



# **Osteoonkologie 2009:** **Der Rank-Ligand Signalweg als Ziel einer osteoprotektiven Therapie**

Satellitensymposium im Rahmen des  
1. ASORS-Jahreskongress  
Supportive Therapie und Rehabilitation bei Krebs

Samstag, 31. Oktober 2009  
08:20 – 08:50 Uhr

# Osteoonkologie 2009: Der Rank-Ligand Signalweg als Ziel einer osteoprotektiven Therapie

## ■ Themen:

- RANK-Ligand Inhibition bei Knochenerkrankungen: Grundlagen und Wirkmechanismus
- Sekundäre Osteoporose: Ein Überblick über tumor(therapie)-bedingte Erkrankungen des Knochens
- Aktuelle Daten zur RANK-Ligand-Inhibition in der Therapie solider und hämatologischer Tumoren

## ■ Diskutanten:

- Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin
- Prof. Dr. I. Diel, Mannheim

# Einleitung: Der Knochen als therapeutisches Ziel in der Onkologie (Osteoonkologie)

Prof. Dr. Petra Feyer, Klinik für Strahlentherapie,  
Radioonkologie und Nuklearmedizin, Vivantes MVZ Neukölln

# Erkrankungen mit Knochenverlust und Knochenzerstörung

## Onkologie

### Pathologischer Knochenverlust



Post-menopausale Osteoporose

Osteoporose beim Mann

### Behandlungs-induzierter Knochenverlust

Glukokortikoide

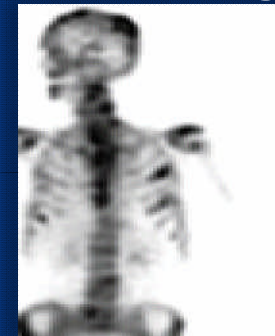
Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Aromatasehemmer

Androgen Deprivation

Therapiebedingter Knochenverlust

### Tumorbedingte Knochenzerstörung



Knochenmetastasen/  
Multiples Myelom

### Knochenerosion



Rheumatoide Arthritis

Hofbauer LC, et al. *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.  
Thierault RL. *Oncology*. 2004;18(suppl):11-15.  
Gravallese EM, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43:250-258.  
Kong Y-Y, et al. *Nature*. 1999;402:304-309.

Roodman GD. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-1664.  
Pearse RN, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:11581-11586.  
Kitazawa S, et al. *J Pathol*. 2002;198:228-236.  
Farrugia AN, et al. *Cancer Res*. 2003;63:5438-5445.  
Sezer O, et al. *J Clin Oncol*. 2002;20:353-354.  
Giuliani N, et al. *Blood*. 2001;98:3527-3533.

# Knochenmetastasen tragen erheblich zu skeletal bedingter Morbidität bei und verursachen *Skeletale Komplikationen (SREs)*

## Chirurgie



## Pathologische Fraktur<sup>2</sup>



## Spinalkanal-kompression



## Radiotherapie

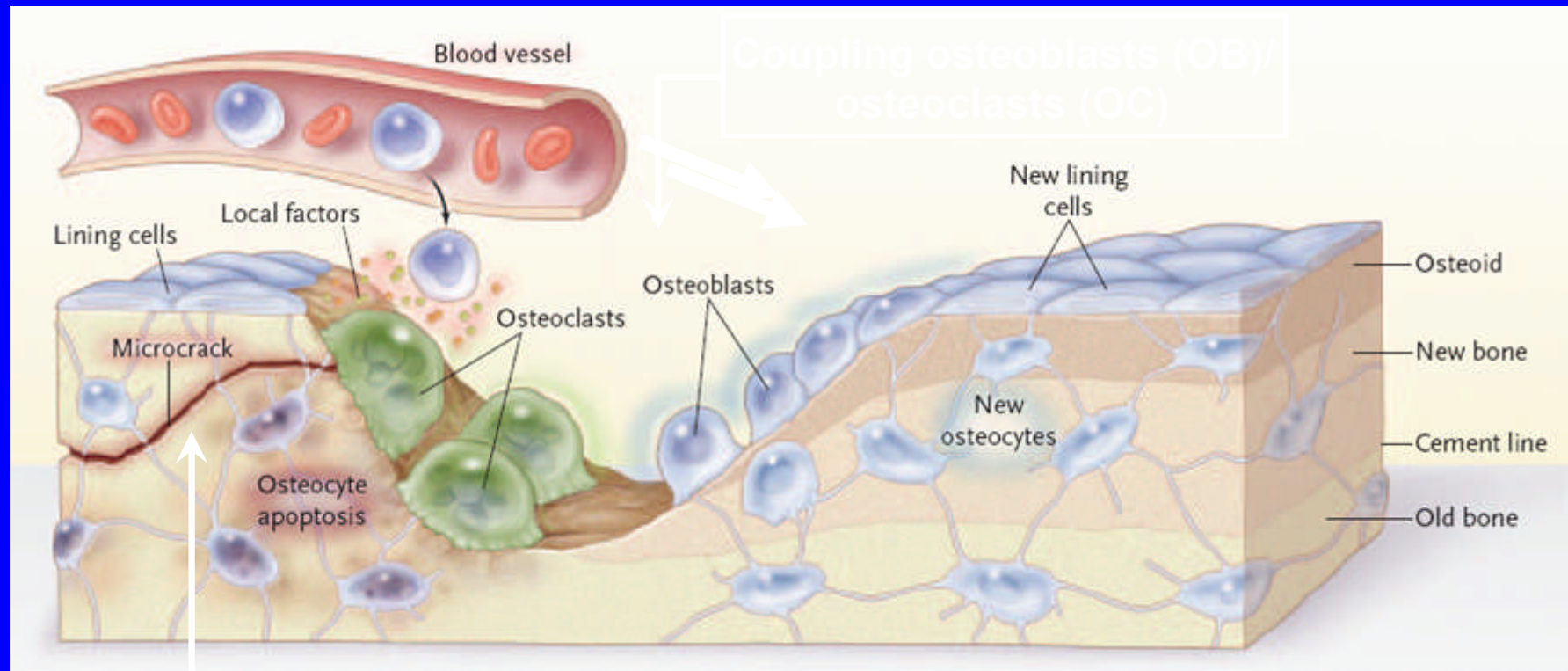


1. Available at: [http://www.hopkins-arthritis.org/rheumrounds/metastatic\\_bone\\_disease\\_rheumrounds2.html](http://www.hopkins-arthritis.org/rheumrounds/metastatic_bone_disease_rheumrounds2.html). Accessed June .2009. Provided by John Hopkins Arthritis Center at John Hopkins University. 2. Wheelless' Textbook of Orthopaedics. [www.wheellesonline.com](http://www.wheellesonline.com) © 2009 Data Trace Publishing Company. All rights reserved. 3. Higdon ML, et al. *Am Fam Physician* 2006;74:1873-80. Permission obtained. 4. This image is licensed under the GNU Free Documentation License.

# RANK-Ligand-Inhibition bei Knochenerkrankungen: Grundlagen und Wirkmechanismus

Prof. Dr. Ingo Diel,  
Schwerpunktpraxis für gynäkologische Onkologie  
Mannheim

# Bone remodelling



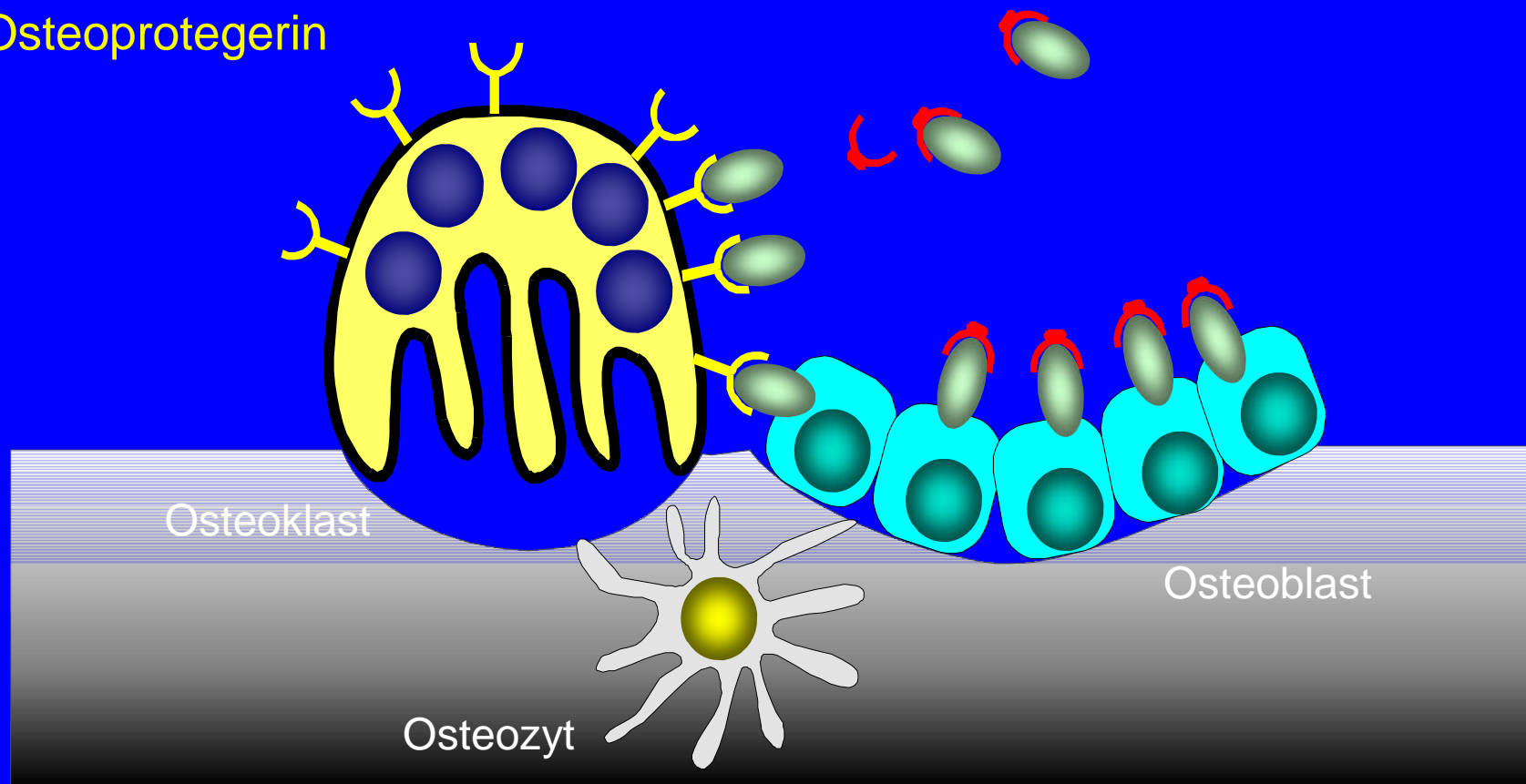
**Mechanosensor function**

# Coupling von Osteoblasten und -klasten

 Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

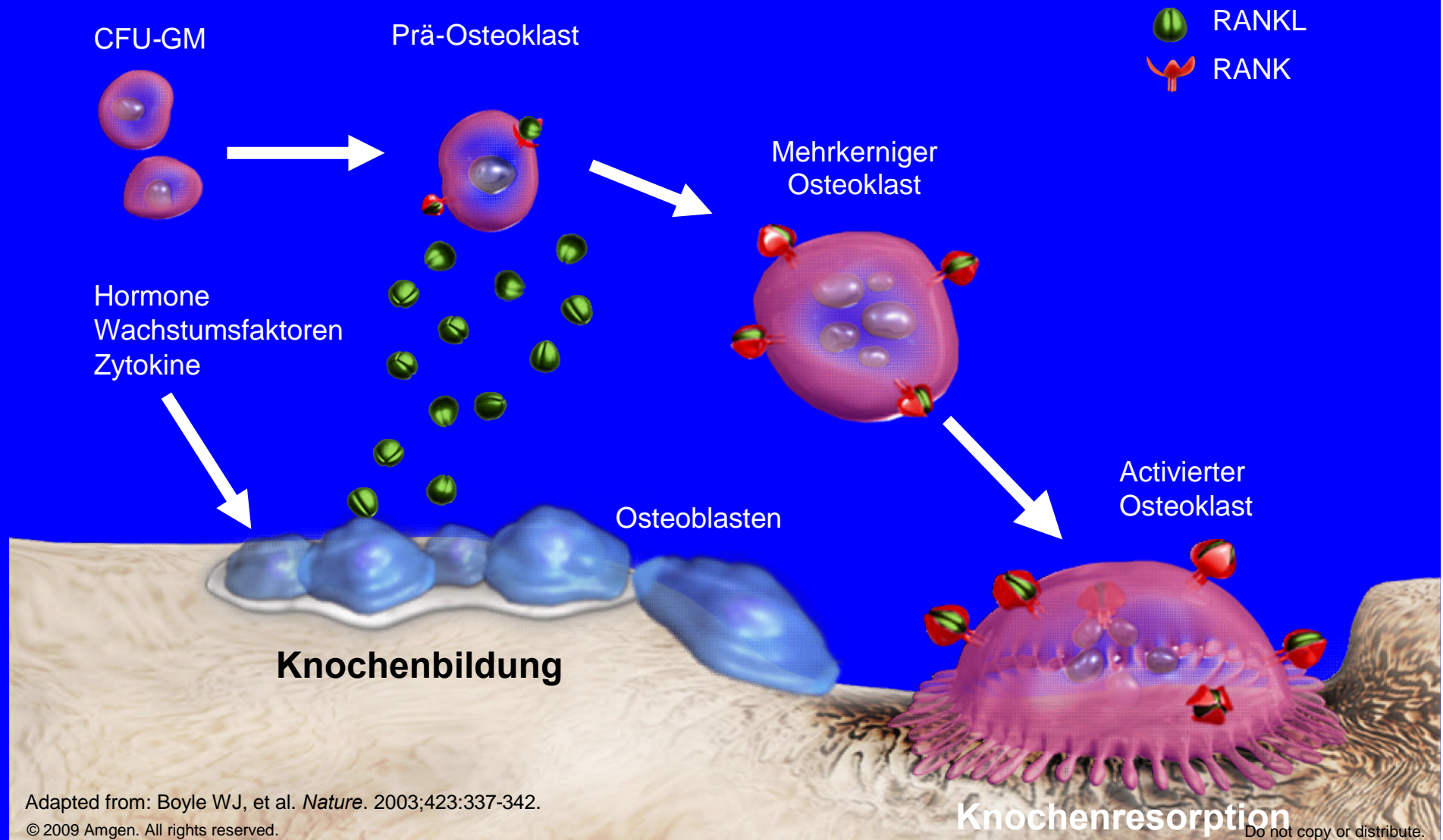
 RANK-Ligand

 Osteoprotegerin





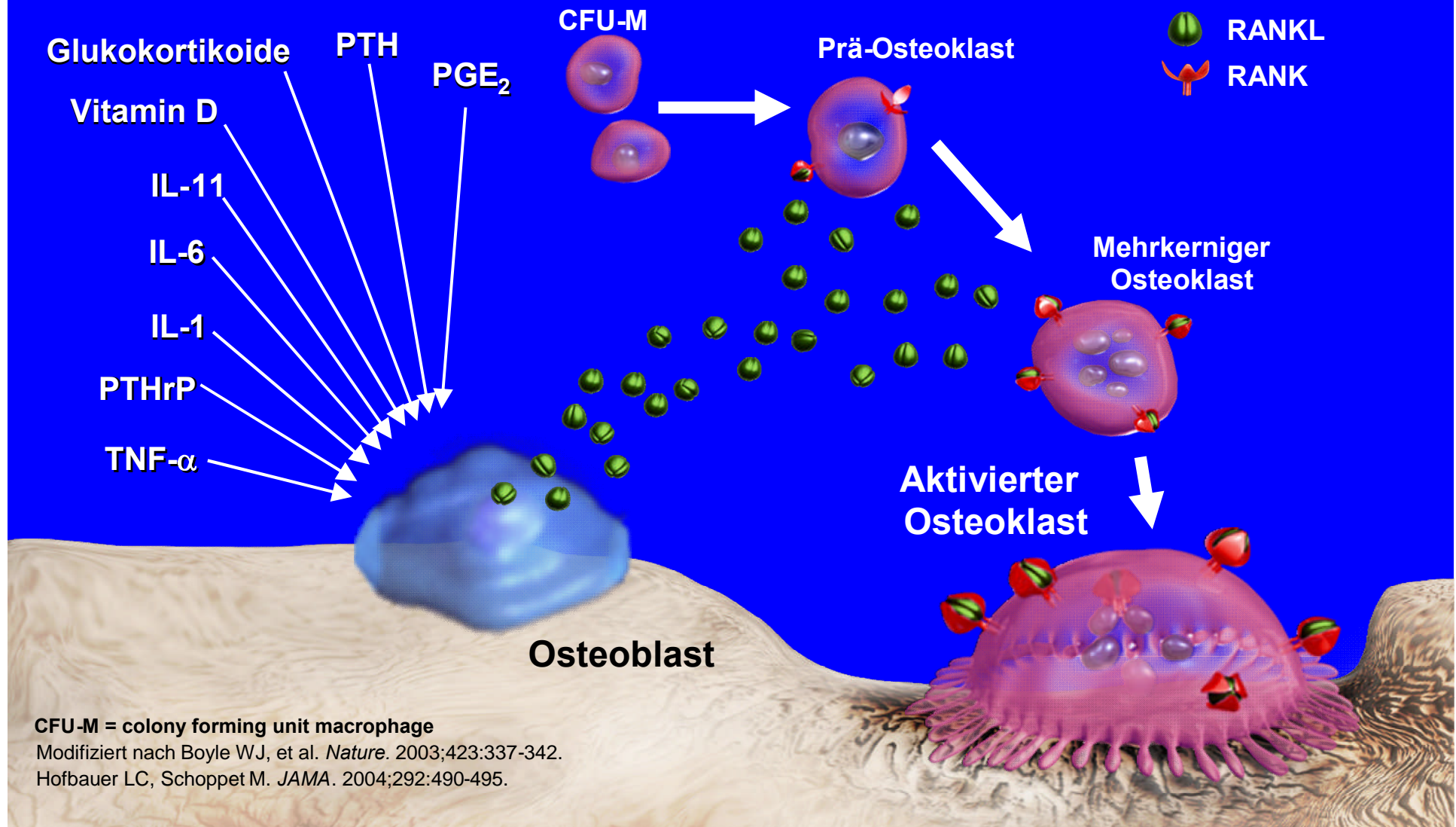
# RANK Ligand ist der essentielle Mediator zur Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten



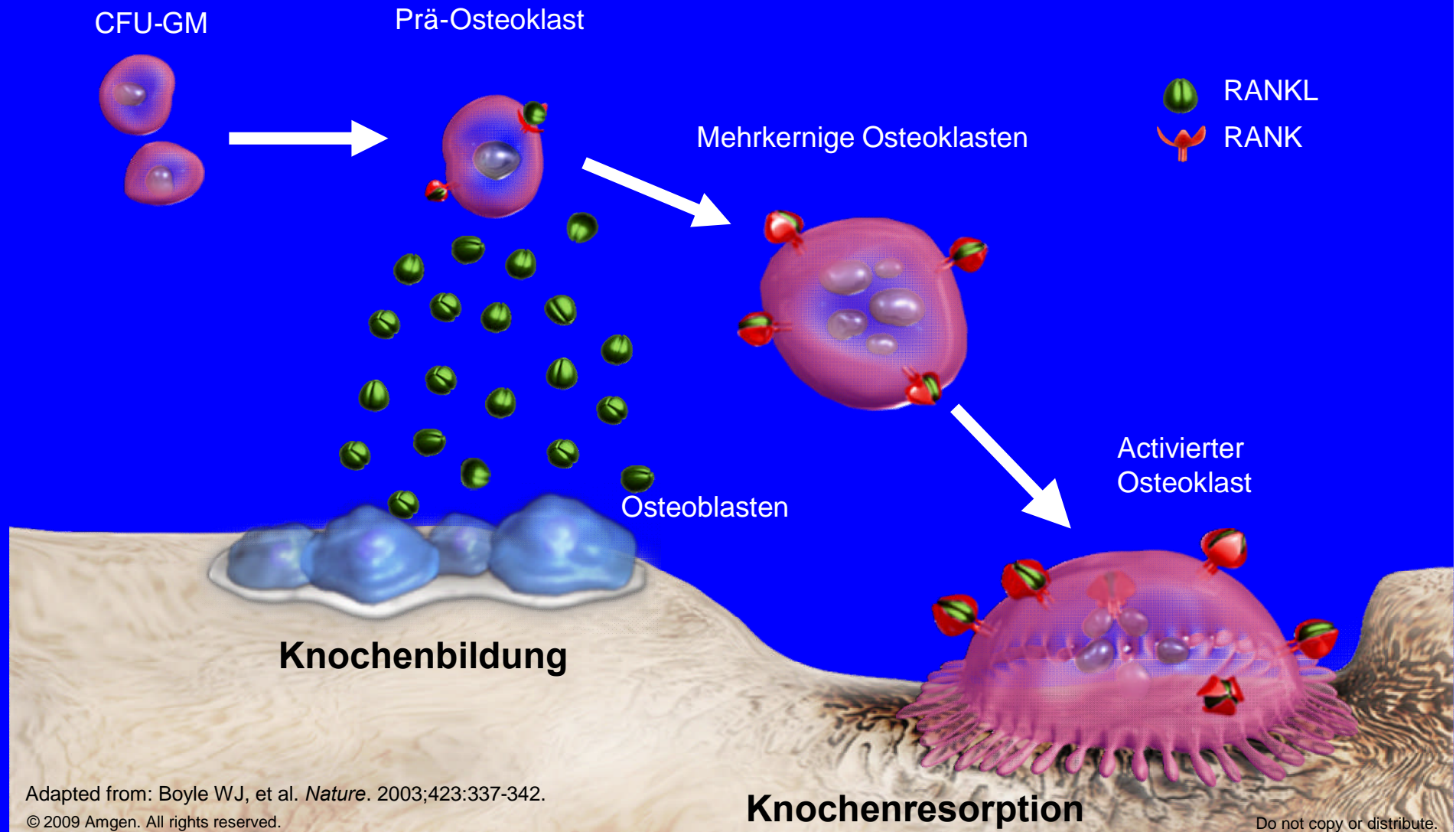
Adapted from: Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

© 2009 Amgen. All rights reserved.

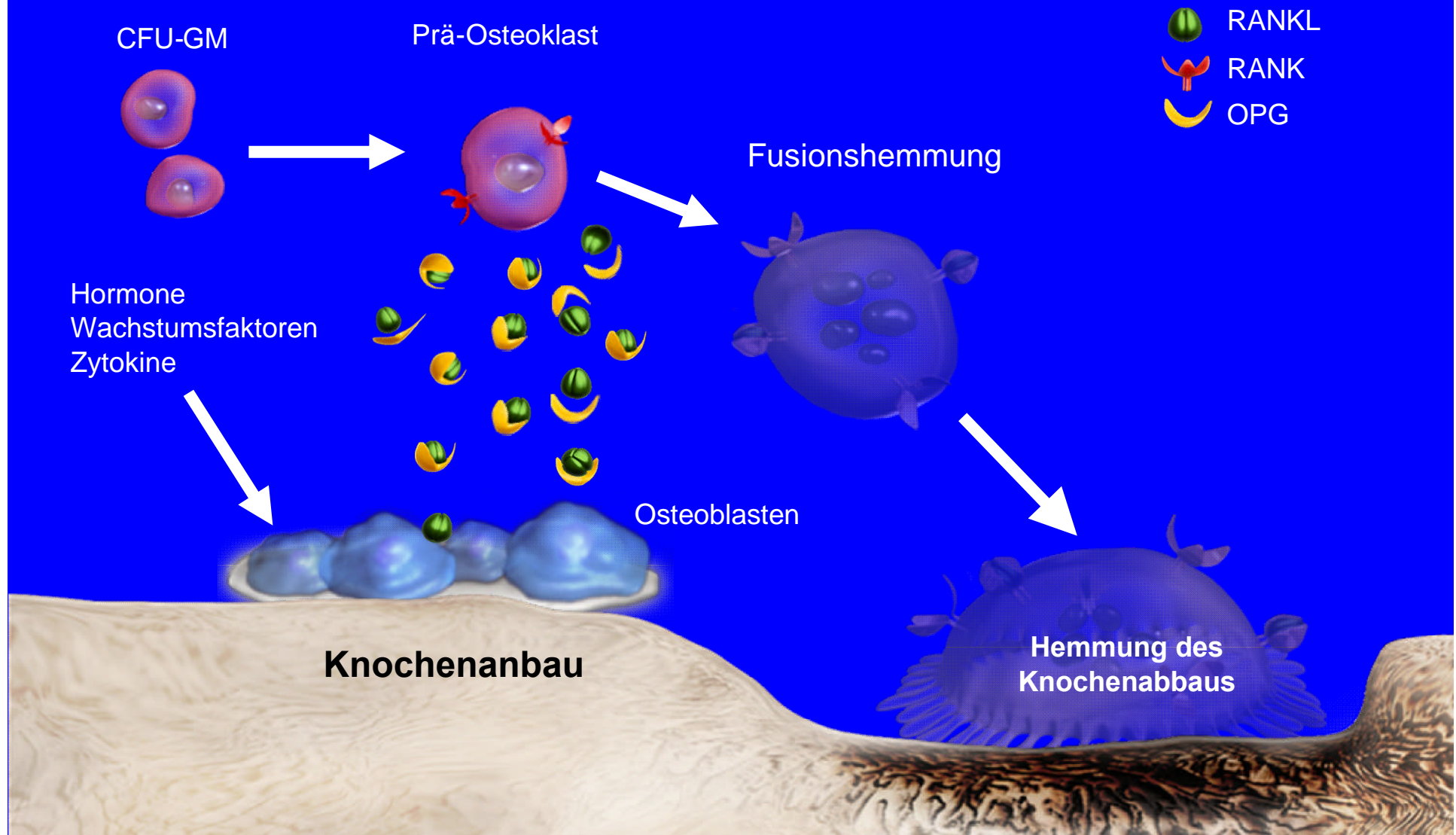
# Viele Faktoren stimulieren die Expression von RANK-Ligand durch Osteoblasten



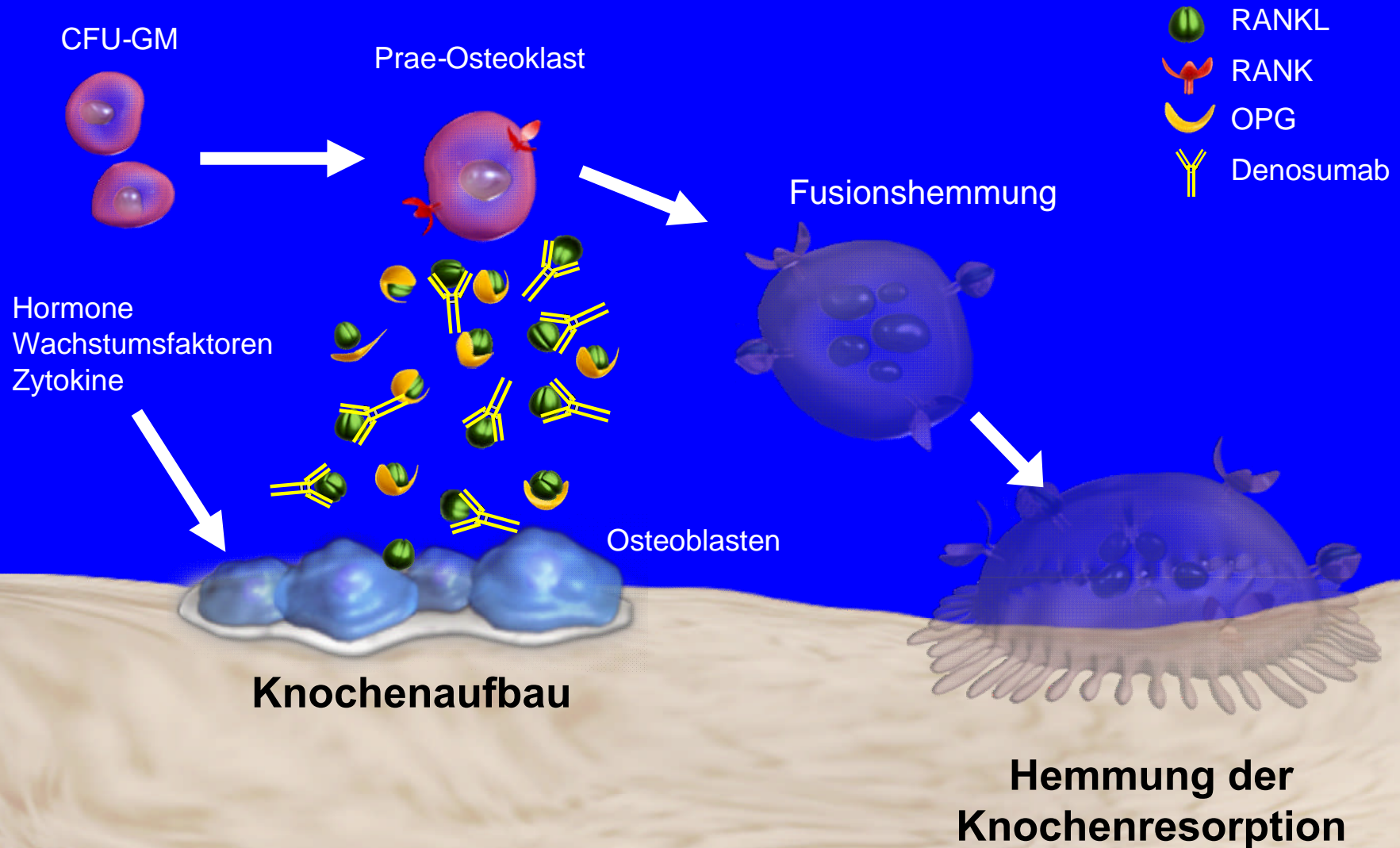
# Überschiessende Sekretion von RANKL führt zu Knochenzerstörung



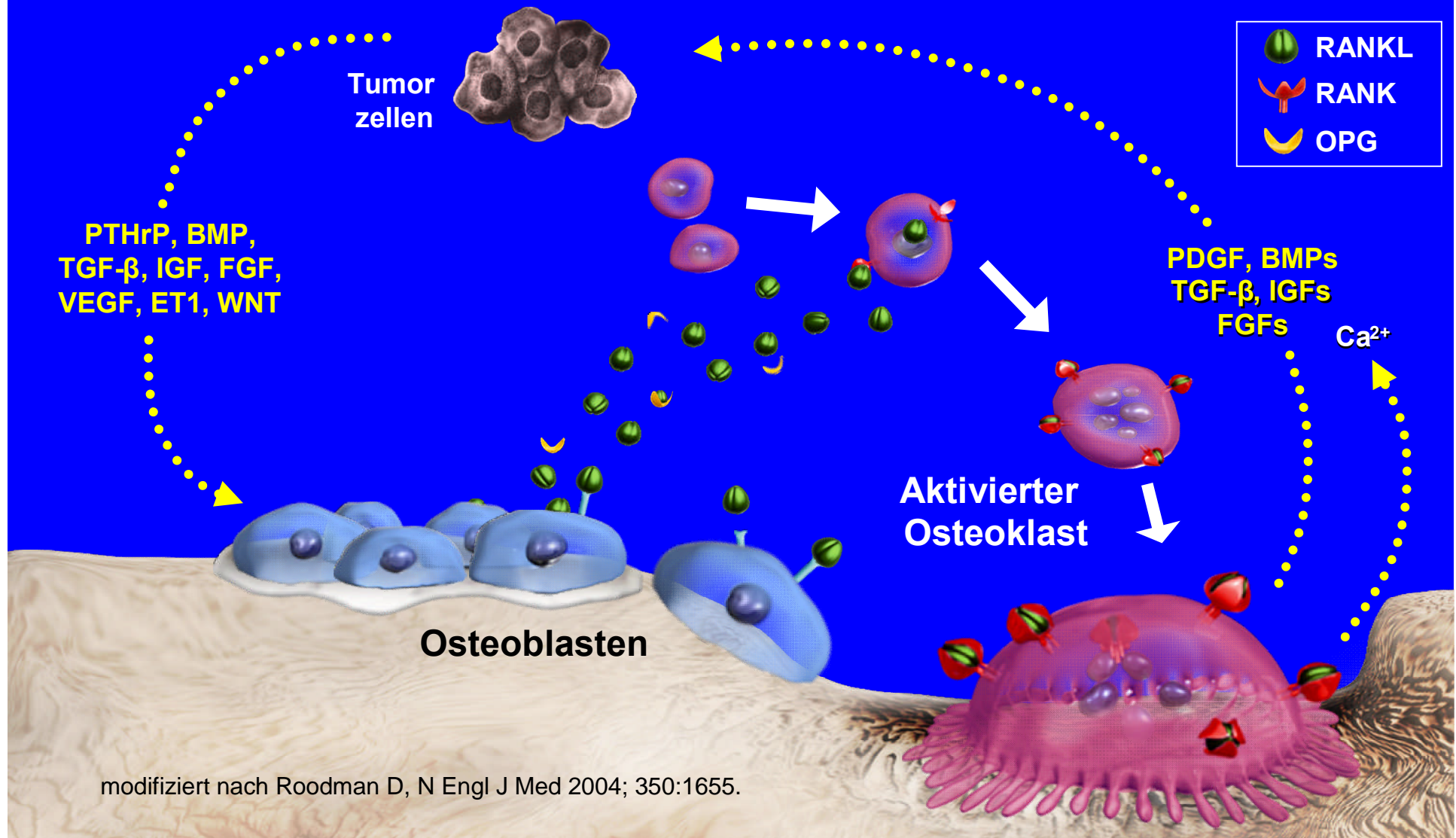
# OPG, ein Decoy-Rezeptor hemmt die Bindung von RANK-Ligand an RANK



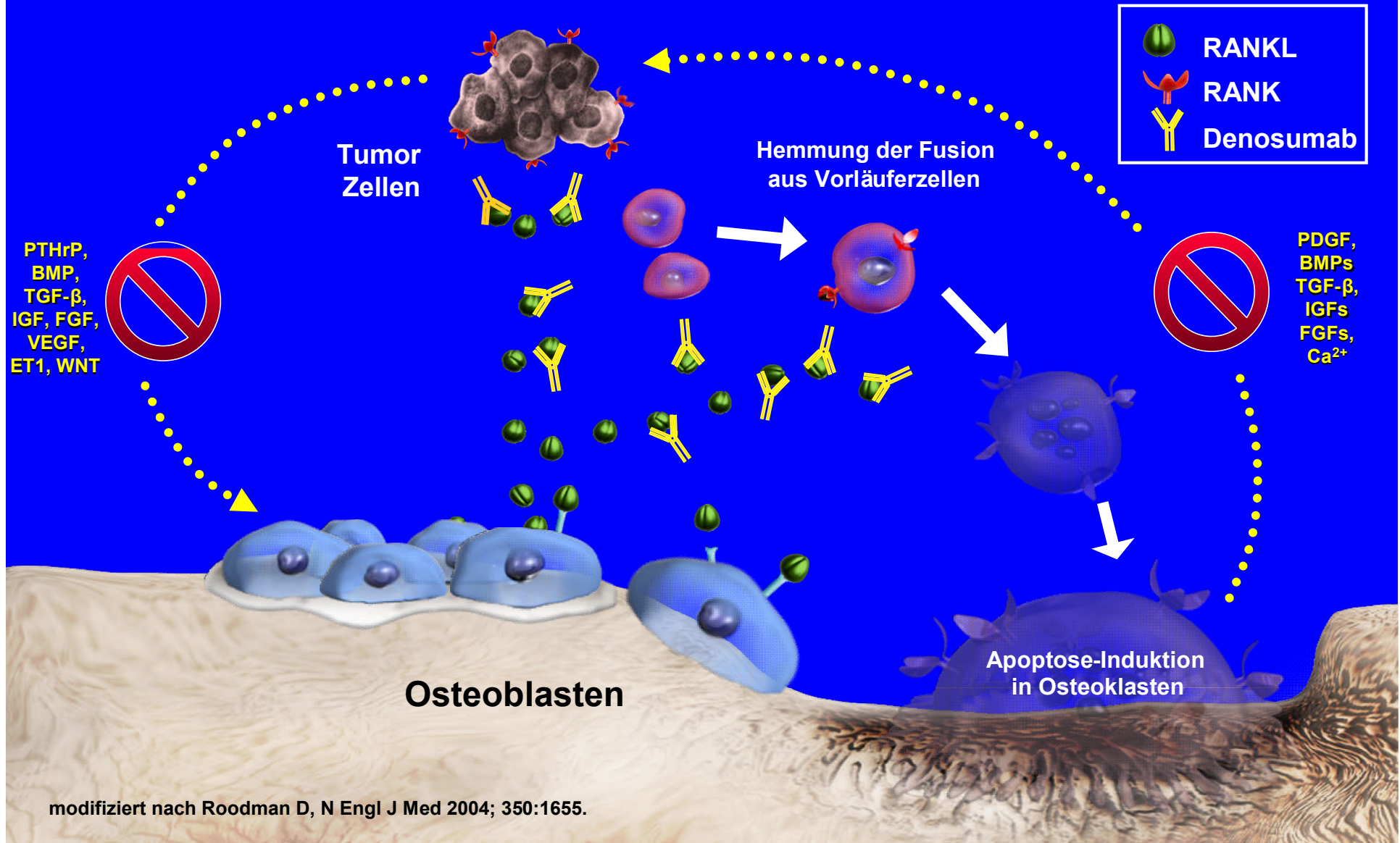
# Denosumab bindet (wie OPG) an RANKL und hemmt dadurch die Neubildung und Funktion von Osteoklasten



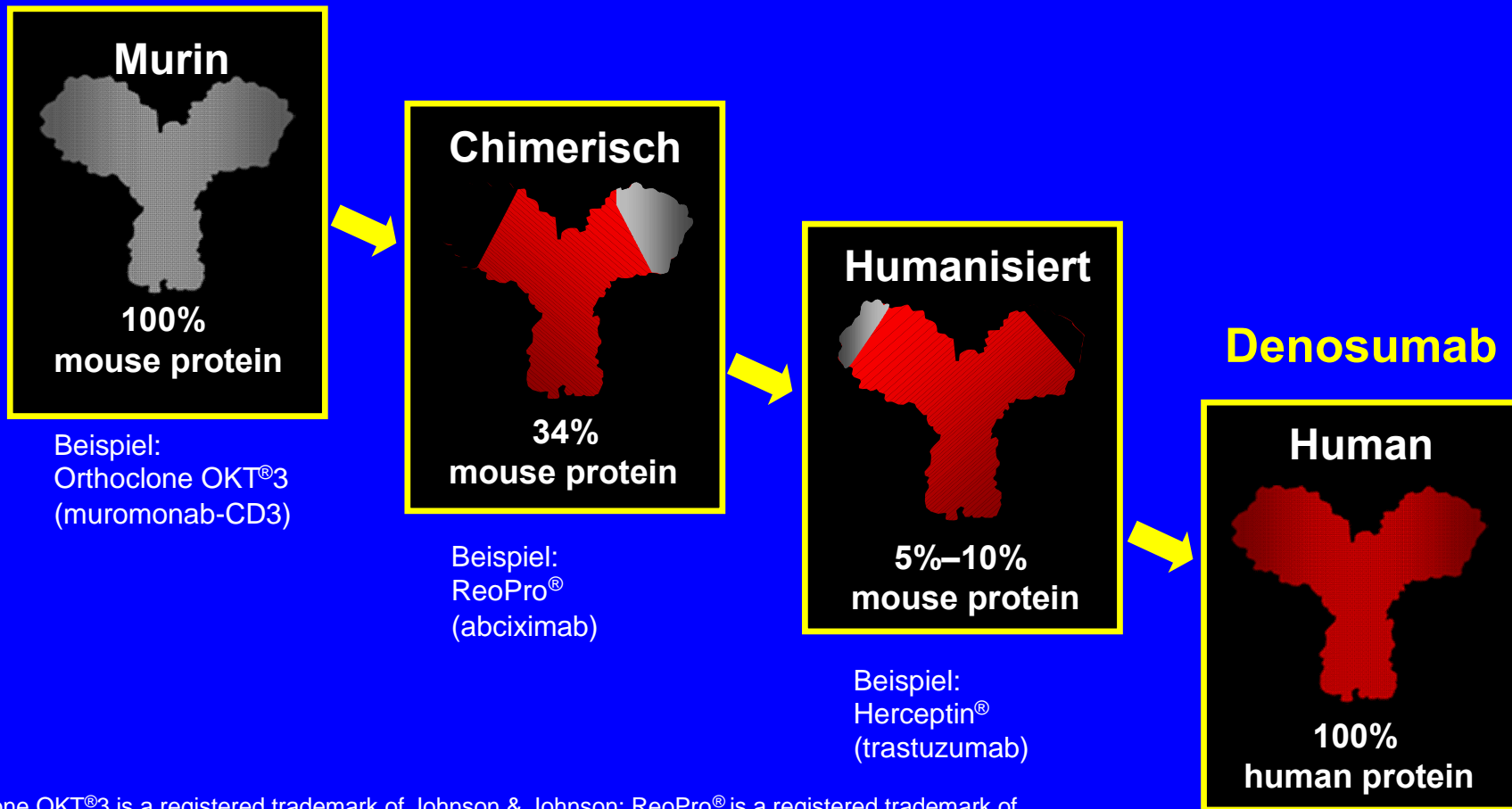
# Der "Teufelskreis" der Knochendestruktion bei Knochenmetastasen



# Inhibition des "Teufelskreises" der Tumor-induzierten Knochendestruktion



# Denosumab ist ein rein humaner Antikörper



Orthoclone OKT<sup>®</sup>3 is a registered trademark of Johnson & Johnson; ReoPro<sup>®</sup> is a registered trademark of Eli Lilly and Company; Herceptin<sup>®</sup> is a registered trademark of Genentech, Inc.  
Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066; Lonberg N. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1117-1125;  
Ternant D, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(suppl 1):S37-S47; Weiner LM. *J Immunother.* 2006;29:1-9;  
Yang XD, et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;38:17-23.



# Pharmakologische Eigenschaften von Denosumab

- **IgG<sub>2</sub> Immunoglobulin Isotyp**
- **Hohe Affinität zu humanem RANK Ligand**
- **Hohe Spezifität für RANK Ligand**
  - Keine Bindung an TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , TRAIL, oder CD40L
- **Keine neutralisierenden Antikörper in klinischen Studien bisher nachweisbar**
- **Effekt auf die Knochenresorption ist reversibel**

Modell von Denosumab



TNF = tumor necrosis factor; TRAIL = TNF $\alpha$ -related apoptosis-inducing Ligand.



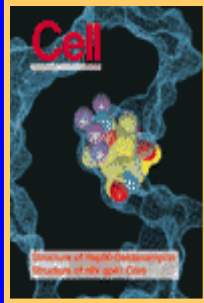
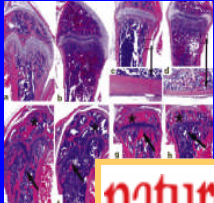

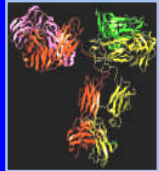

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.

Data on file, Amgen.

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

McClung MR, et al. *New Engl J Med.* 2006;354:821-31.

# Entwicklung des Antikörpers innerhalb von 10 Jahren seit Entdeckung von RANKL/OPG

1995	1996	1997	1998	2001	2004	2006	2007	2008/9
 <p>OPG is disclosed in patent filings as an important regulator of bone density</p> 		<p><b>Identification and cloning of RANK/RANKL and OPG</b> published in <i>Nature</i> and <i>Cell</i><sup>1,2</sup></p>	<p>A molecule that binds to OPG was identified and referred to as OPGL; found to be identical to <b>RANKL</b>; OPG recognized as a decoy receptor<sup>3,4</sup></p>  	<p>Mid – 2001 <b>First in human</b> dose study for denosumab</p>  	<p>First single-dose study of denosumab in post-menopausal women published in <i>J Bone Miner Res</i><sup>10</sup></p> <p><b>Phase 3 trials</b> with denosumab in oncology patients and post-menopausal women initiated<sup>11</sup></p>	<p>Phase 1 trial of denosumab in BrCa or MM patients with bone mets published in <i>Clin Cancer Res</i><sup>13</sup></p> <p>Phase 2 trial in post-menopausal women with low BMD published in <i>NEJM</i><sup>12</sup></p>	<p>Phase 2 trial in BrCa patients with bone mets published in <i>JCO</i><sup>14</sup></p> <p>Phase 3 HALT-BC and PMO Prevention (132) Studies Complete</p> <p>Phase 2 RA Study presented and published</p>	<p>Phase 3 HALT-PC study will be completed</p> <p>Phase 2 MM study will be completed</p> <p><b>Phase 3 PMO Fracture (216) study</b> will be completed</p> <p><b>Phase 3 oncology studies (BrCa, ST)</b> will be completed</p>
<p><sup>1</sup> Anderson DM, <i>et al.</i> <i>Nature</i> 1997; 390:175-179.</p> <p><sup>2</sup> Simonet WS, <i>et al.</i> <i>Cell</i> 1997; 89:309-319.</p> <p><sup>3</sup> Lacey DL, <i>et al.</i> <i>Cell</i> 1998; 93:165-176.</p> <p><sup>4</sup> Yasuda H, <i>et al.</i> <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1998; 95:3597-3602.</p> <p><sup>5</sup> Kong Y, <i>et al.</i> <i>Nature</i> 1999; 397:315-323.</p> <p><sup>6</sup> Kong Y, <i>et al.</i> <i>Nature</i> 1999; 402:304-309.</p> <p><sup>7</sup> Burgess TL, <i>et al.</i> <i>J Cell Biol</i> 1999; 145:527-538.</p> <p><sup>8</sup> Capparelli C, <i>et al.</i> <i>Cancer Res</i> 2000; 60:783-787.</p> <p><sup>9</sup> Bekker PJ, <i>et al.</i> <i>J Bone Miner Res</i> 2001; 348-360.</p>			<p><sup>10</sup> Bekker PJ, <i>et al.</i> <i>J Bone Miner Res</i> 2004; 19:1059-66.</p> <p><sup>11</sup> <a href="http://www.Amgen.com">www.Amgen.com</a></p> <p><sup>12</sup> McClung MR, <i>et al.</i> <i>New Engl J Med</i> 2006; 354:821-31.</p> <p><sup>13</sup> Body JJ, <i>et al.</i> <i>Clin Can Res.</i> 2006; 12:1221-1228.</p> <p><sup>14</sup> Lipton A, <i>et al.</i> <i>JCO.</i> 2007; 25:4431-4437.</p>			<p>RANK = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa <math>\beta</math></p> <p>RANKL = Receptor Activator of NF- <math>\kappa</math>B Ligand</p> <p>OPG = Osteoprotegerin</p> <p>OPGL = OPG Ligand (OPG-binding molecule)</p>		

# **RANK und RANK Ligand im Tierexperiment (Mice Knock Out Model)**



**Normal**



**Absence of  
RANK Ligand<sup>1</sup>**



**OPG knock-out  
8 weeks of age<sup>2</sup>**

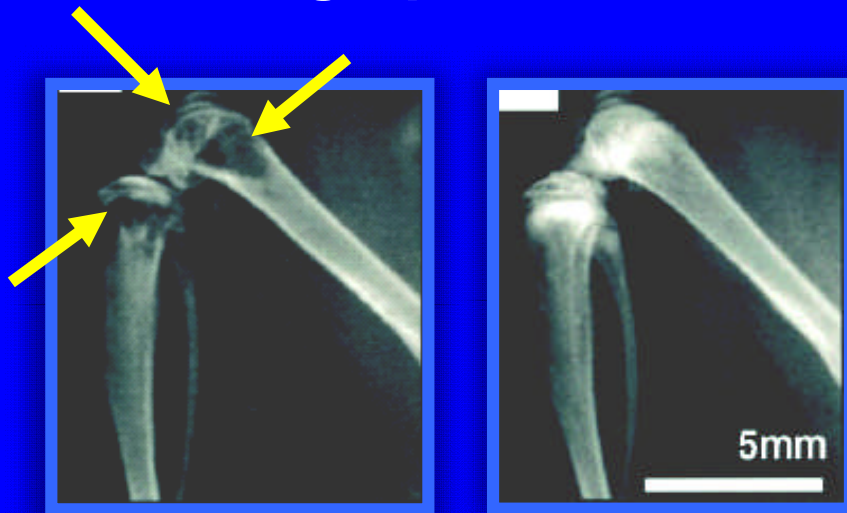
1. Kong YY et al. Nature 1999;402:304–309

2. Li J et al. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1566–1571

# Inhibition von RANK Ligand hemmt die Tumor-induzierte Osteolyse im Mammakarzinom-Modell

MDA-231 intracardiac mouse model

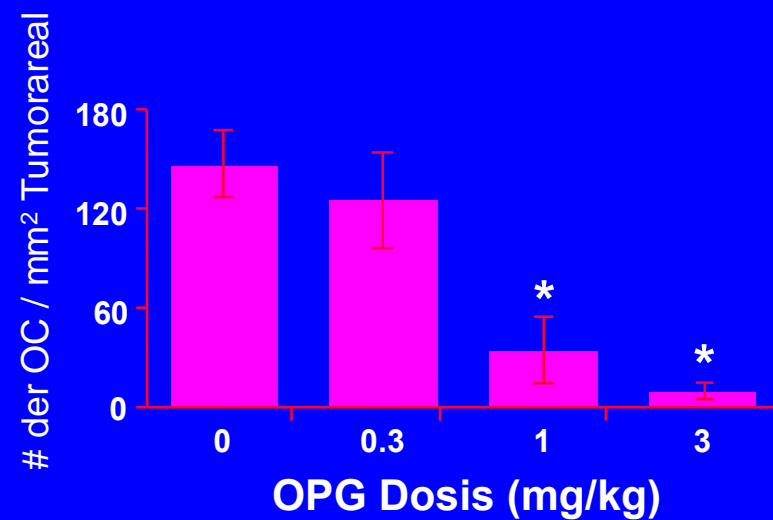
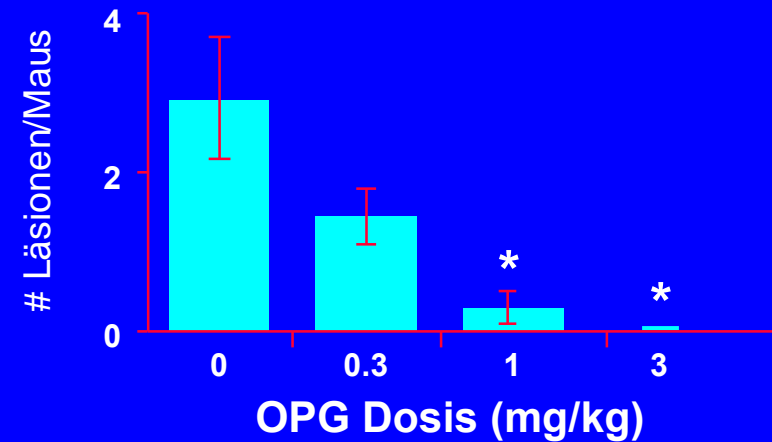
## Radiographische Läsionen



Kontrolle

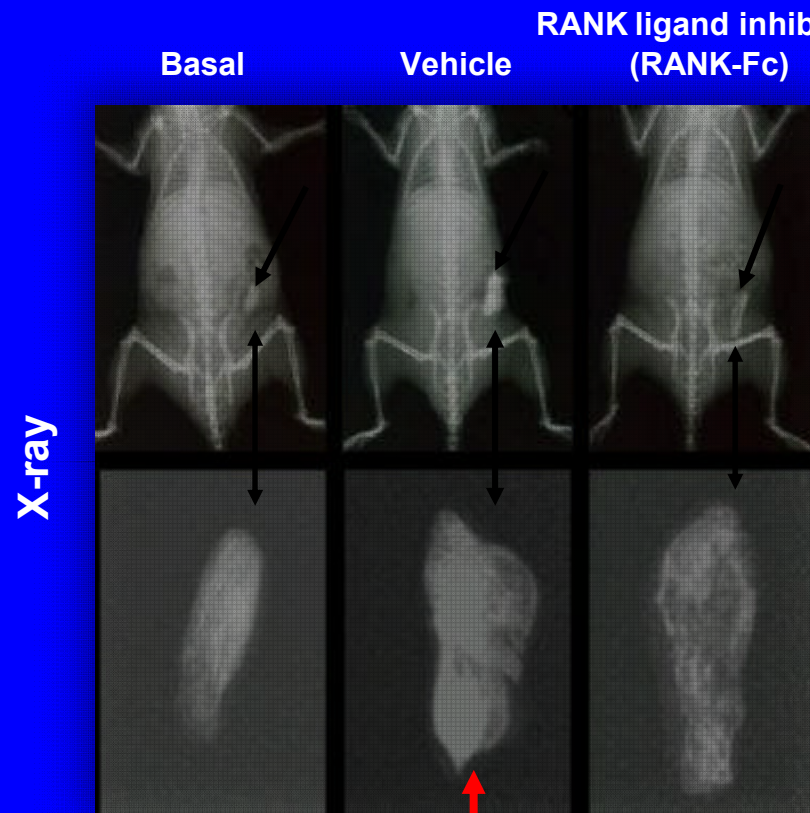
RANK Ligand Inhibition

\*Signifikanter Unterschied zu 0 mg/kg OPG

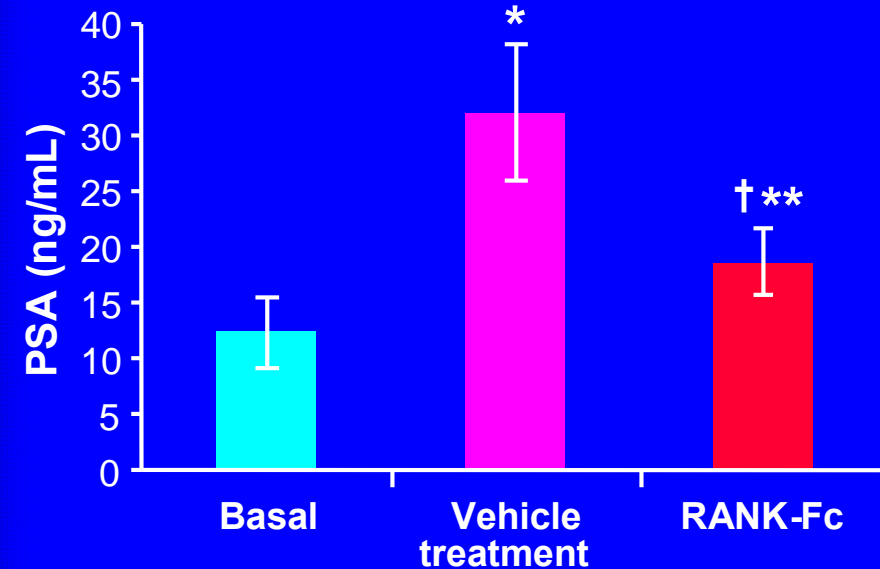


# Inhibition von RANK Ligand auf Prostatakarzinom-induzierte osteoblastische Knochenläsionen in der Maus

Prostate Cancer LuCaP 35 HU / SCID Modell, Rx Initiated at 6 Weeks<sup>1</sup>



Serum PSA als Surrogatmarker

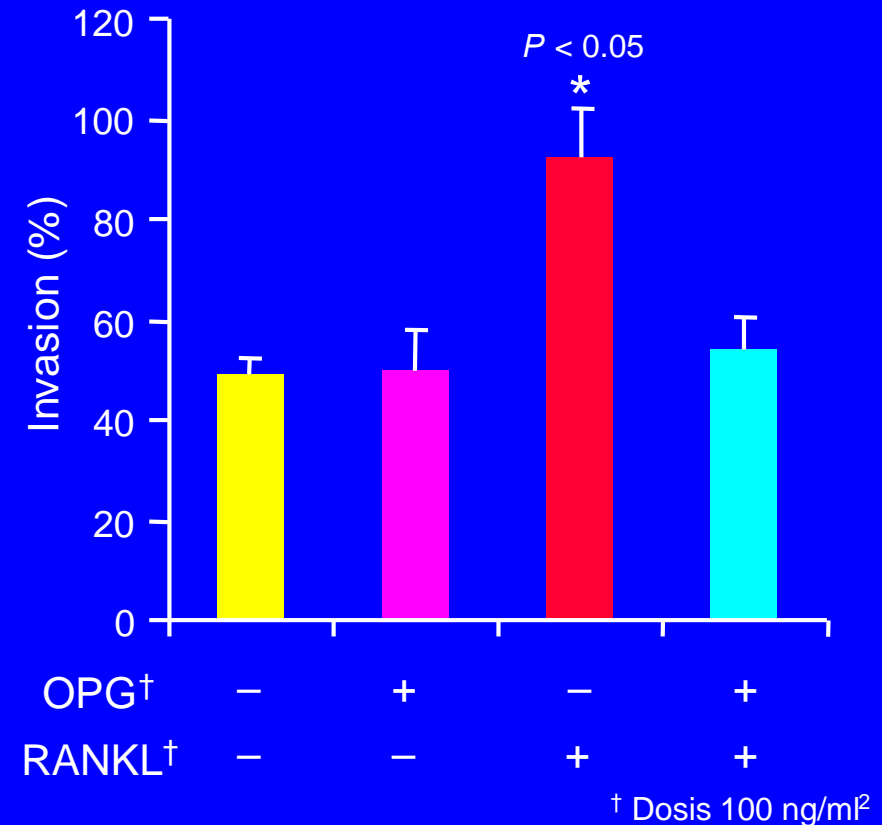
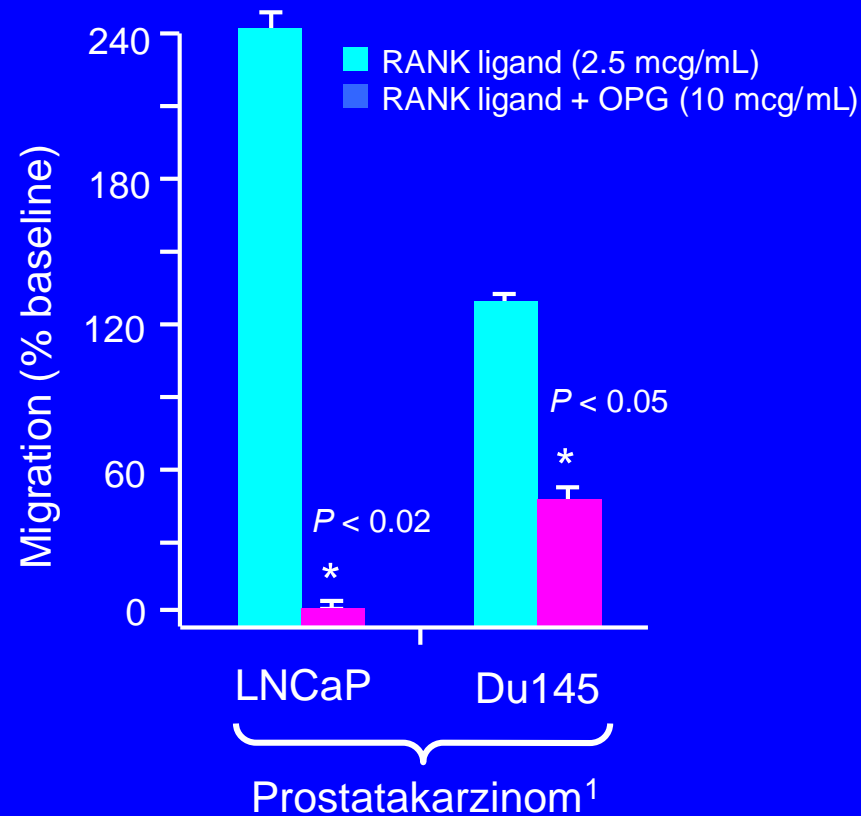


\* $P < 0.001$  as compared with basal group

† $P < 0.01$  as compared with basal group

\*\* $P < 0.01$  as compared with vehicle treated group

# Effekt der RANKL Inhibition auf die Migration/Invasion maligner Prostatakarzinom-Zellen mit RANK-Expression



\*ANOVA mit Tukey's post test

<sup>1</sup> adapted from Jones DH, *et al.* Nature 2006; 440:692-696.

<sup>2</sup> Armstrong AP, *et al.* Cancer Res 2007; In Review.

# Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen

## Phase 2-Studie: Bisphosphonat-naiv

### Studiendesign

- 40 Pat/Gruppe (n = 240)
- verblindet
- Keine Vorbehandlung mit BP's
- ECOG = 0,1,2

Screening/  
Randomisierung

Denosumab  
30 mg s.c. q4w

Denosumab  
120 mg s.c. q4w

Denosumab  
180 mg s.c. q4w

Denosumab  
60 mg s.c. q12w

Denosumab  
180 mg s.c. q12w

Bisphosphonat  
i.v. q4w

25 Wochen Behandlung

Follow-up nach  
33, 45, 57 Wochen

### Primärer Endpunkt

- % Veränderung uNTx (Woche 13)

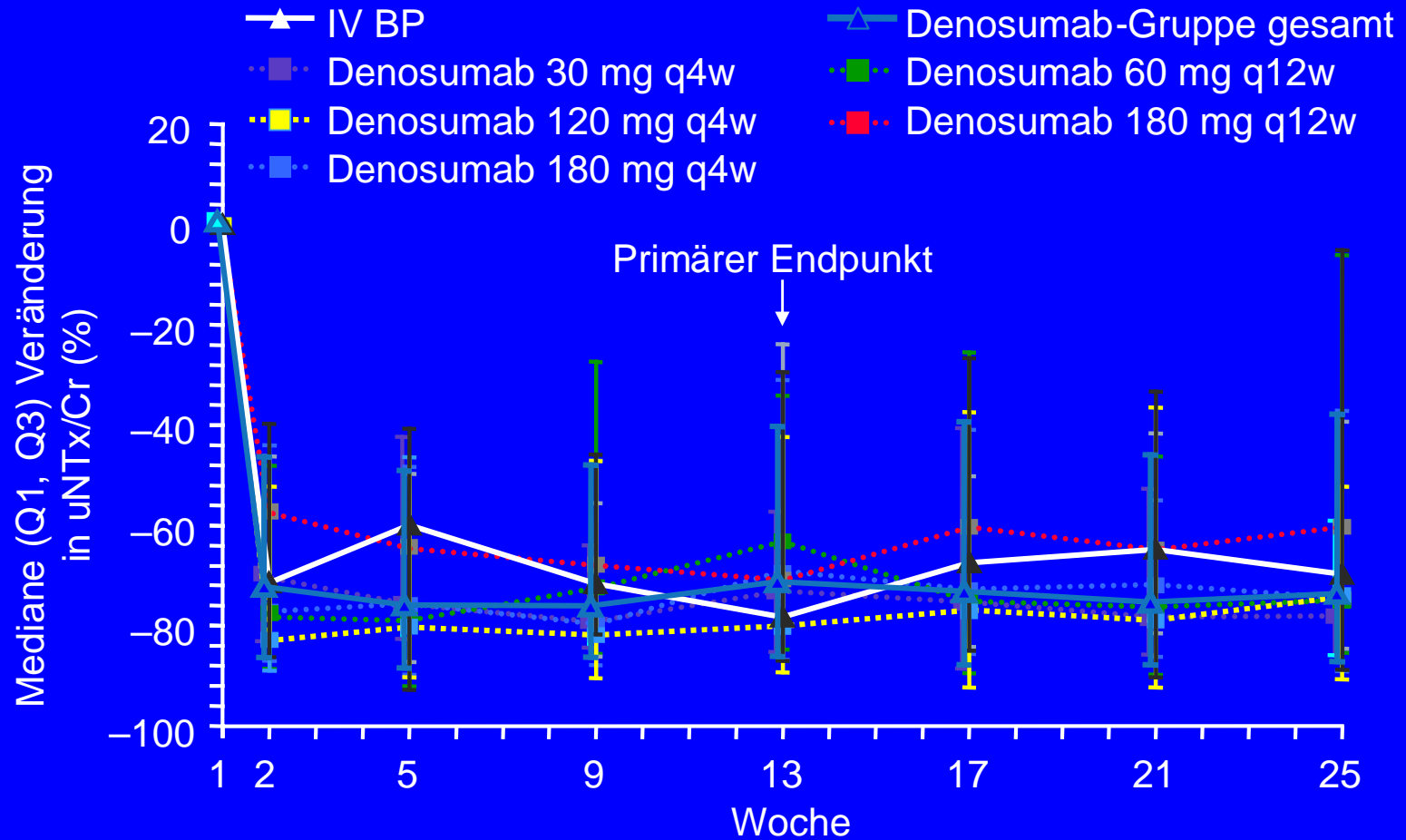
### Sekundäre Endpunkte

- % Veränderung uNTx (Woche 25)
- Anteil Pat. mit >65% Reduktion in uNTx
- Skelettale Ereignisse

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Lipton A, *et al.* J Clin Oncol 2007; 25:4431-4437.

# Ergebnisse: Veränderung in uNTx zur Baseline

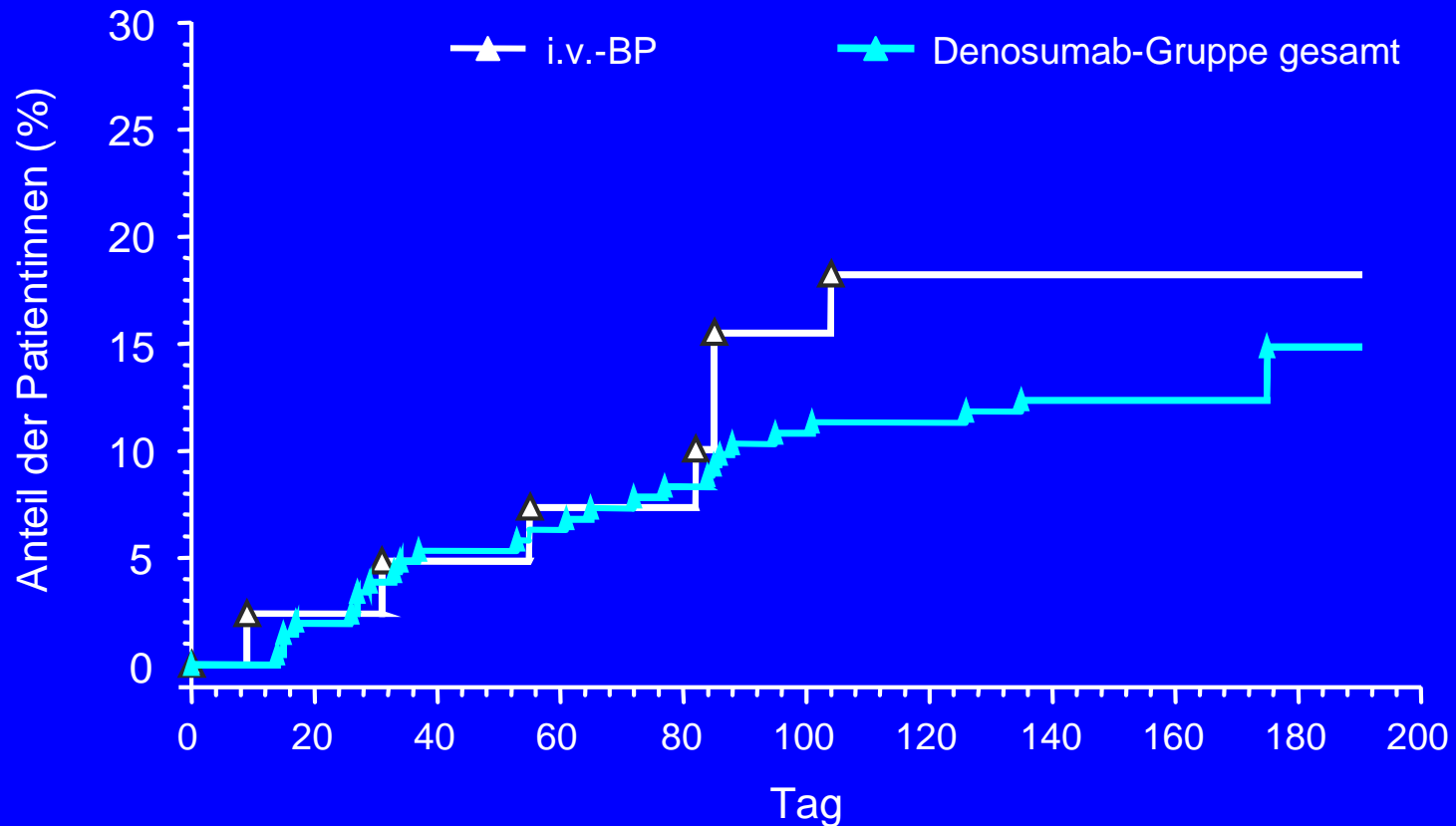


uNTx/Cr = Urine N-telopeptide corrected for urine creatinine level.

Lipton A, *et al.* J Clin Oncol 2007; 25:4431-4437.



# Ergebnisse: Zeit bis zum 1. SRE (Sekundärer Endpunkt)



# **Ergebnisse:**

## **Nebenwirkungsprofil – Klinische Parameter**

- **In den Denosumab-Gruppen**
  - Keine Akutphasereaktionen
  - Reaktionen an der Injektionsstelle: 0-2%
  - Keine dosisabhängige Zunahme der AE-Inzidenz
- **Keine SAE's oder fatale AEs im Zusammenhang mit Denosumab oder IV-BP's**
- **Kein Nachweis neutralisierender Antikörper gegen Denosumab**
- **AEs waren konsistent mit denen von Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung unter systemischer Therapie**

# Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen

## Phase 2 nach Bisphosphonat-Therapie

- Multizentrische, randomisierte Phase 2-Studie (BC, PC, Myelom)
- uNTX >50 nmolBCE/mmol Kreatinin trotz BP's

**Screening/  
Randomisierung**

n = 38 Denosumab 180 mg s.c. q4w

n = 36 Denosumab 180 mg s.c. q12w

n = 37 kontinuierlich i.v.-BP q4w

**Follow-up**



25 Wochen Behandlung  
(+ Calcium und Vitamin D täglich)

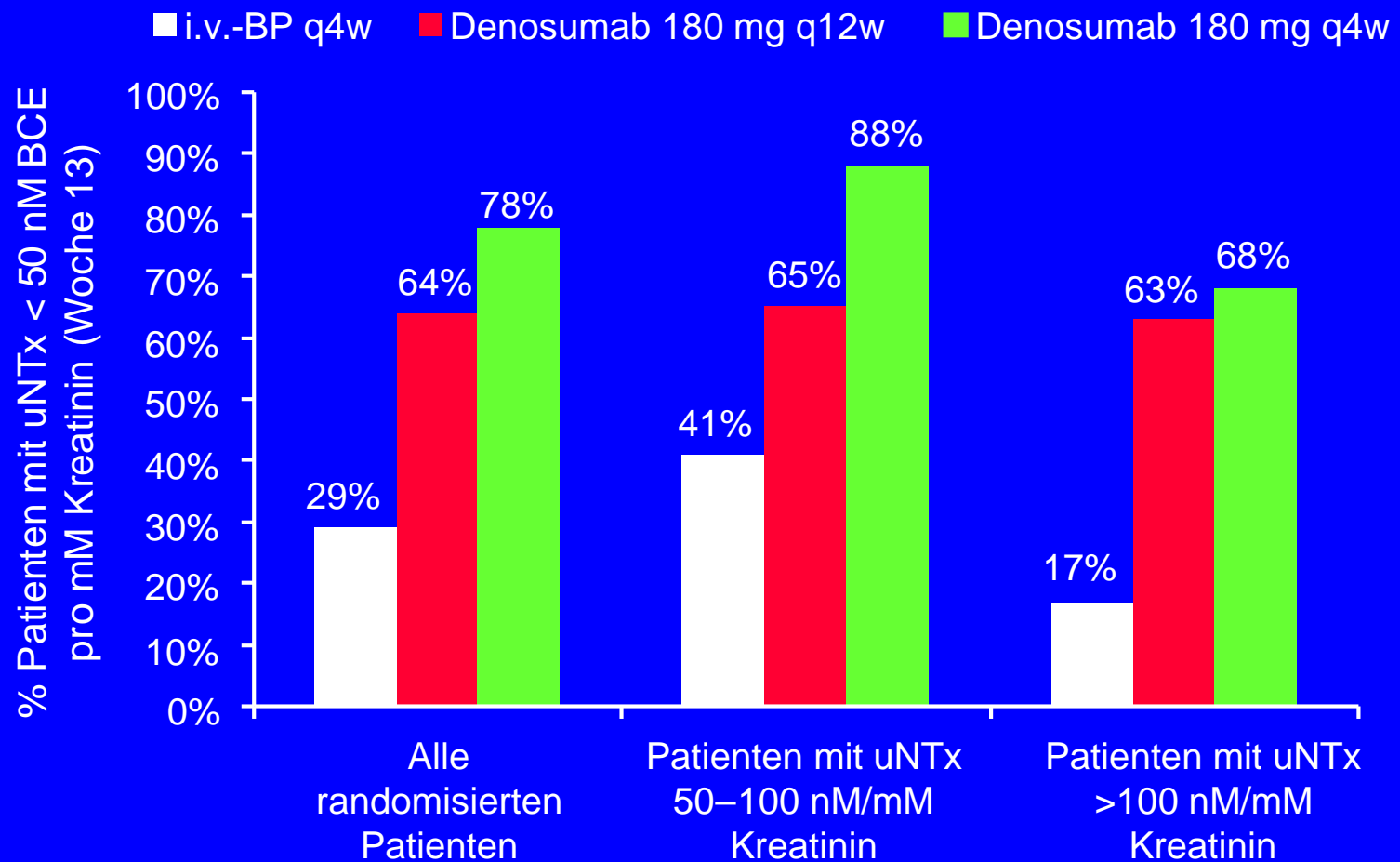
→ 32 Wochen

BCE = bone collagen equivalents

Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al *J Clinl Oncol* 2009; Early Release February 23, 2009

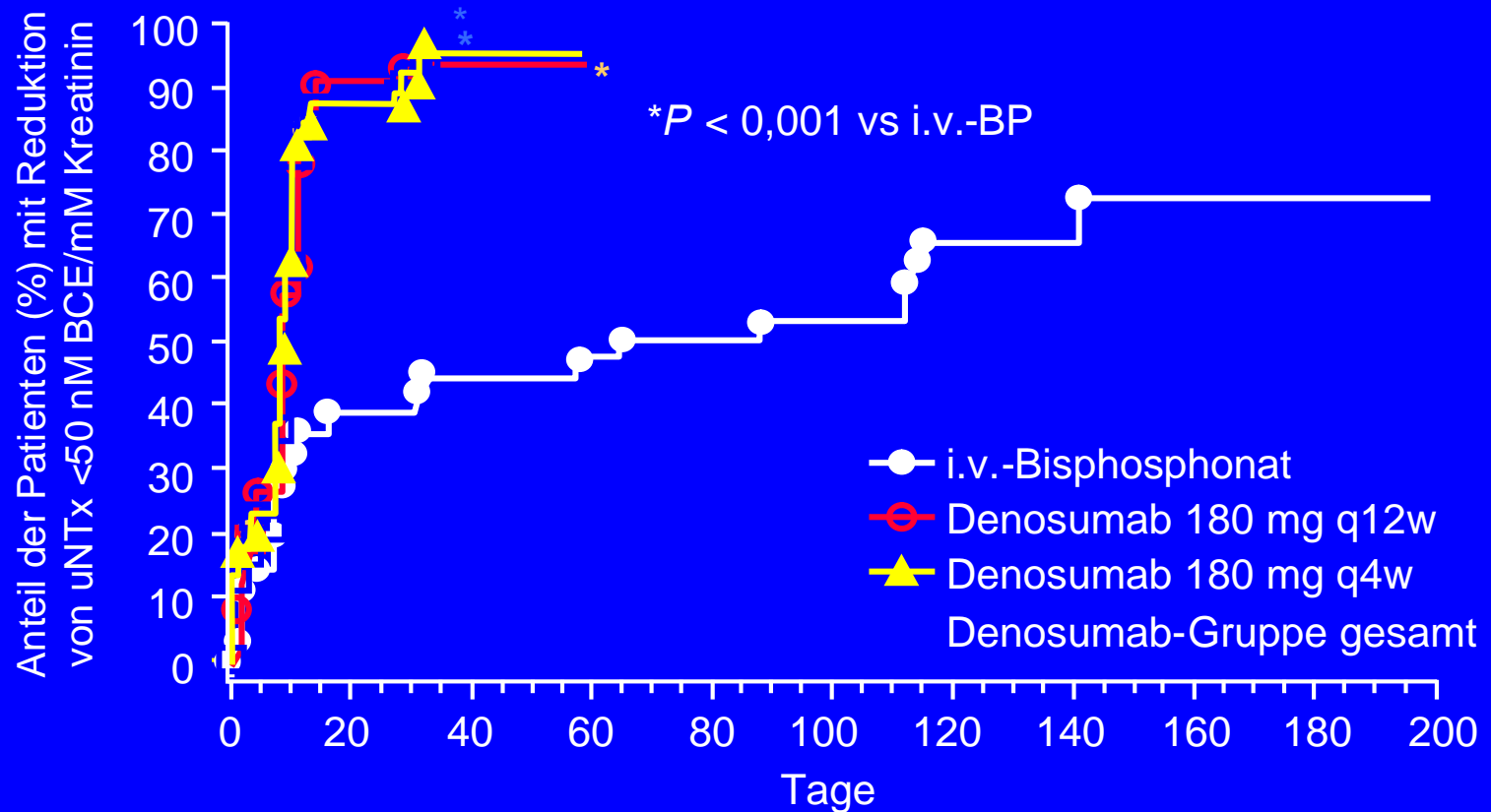
# Ergebnisse:

## Anteil der Patienten mit uNTx < 50 nM

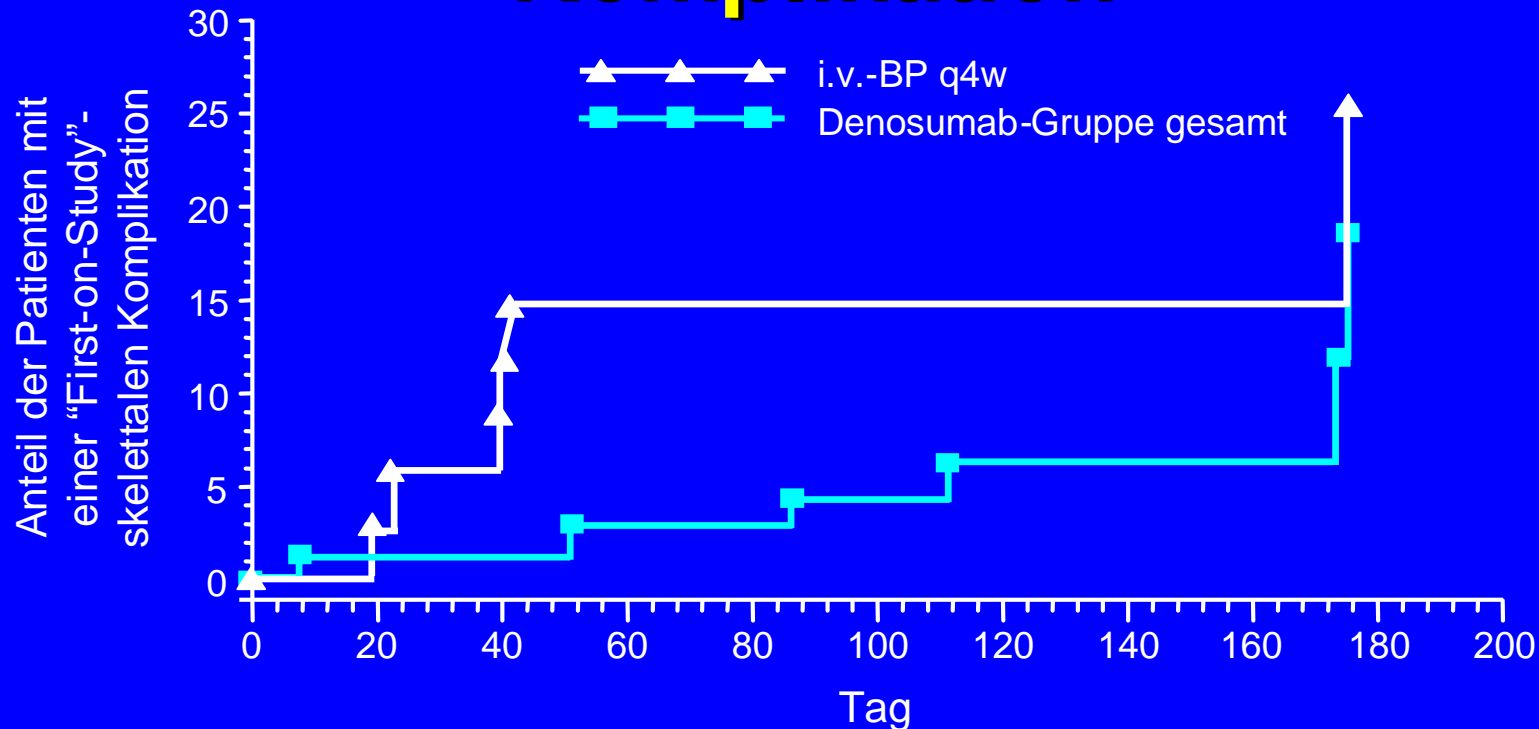


# Ergebnisse: Zeit bis uNTx < 50 nM

Denosumab = 9 Tage, i.v.-BP = 65 Tage



# Ergebnisse: Zeit bis zur 1. skeletalen Komplikation



	i.v.-BP q4w (N = 35)	Denosumab 180 mg q12w (N = 35)	Denosumab 180 mg q4w (N = 38)	Denosumab gesamt (N = 73)
Patienten mit SREs	6 (17%)	4 (11%)	2 (5%)	6 (8%)
Odds ratio (95% CI)	N/A	0,36 (0,08; 1,76)	0,26 (0,05; 1,44)	0,31 (0,08; 1,18)