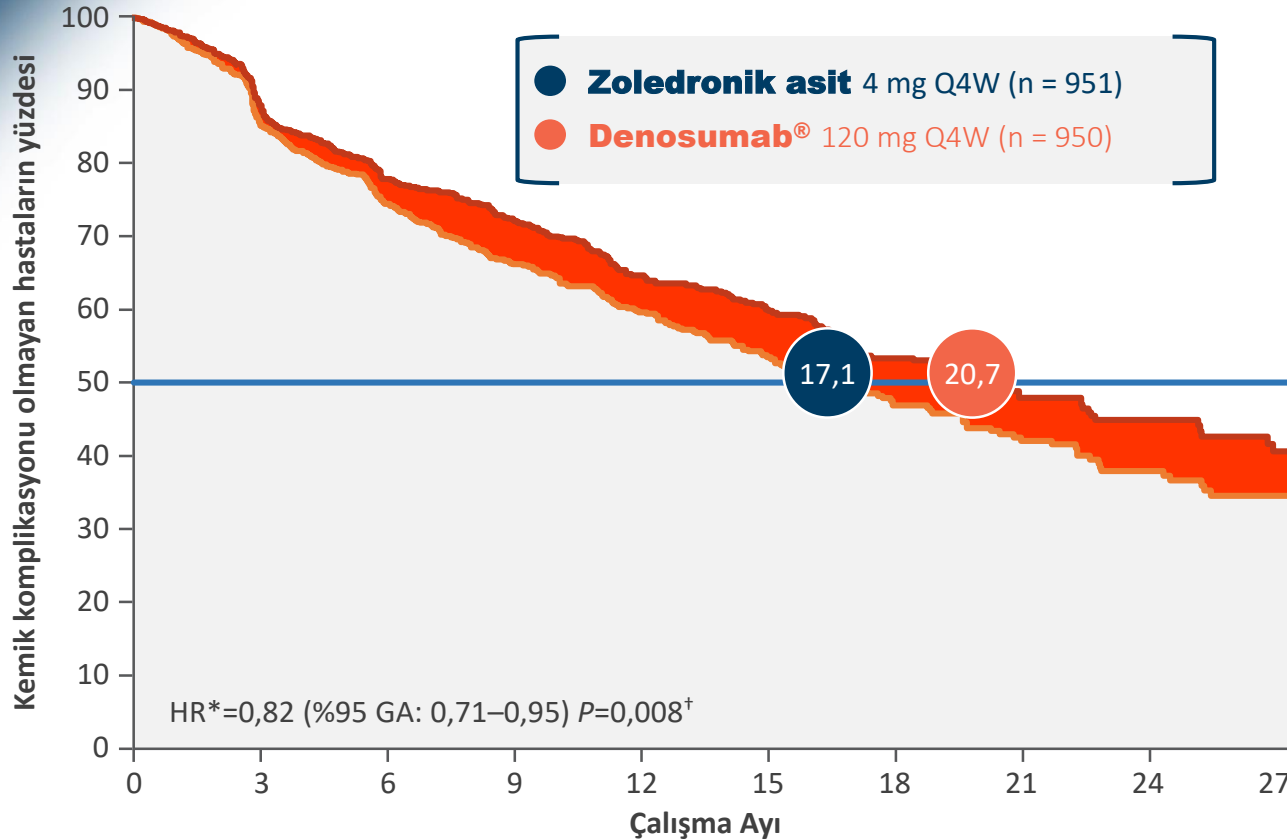
- Uzun vadeli güvenlik ve tolerabilite
 - Seçilmiş amaç: tedaviye bağlı gelişen advers olayların vaka insidansı

Sonuçlar: Başlangıç Hasta Özellikleri^{1,3}

Başlangıç özellikleri	Denosumab® (n = 950)	Zoledronik asit (n = 951)
Medyan yaş	71 yaş	71 yaş
ECOG durumu 0–1	%93	%93
Kreatinin ≥ 1.5 mL/dk*	%35	%35
Visseral metastaz varlığı	%17	%19
Önceki SRE	%24	%24

İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre^{1,2}

Denosumab®, zoledronik asite kıyasla ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen medyan süreyi ek **3,6 ay** geciktirmiştir ^{1,2}



RİSK AZALTIMI

%18

3,6

İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen medyan zamandaki **gecikme ay**

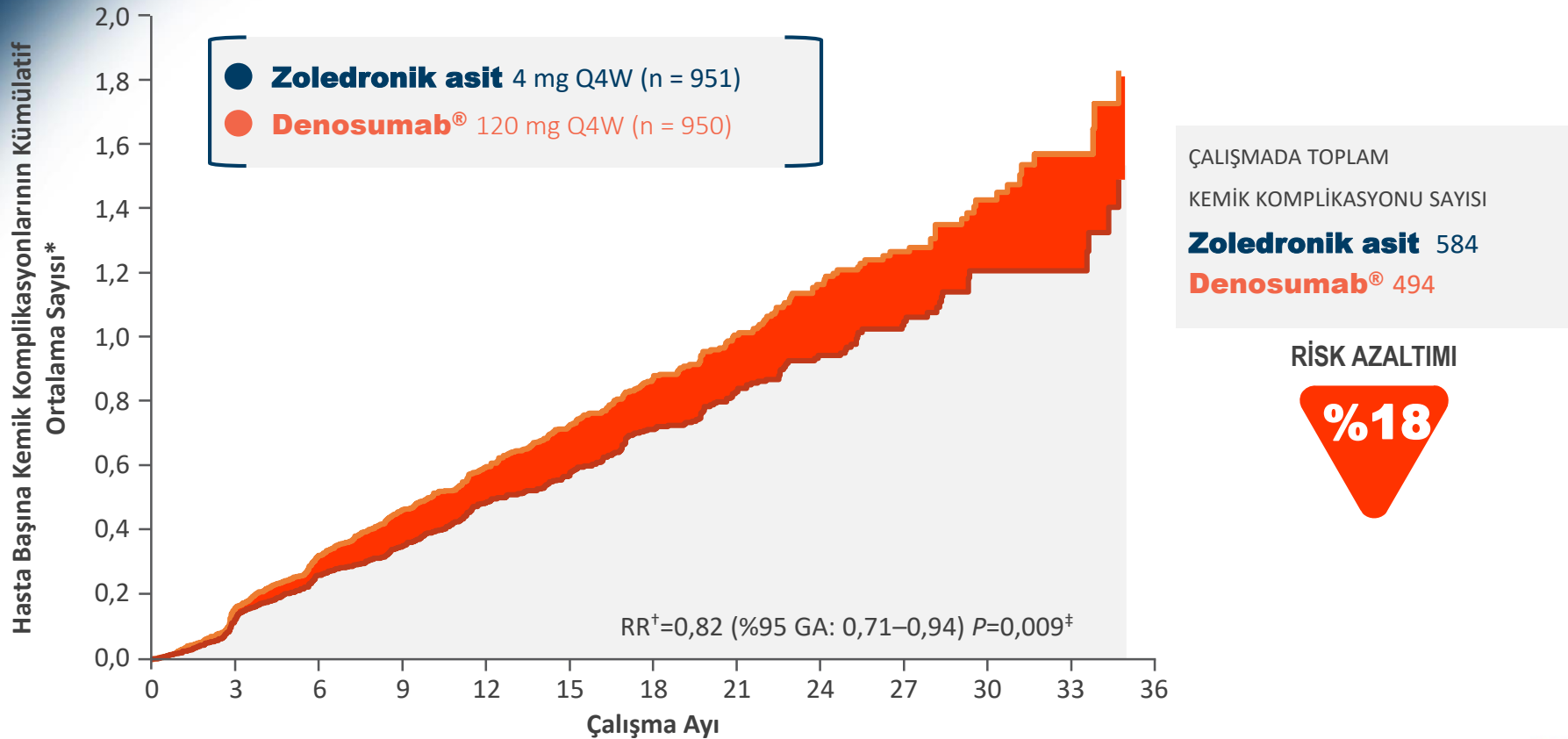
Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır ^{2,3}

*Tehlike Oranı (HR), karşılaştırmalı gruba kıyasla bir grubun söz konusu bir olay (bu durumda bir SRE) olasılığında artış veya azalma olarak tanımlanmaktadır. †Üstünlük için P değeri.

Referanslar: 1. Fizazi K, ve ark. Lancet. 2011;377:813-822. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen.

İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre* (Çoklu Olay Analizi)¹⁻²

Denosumab® hastalarında zoledronik asite kıyasla **90 adet** daha az kemik komplikasyonu görülmüştür¹



Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{2,3}

*Kümülatif ortalama kemik komplikasyonları sayısı, çoklu olay analizi (1 veya daha fazla kemik komplikasyonu) baz alınarak zaman içerisinde hastalarda görülen ortalama kemik komplikasyonlarının sayısının artmasıdır.†Oran oranı (RR), her bir hastanın 0,1 veya herhangi bir sayıda olay olabileceği, iki grup arasındaki bir olayın insidans hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, olaylar ve hastalar arasında birebir uygunluk olmayabilir. Her hasta için birden fazla kayıtlı olay bulunmaktadır. Üstünlük için †P değeri.

Referanslar: 1. Fizazi K, ve ark. Lancet. 2011;377:813-822. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen.

Çalışma 244 Tasarımı:

Uluslararası, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma¹⁻⁴

Çalışma tasarımı ve şema¹⁻²

Ana Dahil Edilme Kriteri

Solid tümörleri (meme ve prostat hariç) ve kemik metastazları ya da multipl myelomu olan yetişkinler

Ana Dışlanma Kriteri

Kemik metastazları için mevcut veya önceki bifosfonat kullanımı

Kreatinin klirensi
< 30 mL/dk

RANDOMİZASYON
(N = 1,776)

Körlenmiş tedavi fazı

Denosumab®
120 mg SC



plasebo
IV 4 haftada bir (Q4W)

Zoledronik asit
4 mg IV



plasebo
SC Q4W

Ek kalsiyum ve vitamin D önemle önerilmektedir.*

İskeletle ilgili olayların önlenmesi için Denosumab® ile zoledronik asitin karşılaştırıldığı uluslararası, faz 3, çift-kör, çift plasebolu, aktif kontrollü çalışmanın çalışma tasarımı ve şeması. Protokole göre, zoledronik asit ürün bilgilerine dayanarak intravenöz ürünün, bazal kreatinin klirensi ≤ 60 mL / dakikaya göre dozu ayarlamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması yapılmamış ve subkutan ürün için artmış serum kreatinini nedeniyle herhangi bir doz durdurulması uygulanmamıştır.^{1,3}

Primer Sonlanım Noktası

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (eşdeğerlik)

Sekonder Sonlanım Noktaları

- Çalışmadaki ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (üstünlük)
 - İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (çoklu olay analizi kullanılarak üstünlük)
- Eş değerlik primer sonlanım noktasının karşılanması durumunda sekonder sonlanım noktaları için üstünlük testi uygulanmıştır. Ayrıca güvenlik ve tolerabilite de değerlendirilmiştir.

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır.^{2,4}

* Günlük ≥ 500 mg kalsiyum desteği ve ≥ 400 IU vitamin D önemle önerilmiştir.1,2 Çalışmadaki medyan süre 7 aydır. Haziran 2006'dan Mayıs 2008'e kadar artış süresi. Analiz veri kesim tarihi Nisan 2009. **Referanslar:** 1. Henry D, ve ark. J Clin Oncol. 2011;29:1125-1132. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 3. Data on File, Amgen. 4. Brodowicz T, ve ark. Ann Oncol. 2012;23:2215-2222.

Sonuçlar: Başlangıç Hasta Özellikleri¹⁻³

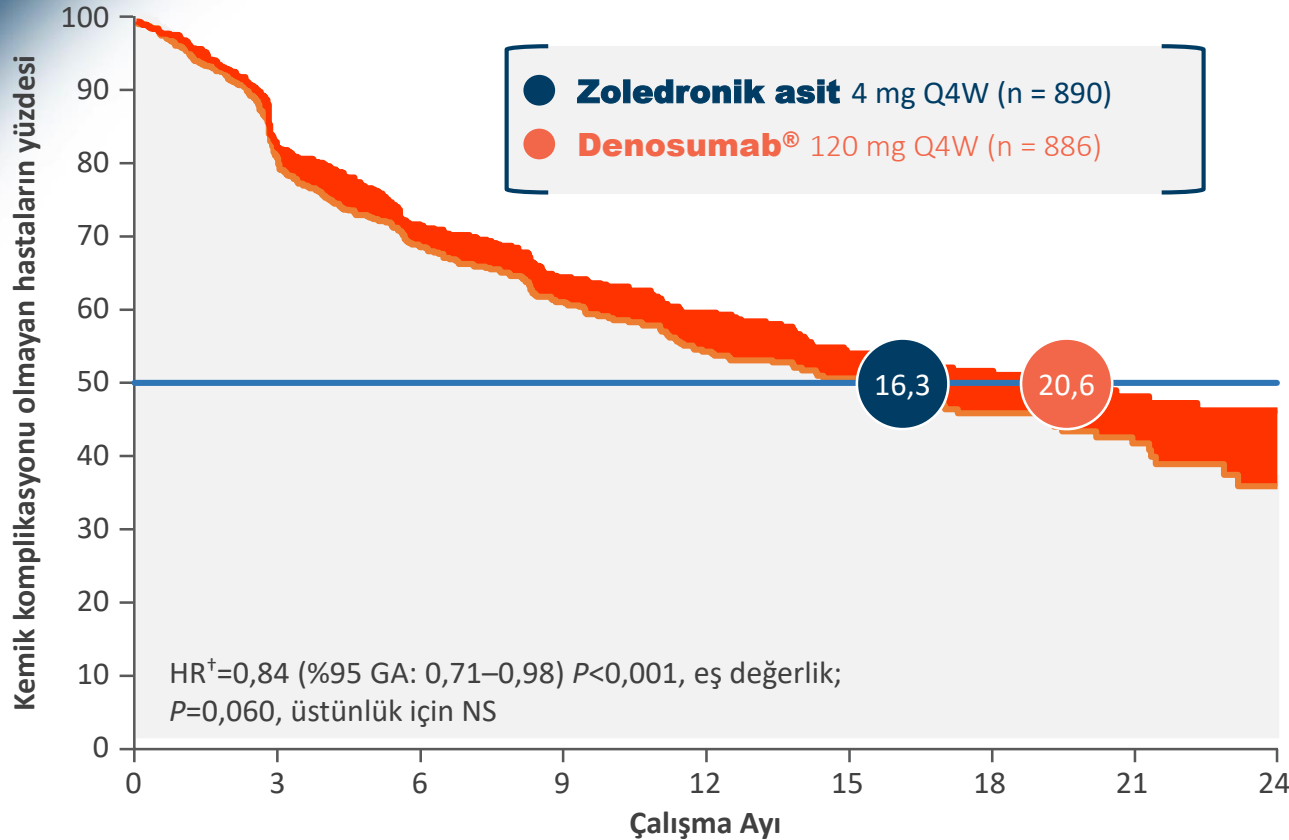
Başlangıç özellikleri	Denosumab® (n = 886)	Zoledronik asit (n = 890)
Medyan yaş	60 yaş	61 yaş
Primer tümör tipi*		
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	%39	%40
Multipl myelom	%10	%10
Diğer	%51	%50
ECOG durumu 0–1	%84	%82
Visseral metastaz varlığı	%54	%50
Önceki SRE	%50	%50

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu *Hastaların toplam % 40'ında küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %10'unda multipl myelom ve %6'sında küçük hücreli akciğer kanseri bulunmaktadır. Diğer tümör türlerinin her biri dahil edilen popülasyonun %5'inden azını oluşturmaktadır. Mesane kanseri, rektal kanser, kolon kanseri ve diğer kanserler (ör. baş ve boyun, servikal, gastrik, Hodgkin dışı lenfoma, yumuşak doku sarkomu, endometriyal, özofageal, nöroendokrin / karsinoid, melanom, over, tiroid, pankreatik) kalan tümör tiplerinin yüzdesinden sorumludur^{4,5} †Kreatinin klirensi < 30 mL/dk olan hastalar Denosumab® pivot çalışmalarına dahil edilmemiştir. **Referanslar:** 1. Data on File, Amgen. 2. Henry D, ve ark. J Clin Oncol. 2011;29:1125-1132. 3. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen.



İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre^{1,2}

Denosumab®, vs zoledronik asite kıyasla kemik metastazlı diğer solid tümörleri* olan ve multipl myelom hastalarında ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süreyi **4,3 ay** geciktirmiştir^{1,2}



RİSK AZALTIMI

%16

Denosumab®, multipl myelom hastalarında iskelet ile ilişkili olayların önlenmesinde Türkiye’de endike değildir

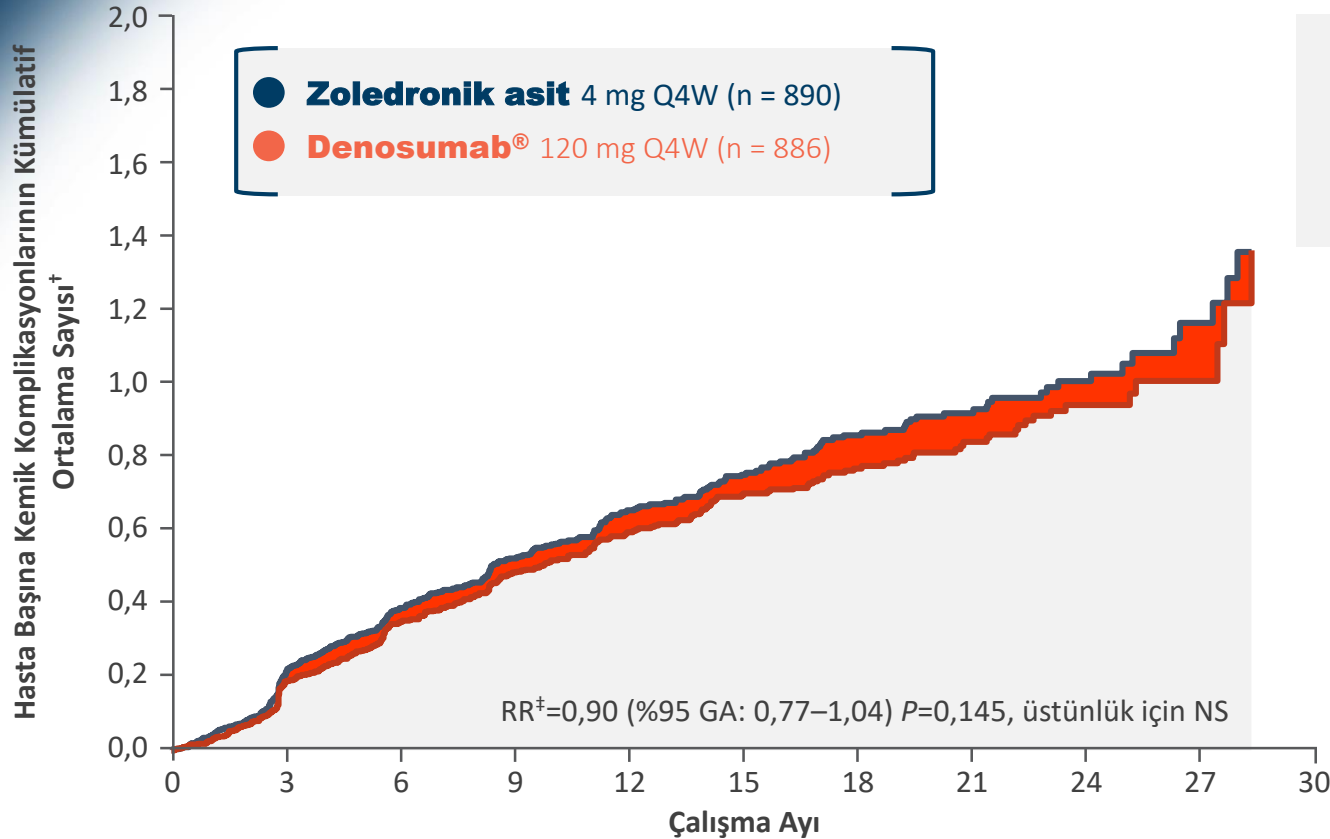
4,3

İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen medyan zamandaki **gecikme ay**

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{2,3}

İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonlarına kadar geçen süre (Çoklu Olay Analizi)¹⁻²

Denosumab® hastalarında zoledronik asite kıyasla **44 adet** daha az kemik komplikasyonu görülmüştür



ÇALIŞMADA TOPLAM

KEMİK KOMPLİKASYONU SAYISI

Zoledronik asit 436

Denosumab® 392

RİSK AZALTIMI

%10

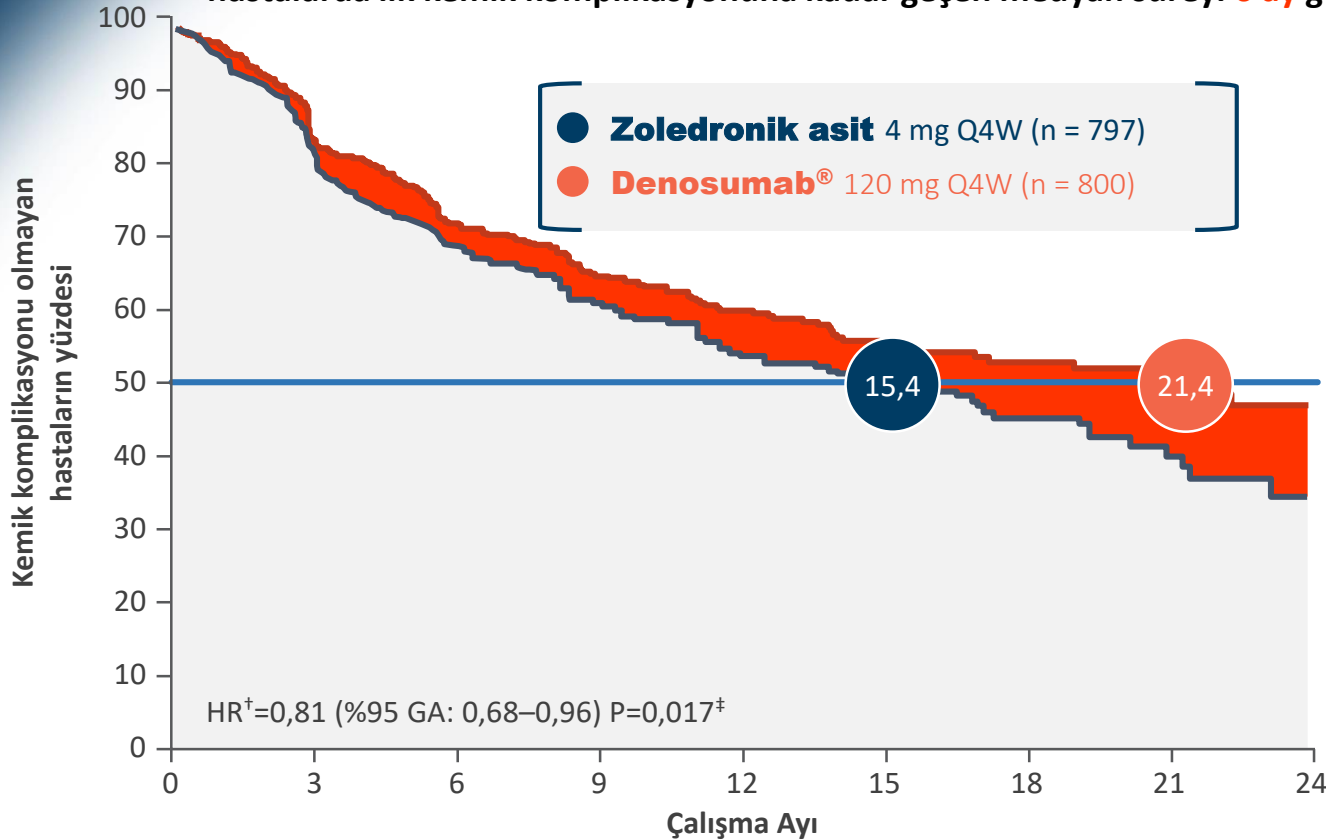
Denosumab®, multipl myelom hastalarında iskelet ile ilişkili olayların önlenmesinde endike değildir

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{2,3}

NS= anlamlı değil. *Meme ve prostat kanseri hariç. †Kümülatif ortalama kemik komplikasyonları sayısı, çoklu olay analizi (1 veya daha fazla kemik komplikasyonu) baz alınarak zaman içerisinde hastalarda görülen ortalama kemik komplikasyonlarının sayısının artmasıdır. ‡Oran oranı (RR), her bir hastanın 0,1 veya herhangi bir sayıda olay olabileceği, iki grup arasındaki bir olayın insidans hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, olaylar ve hastalar arasında birebir uygunluk olmayabilir. Her hasta için birden fazla kayıtlı olay bulunmaktadır. **Referanslar:** 1. Henry D, ve ark. J Clin Oncol. 2011;29:1125-1132. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 3. Brodowicz T, ve ark. Ann Oncol. 2012;23:2215-2222.

İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre (Diğer solid tümör alt grubu, multipl myelom hariç)¹⁻³

Bir alt grup analizinde Denosumab®, zoledronik asite kıyasla multipl myelom hariç, diğer solid tümörleri* olan hastalarda ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen medyan süreyi **6 ay** geciktirmiştir³



RİSK AZALTIMI

%19

Denosumab®, multipl myelom hastalarında iskelet ile ilişkili olayların önlenmesinde endike değildir.

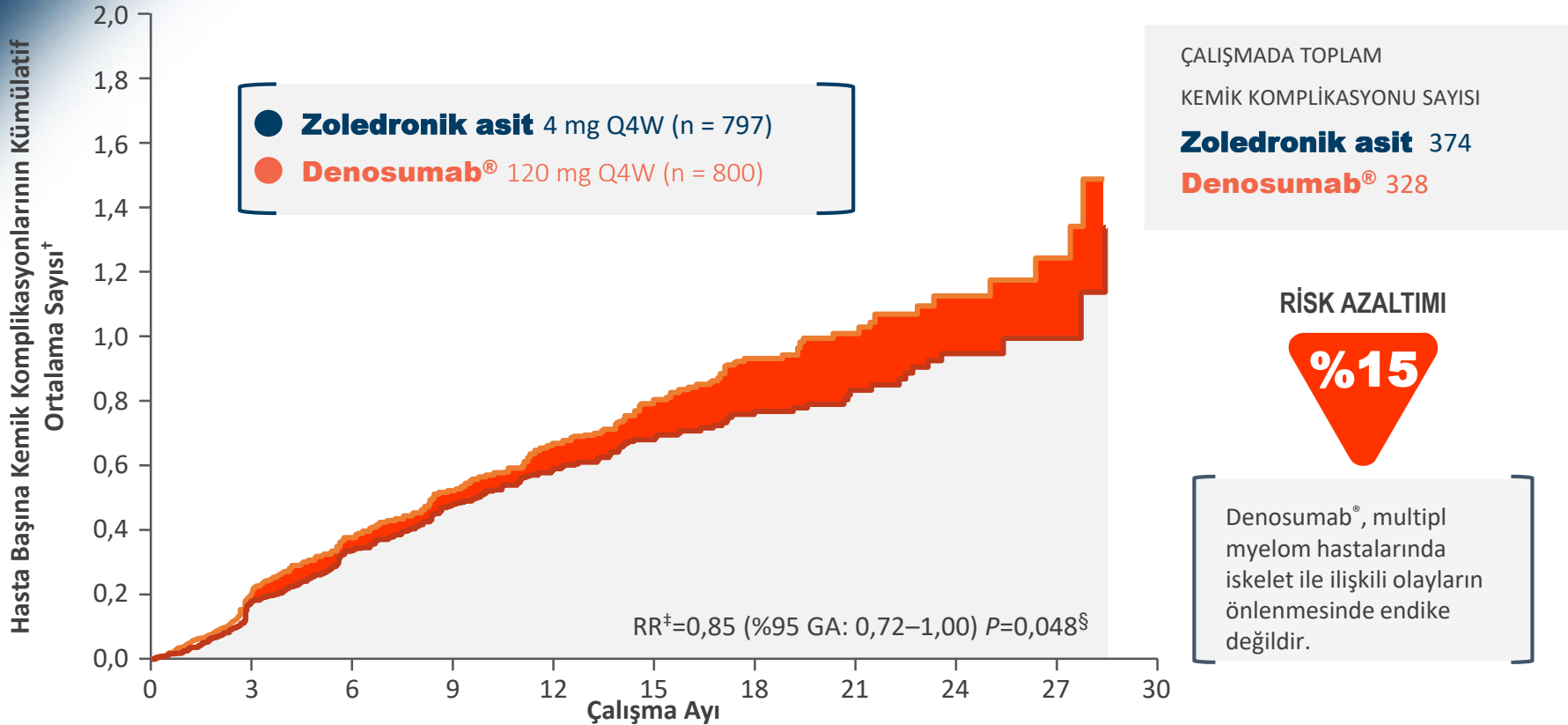
6,0

İlk kemik komplikasyonuna kadar geçen medyan zamandaki **gecikme ay**

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{1,3}

İlk ve sonraki kemik komplikasyonuna kadar geçen süre^{1,3} (Çoklu Olay Analizi, Diğer Solid Tümör Alt Grubu*, multipl myelom hariç)

Denosumab® hastalarında zoledronik asite kıyasla **46 adet** daha az kemik komplikasyonu görülmüştür^{1,2}



Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{1,3}

*Meme ve prostat kanseri hariç. †Kümülatif ortalama kemik komplikasyonları sayısı, çoklu olay analizi (1 veya daha fazla kemik komplikasyonu) baz alınarak zaman içerisinde hastalarda görülen ortalama kemik komplikasyonlarının sayısının artmasıdır. ‡Oran oranı (RR), her bir hastanın 0,1 veya herhangi bir sayıda olay olabileceği, iki grup arasındaki bir olayın insidans hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, olaylar ve hastalar arasında birebir uygunluk olmayabilir. Her hasta için birden fazla kayıtlı olay bulunmaktadır. Üstünlük için ŞP değeri. Referanslar: 1. Denosumab® prescribing information, Amgen. 2. Henry D, ve ark. Support Care Cancer. 2014;22:679-687. 3. Brodowicz T, ve ark. Ann Oncol. 2012;23:2215-2222.

Üç pivot çalışmanın entegre analizinde hasta başlangıç özellikleri^{1,2}

Başlangıç özellikleri ^{1,2}	Denosumab® (n = 2,775)	Zoledronik asit (n = 2,768)
Medyan yaş	63 yaş	63 yaş
ECOG durumu 0	%41	%41
ECOG durumu 1	%59	%59
Medyan uNTx seviyesi ≥43.7 nmol/mmol	%45	%44
Medyan uNTx seviyesi < 43.7 nmol/mmol	%44	%45
Viseral metastaz varlığı	%43	%42
Önceki kemik komplikasyonu	%39	%39

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır ^{3,4}

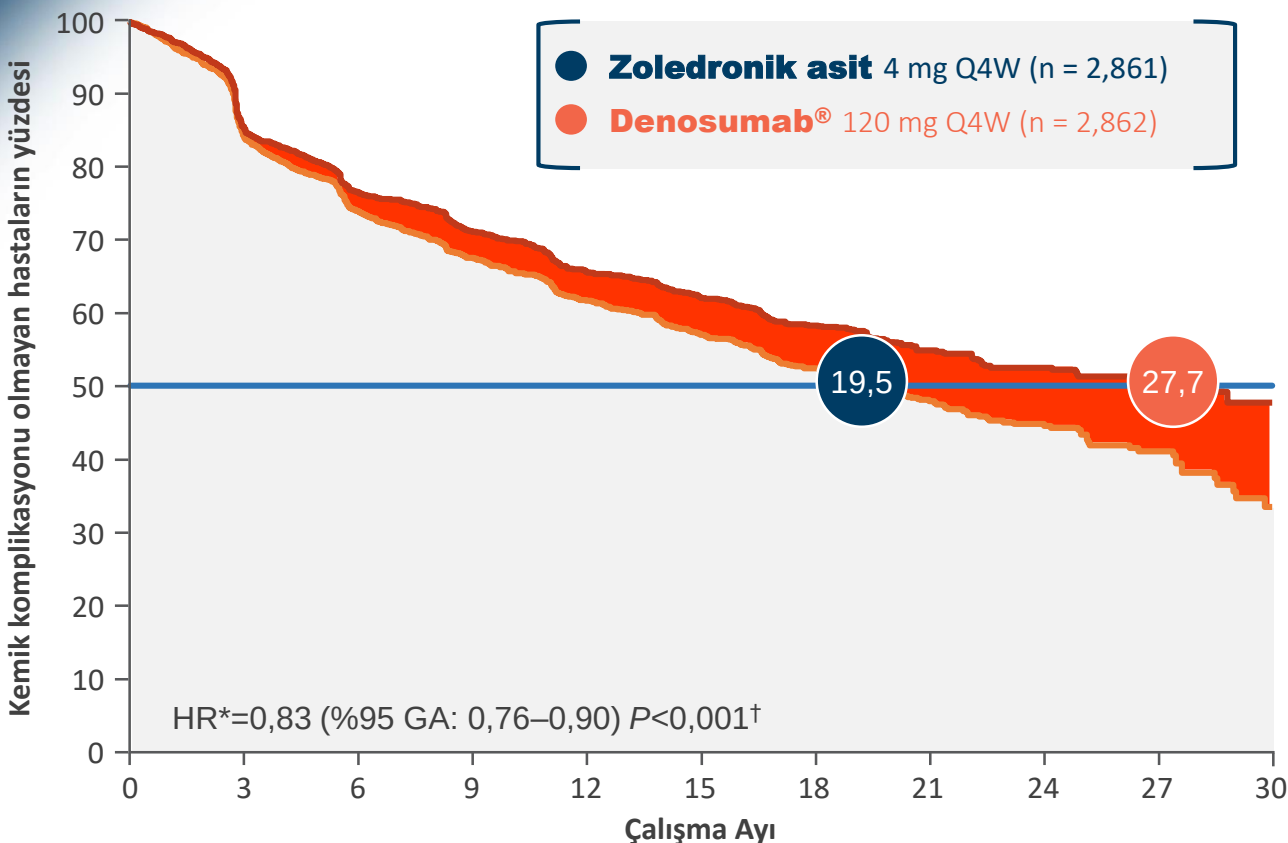
Primer tümör tipi ¹	Denosumab® (n = 2,862)	Zoledronik asit (n = 2,861)
Meme	%36	%36
Prostat	%33	%33
Küçük hücreli dışı akciğer	%12	%12
Multipl myelom	%3	%3
Renal	%2	%3
Küçük hücreli akciğer	%2	%2
Diğer	%12	%11

Denosumab®, multipl myelom hastalarında iskelet ile ilişkili olayların önlenmesinde Türkiye’de endike değildir.

Birebir karşılaştırmalı üç çalışmaya 50’den fazla solid tümör tipine sahip 5,543 hasta dahil edilmiştir^{1,3}

Üç pivot çalışmanın önceden belirlenmiş entegre analizinde ilk kemik komplikasyonuna kadar geçen süre¹

Denosumab®, kemik komplikasyonlarını zoledronik asitten **daha uzun süre** önlemiştir¹



RİSK AZALTIMI

%17

8,2

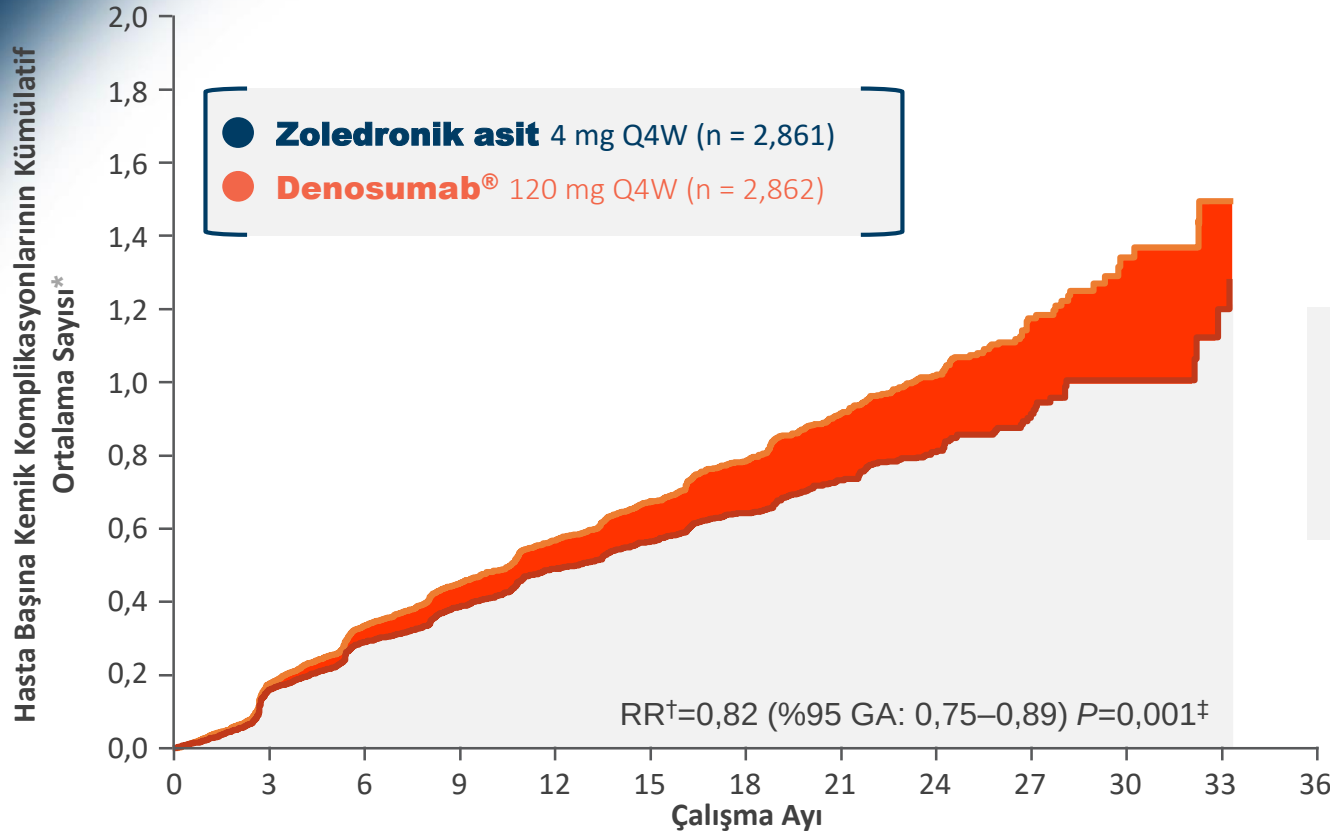
İlk kemik
komplikasyonuna kadar
geçen medyan zaman **ay**
gecikme

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır¹⁻²

*Tehlike Oranı (HR), karşılaştırıcı gruba kıyasla bir grubun söz konusu bir olay (bu durumda bir SRE) olasılığında artış veya azalma olarak tanımlanmaktadır. †Üstünlük için P değeri. **Referanslar:** 1. Lipton A, ve ark. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 3. Brodowicz T, ve ark. Ann Oncol. 2012;23:2215-2222.

İlk ve bir sonraki kemik komplikasyonlarına kadar geçen süre (Çoklu Olay Analizi)¹⁻³

Denosumab® hastalarında zoledronik asite kıyasla **268** daha az kemik komplikasyonu görülmüştür¹



RİSK AZALTIMI

%18

ÇALIŞMADA TOPLAM

KEMİK KOMPLİKASYONU SAYISI

Zoledronik asit 1,628

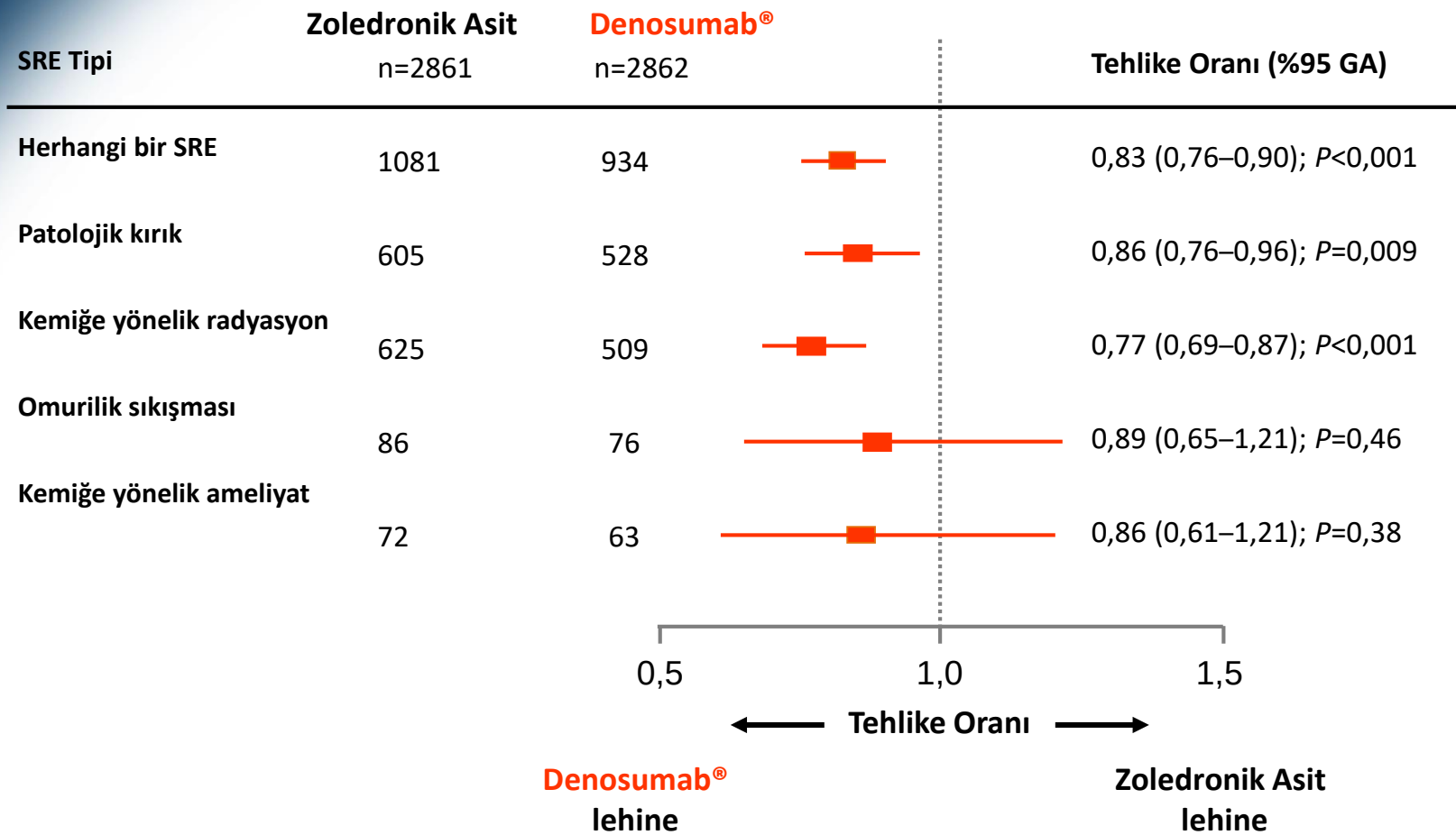
Denosumab® 1,360

Kemik komplikasyonları veya iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord kompresyonu olarak tanımlanmıştır^{2,3}

*Kümülatif ortalama kemik komplikasyonları sayısı, çoklu olay analizi (1 veya daha fazla kemik komplikasyonu) baz alınarak zaman içerisinde hastalarda görülen ortalama kemik komplikasyonlarının sayısının artmasıdır. †Oran (RR), her bir hastanın 0,1 veya herhangi bir sayıda olay olabileceği, iki grup arasındaki bir olayın insidans hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, olaylar ve hastalar arasında birebir uygunluk olmayabilir. Her hasta için birden fazla kayıtlı olay bulunmaktadır. Üstünlük için †P değeri.

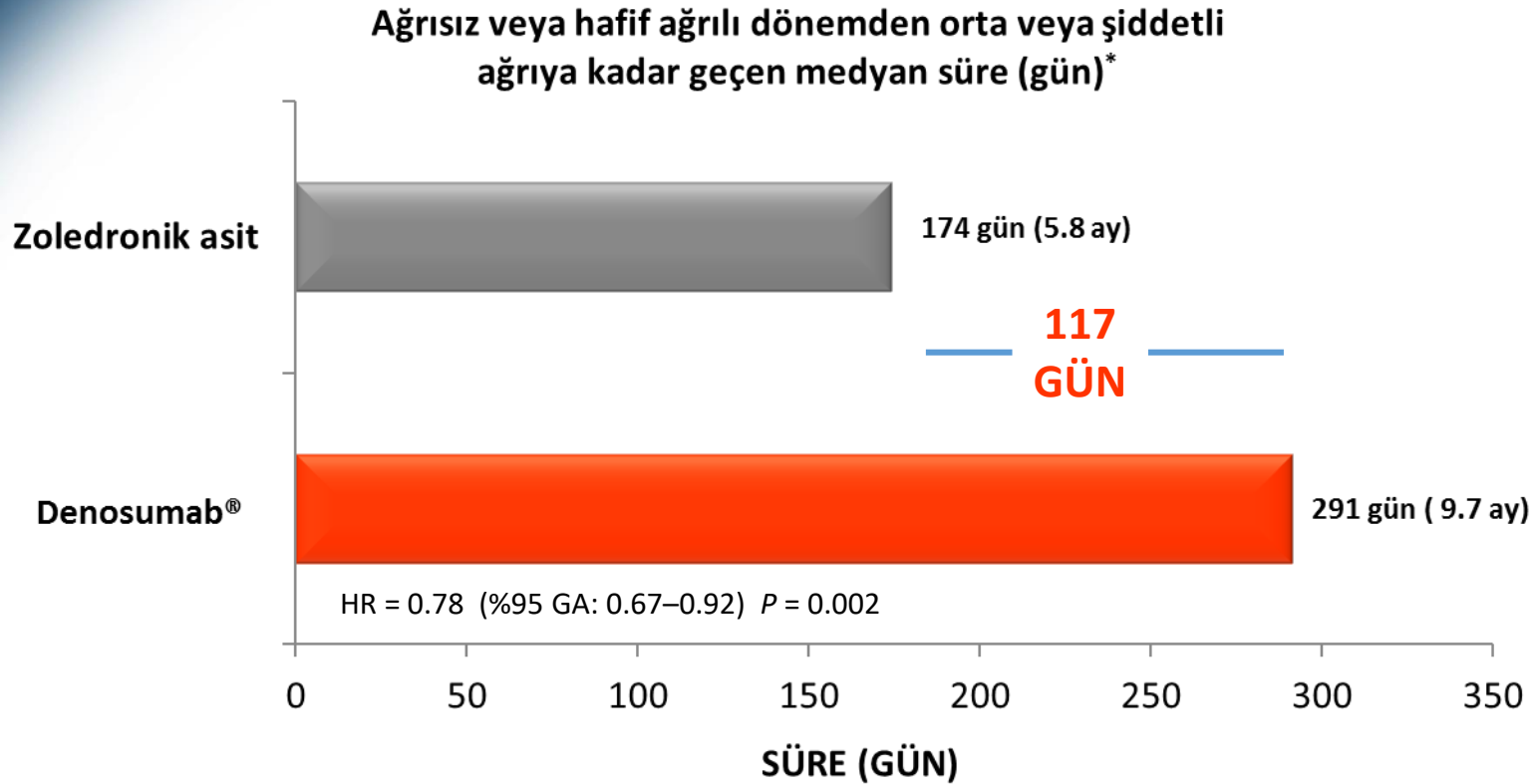
Referanslar1. Lipton A, ve ark. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092. 2. Denosumab® (denosumab) prescribing information, Amgen. 3. Lipton ve ark. Eur. J. Cancer 53(2016)75-83.

Denosumab®, iskeletle ilişkili tüm olayları geciktirmiştir¹



Referans: 1. Lipton A, ve ark. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092.

Denosumab[®], ağrı progresyonunu zoledronik asite göre daha fazla geciktirmiştir¹



*Başlangıçta hiç ağrısı olmayan ya da hafif ağrısı olan ve çalışmalar sırasında ağrısı orta ya da şiddetli ağrıya ilerleyen hastalar (> 4 puan artış)

Çalışma Tasarımı: Uluslararası, Randomize, Çift kör, Aktif kontrollü, Faz 3 çalışmanın Akciğer Kanseri Sonuçları

Dahil etme kriterleri

- Kemik metastazlı akciğer kanseri hastaları

Dışlama kriterleri

- Daha önce bisfosfonat kullananlar

1:1

Denosumab 120 mg SC ve
Plasebo IV* Q4W (n = 411)

Calcium (500 mg) ve Vitamin D (400 IU) tavsiye
edilmelidir

ZOL 4 mg IV* ve
Placebo SC Q4W (n = 400)

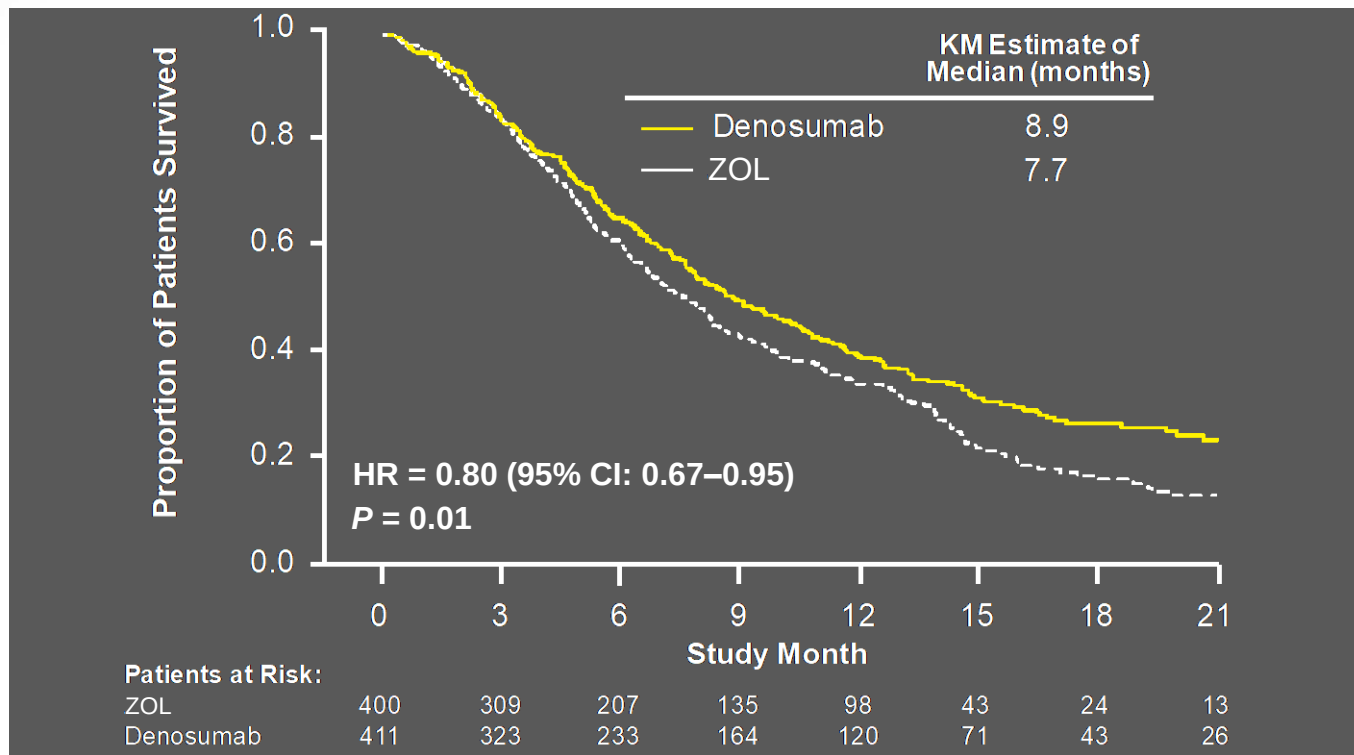
Akciğer kanseri tipi	ZOL	Denosumab	Total
NSCLC	352 (88)	350 (85)	702 (100)
Adenocarcinoma	211 (60)	189 (54)	400 (57)
Squamous hücreli	75 (21)	88 (25)	163 (23)
Diğer	66 (19)	73 (21)	139 (20)
SCLC	48 (12)	61 (15)	109 (100)

*IV product dose adjusted for baseline Cr clearance and subsequent dose intervals determined by serum Cr (per ZOL label).

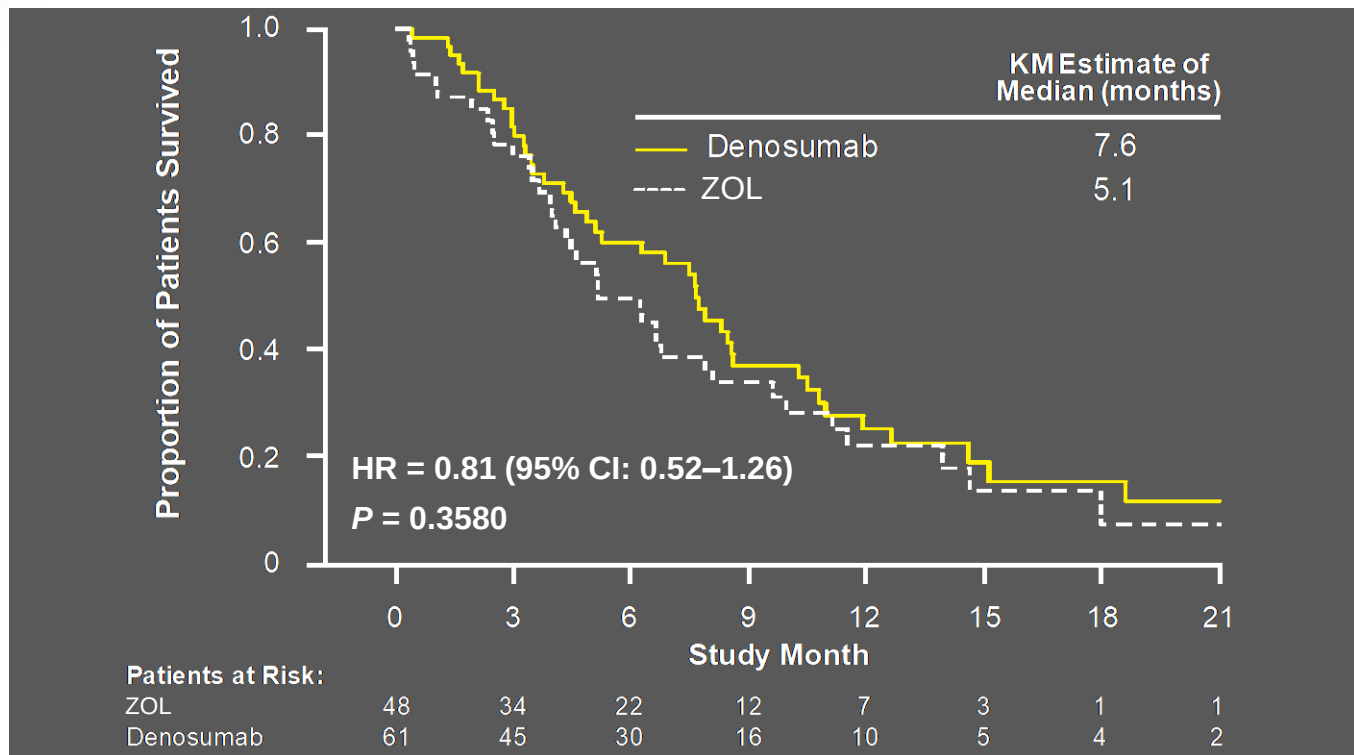
Scagliotti GV, et al. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1823-1829.



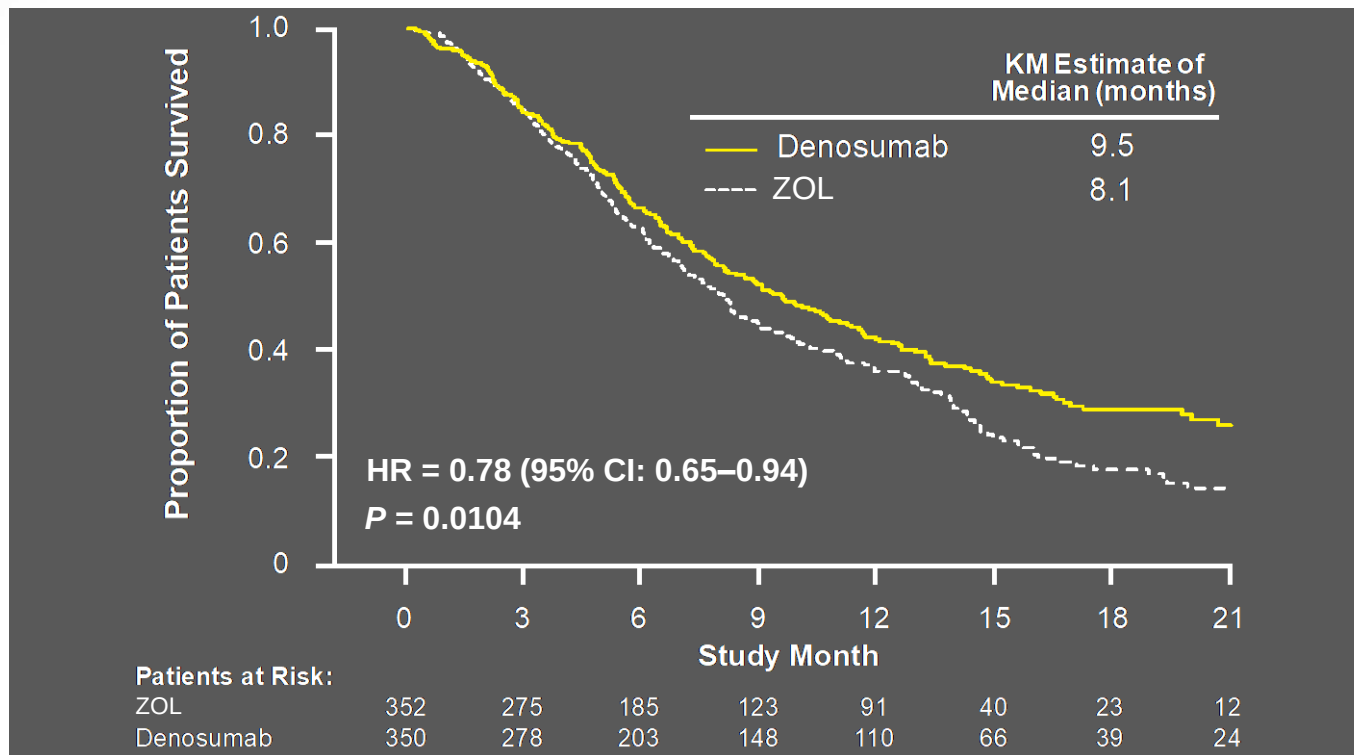
OS: Akciğer kanserli hastalar



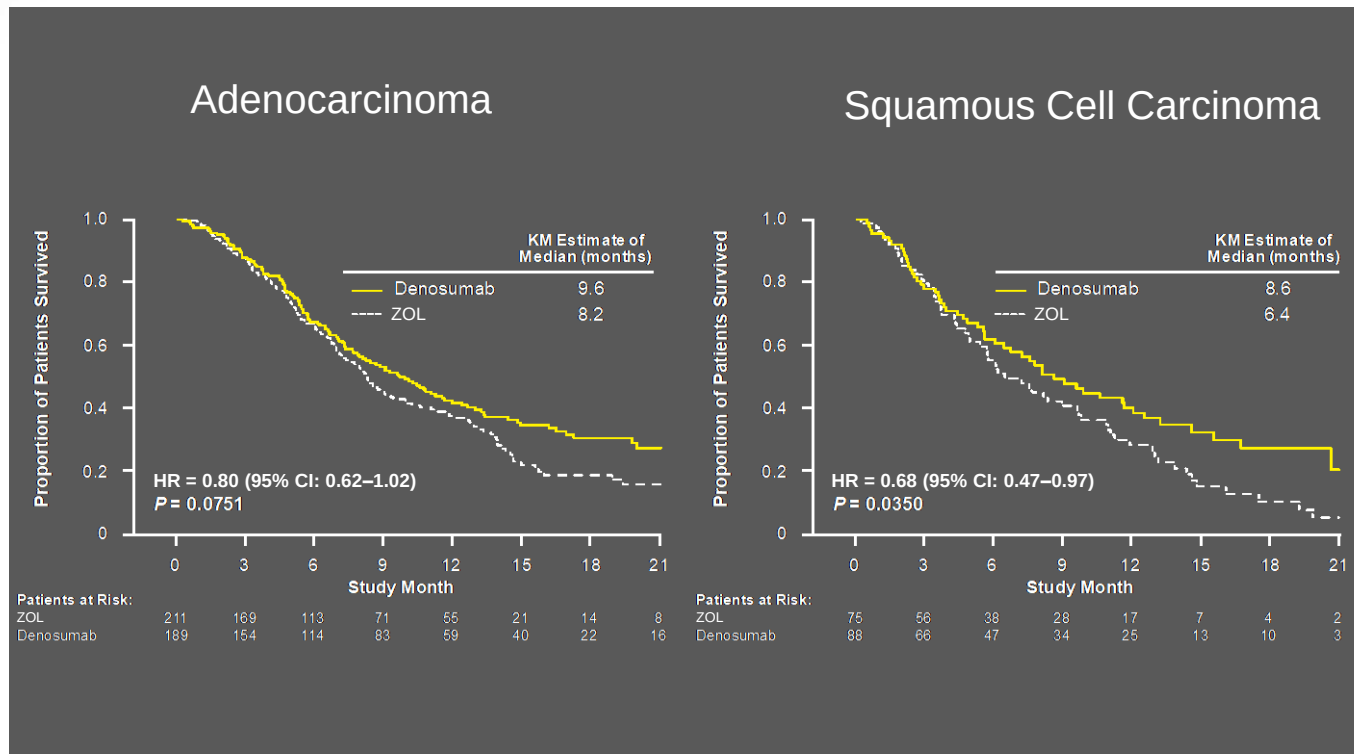
OS: Küçük hücreli akciğer kanserli hastalar



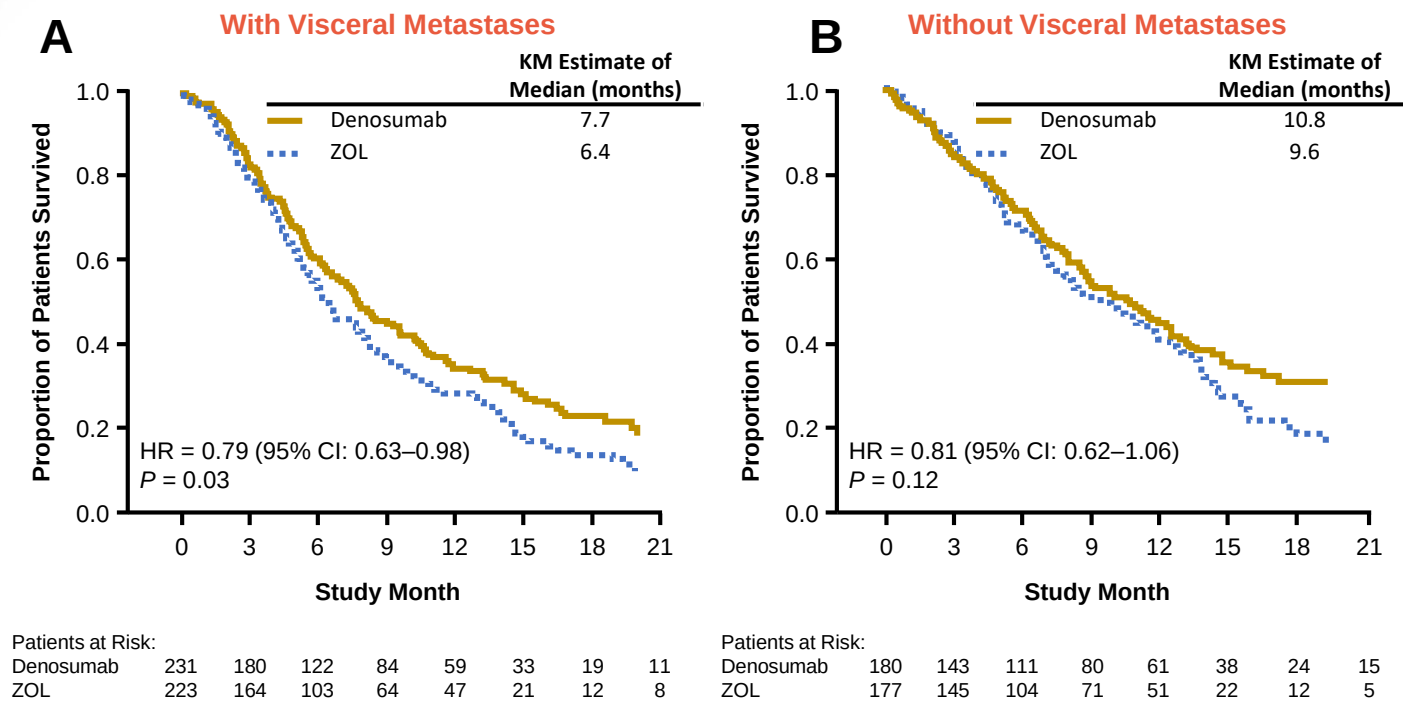
OS: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar



OS: KHDAK histolojik tipleri



OS: KHDAK organ metastazı olan veya olmayanlar



Uluslararası, Randomize, Çift kör, Aktif kontrollü, Faz 3 çalışmanın Akciğer Kanseri Sonuçları

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid

Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study

Giorgio Vittorio Scagliotti, MD,* Vera Hirsh, MD,† Salvatore Siena, MD,‡ David H. Henry, MD,\$ Penella J. Woll, FRCP, PhD,|| Christian Manegold, MD,¶ Philippe Solal-Celigny, MD,# Gladys Rodriguez, MD** Maciej Krzakowski, MD, PhD,†† Nilesch D. Mehta, MD,‡‡ Lara Lipton, PhD,§§ José Angel García-Sáenz, MD, PhD,|||| José Rodrigues Pereira, MD,¶¶ Kumar Prabhaskar, MD,## Tudor-Eliade Ciuleanu, MD, PhD,*** Vladimir Kanarev, MD,†† Huei Wang, PhD,‡‡‡, Arun Balakumaran, MD, PhD,§§§§ and Ira Jacobs, MD, MBA§§§§

- **Denosumab** tedavisi özellikle visceral hastalığı olanlarda ($p=0.03$) ve skuamoz hücreli kanserde ($p=0.035$) zoledronik asite göre anlamlı şekilde genel sağkalımı uzatır



Advers Etkiler

Denosumab® vs Zoledronik Asit



Böbrek Yetmezliği / Denosumab[®] vs Zoledronik asit

DENOSUMAB[®] (n = 2,969)¹

- Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Zoledronik asit^(n = 2,852)¹

- Hastaların %18'inde (n = 502) başlangıç kreatinin klirensine bağlı olarak doz ayarlaması gerekli olmuştur
- Hastaların %10'unda (n = 277) tedavi sırasında artmış serum kreatinin seviyesi nedeniyle doz kesilmesi gerekli olmuştur

**DENOSUMAB[®], monoklonal antikordur ve böbrekler ile atılmaz;
doz ayarlaması gerektirmez⁹**

Akut Faz Reaksiyonu / Denosumab[®] vs Zoledronik asit

Hasta insidansı, n (%)	Zoledronik asit (n = 2836)	Denosumab (n = 2841)
Enfeksiyöz advers olaylar (AO'lar)	1218 (42.9)	1233 (43.4)
Enfeksiyöz ciddi AO'lar	309 (10.9)	329 (11.6)
Akut faz reaksiyonları (ilk 3 gün)	572 (20.2)	246 (8.7)
Kümülatif ONJ oranı	37 (1.3)	52 (1.8)
1. Yıl	15 (0.5)	22 (0.8)
2. Yıl	28 (1.0)	51 (1.8)

Kemik tutulumlu ilerlemiş malignitesi bulunan hastalarla yapılan aktif-kontrollü üç adet faz III klinik araştırmada, **XGEVA ile tedavi edilen hastaların %8.7'sinde, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %20.2'sinde** akut faz reaksiyonları bildirilmiştir¹



Hipokalsemi / Denosumab[®] vs Zoledronik asit

Kemik tutulumlu ilerlemiş malignitesi bulunan hastalarla yapılan aktif-kontrollü üç adet faz III klinik araştırmada, **XGEVA ile tedavi edilen hastaların %9.6'sında, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %5.0'inde hipokalsemi bildirilmiştir¹**

Hipokalsemi, n (%)	XGEVA [®] (denosumab) 120 mg Q4W n = 2.841	Zoledronik Asit 4 mg Q4W n = 2.836
Tedaviye Bağlı Advers Olaylar		
Advers Olaylar (AO) ¹	273 (9,6)	141 (5,0)
IV Ca Uygulanan Hastalar/Toplam Popülasyon ¹	104 (3,6)	47 (1,7)
IV Ca Uygulanan Hastalar/Hipokalsemi AO Sayısı ²	104/273 (38,1)	47/141 (33,3)
Ciddi Advers Olaylar (CAO) ²	41 (1,4)	17 (0,6)
Fatal A'lar ^{2,3}	0 (0)	0 (0)
Tedavinin Bırakılmasına Yol Açan AO'lar ⁴	20 (0,7)	2 (< 0,1)
Laboratuvar Değerlerindeki Değişiklikler		
Laboratuvar Tetkiklerinde Serum Kalsiyum Düzeyinde Herhangi Bir Derecedeki Düşüş ⁵	%18	%9
Laboratuvar Tetkiklerinde Serum Kalsiyum Düzeyinde Derece 3 Düşüş ⁶	72 (2,5)	33 (1,2)
Laboratuvar Tetkiklerinde Serum Kalsiyum Düzeyinde Derece 4 Düşüş ⁶	16 (0,6)	5 (0,2)

Çene Osteonekrozu / Denosumab® vs Zoledronik asit

	Primer Analiz ¹		Çift-Kör Uzatma ³		Açık Etiketli Uzatma* ⁴ XGEVA®
	XGEVA® (denosumab) (n = 2.841) ²	Zoledronik Asit (n = 2.836) ²	XGEVA® (n = 2.841)	Zoledronik Asit (n = 2.836)	
ONJ ortaya çıkan hastalar	(Hasta Başına İnsidans)		(Hasta Yılı Başına İnsidans)		
Genel	52 (%1,8) P = 0,13 ⁺	37 (%1,3)	63 (%1,9)	44 (%1,3)	NR
0-1. Yıl	%0,8	%0,5	%1,0	%0,8	%1,1
0-2. Yıl/>1 yıl [†]	%1,8	%1,0	%3,3 [‡]	%2,2 [‡]	%4,1 [‡]
0-3. Yıl	%1,8	%1,3	NR	NR	NR
İlaç Maruziyeti					
ÇO Ortaya Çıkmadan Önce Geçen Medyan süre, ay	14	14	15,6	15,8	20,6
Medyan dozlar, tüm hastalardaki sayı	13	11	NR	NR	NR

- Kemik metastazı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, maruziyet süresinin uzamasıyla ONJ insidansının arttığı belirlenmiştir
- ONJ gelişen hastaların yüzde 79'unda, yatkınlık oluşturan bir faktör olarak diş çekimi, kötü ağız hijyeni ya da dental aparey uygulaması öyküsü olduğu kaydedilmiştir¹⁻⁸

ONJ nadiren gelişmiş ve iki grupta benzer oranda olduğu gözlenmiştir.

Çene Osteonekrozu - Öneriler

- XGEVA tedavisine başlamadan önce uygun koruyucu diş hekimliği uygulamaları çerçevesinde bir **dental inceleme** önerilmektedir.
- **Aktif dental veya çene cerrahisi** gerektiren hastalarda veya ağız cerrahisi sonrasında henüz iyileşmemiş hastalarda XGEVA ile tedaviye **başlanılmamalıdır**.
- Tüm hastalara ağız hijyenine özen göstermeleri, rutin dental kontrollerini yaptırmaları ve XGEVA ile tedavi sırasında herhangi bir **oral semptom** görüldüğü takdirde derhal **bildirmeleri** tavsiye edilmelidir.
- Hastaların tedavi sırasında mümkünse invazif dental prosedürlerden **kaçınması gerekir**⁹



Denosumab® :Pozoloji ve uygulama



Uygulama

- Denosumabın uygulanması için 27 numara bir iğne tavsiye edilir. Önerilen doz, 4 haftada bir, tek doz halinde uyluğa, karın duvarına ya da üst kola uygulanan 120 mg'lık subkutan enjeksiyondur.
- Denosumab bir sağlık uzmanının sorumluluğu altında uygulanmalıdır.

Tedavi ile ilgili değerlendirmeler

- Denosumab®, Denosumab®'a karşı klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir
- Denosumab® ile tedaviye başlanmadan önce mevcut hipokalsemi düzeltilmelidir
- Hiperkalsemi bulunmaması şartıyla, tüm hastalara günlük en az 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini takviyesi gereklidir

Denosumab Türkiye endikasyonu



- Daha önce zoledronik asit kullanmamış, kırık veya bası riski yüksek vertebra, femur, humerus gibi yük taşıyan kemiklere metastaz yapmış meme kanseri, hormon refrakter prostat kanseri veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında kemik progresyonuna kadar kullanımı endikedir. Kemik progresyonu sonrası veya iskelet ilintili olay gelişimi sonrası Denosumab tedavisine devam edilemez.

Teşekkürler

