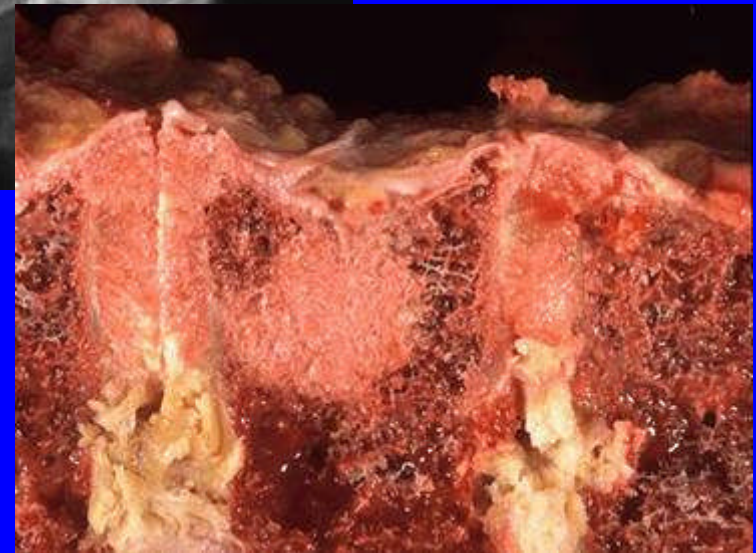
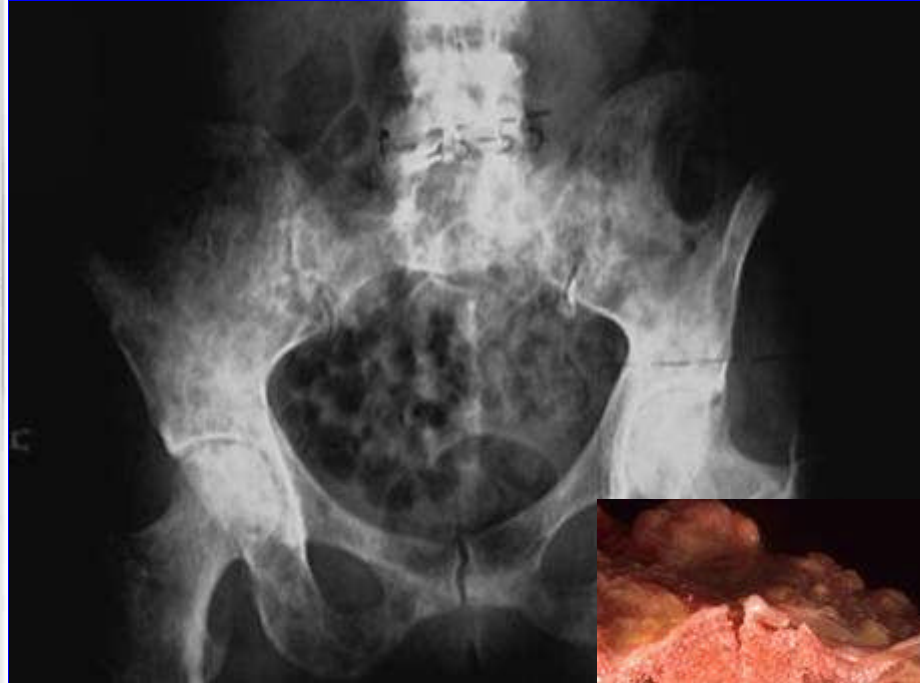
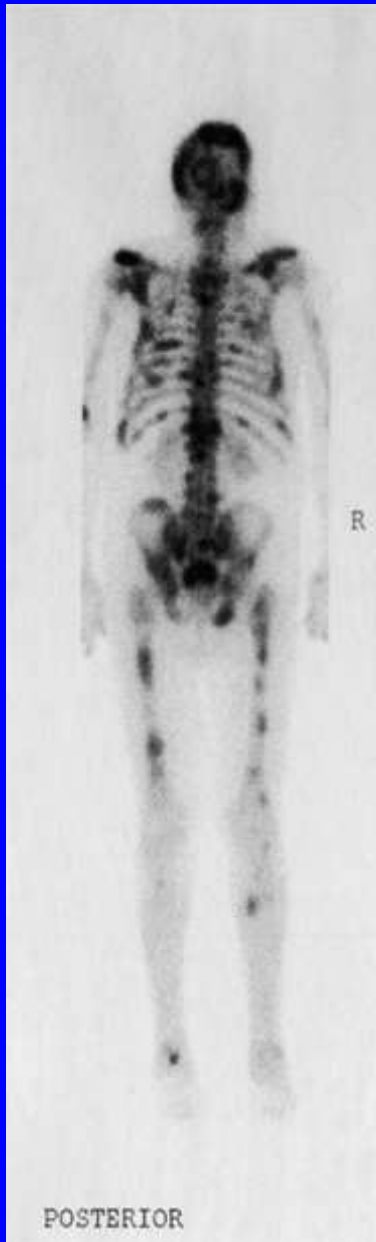


Aktuelle Daten zur RANK-Ligand-Inhibition in der Therapie solider Tumoren

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

Knochen- Metastasen



Knochenschmerz ist das Leitsymptom bei Knochenmetastasen

- **Inzidenz von Knochenmetastasen**

- Mammakarzinom 65–75%
- Prostatakarzinom 65–75%
- Multiples Myelom 70–95%
- Bronchialkarzinom 30–40%¹

- **Typische Komplikationen**

- **Knochenschmerz** ~50–90%
- pathologische Frakturen 10–40%
- Hyperkalzämie <10%²

¹Coleman RE. Cancer 1997;80:1588–94

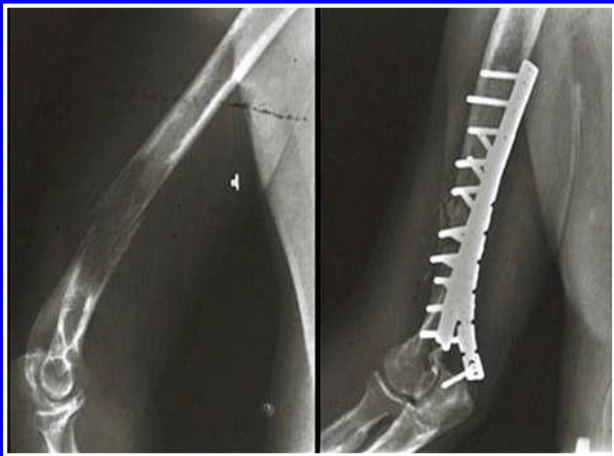
²Diel I. Semin Oncol 2001;28:75–80

Was ist die optimale Behandlung von Knochenmetastasen?

- **Oberstes Behandlungsprinzip ist Kenntnis und Einsatz aller therapeutischer Möglichkeiten (multimodality)**
- **NSARs bei geringen Schmerzen (Entzündung?)**
- **Opioide und Opiate bei starken Schmerzen**
- **Radionuklide (Sr-89, Sm-153, Rh)**
- **Radiotherapie als Standard auch bei asymptomatischen Läsionen (tumortoxisch, Rekalzifizierung)**
- **Operationen bei lokaler Begrenzung und Frakturgefahr**
- **Antiosteolytische Therapie**

Skelettale Komplikationen (SREs)

Surgery to bone¹



Pathologic fracture²



Spinal cord compression³



Radiotherapy to bone for pain⁴



1. Available at: http://www.hopkins-arthritis.org/rheumrounds/metastatic_bone_disease_rheumrounds2.html. Accessed 8/2007 Provided by John Hopkins Arthritis Center at John Hopkins University

2. Wheelless' Textbook of Orthopaedics. www.wheelsonline.com © 2007 Data Trace Publishing Company. All rights reserved

3. Higdon et al. Am Fam Physician 2006;74:1873-80 Permission obtained

4. This image is licensed under the GNU Free Documentation License

Solide Tumoren & Multiples Myelom

Einschlusskriterien

- Pats. mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen (excl. Mamma- und Prostatakarzinom) oder multiplem Myelom

Ausschlusskriterien

- Aktuelle oder vorherige intravenöse Bisphosphonat-Therapie

N = 886 Denosumab 120 mg sc/4w

Alle Patienten erhielten Calcium und Vitamin D

N = 890 Zoledronic Acid 4 mg iv/4w

Design: Multizentrisch, klinisch-kontrolliert, randomisiert, doppel-blind

- | | |
|-------------|---|
| 1° Endpunkt | ● Zeit bis zum ersten skeletalen Ereignis (SRE) (non-inferiority) |
| 2° Endpunkt | ● Zeit bis zum ersten SRE (superiority) |
| | ● Zeit bis zum 1. und nachfolgenden SRE (multiple-event-analyse) |

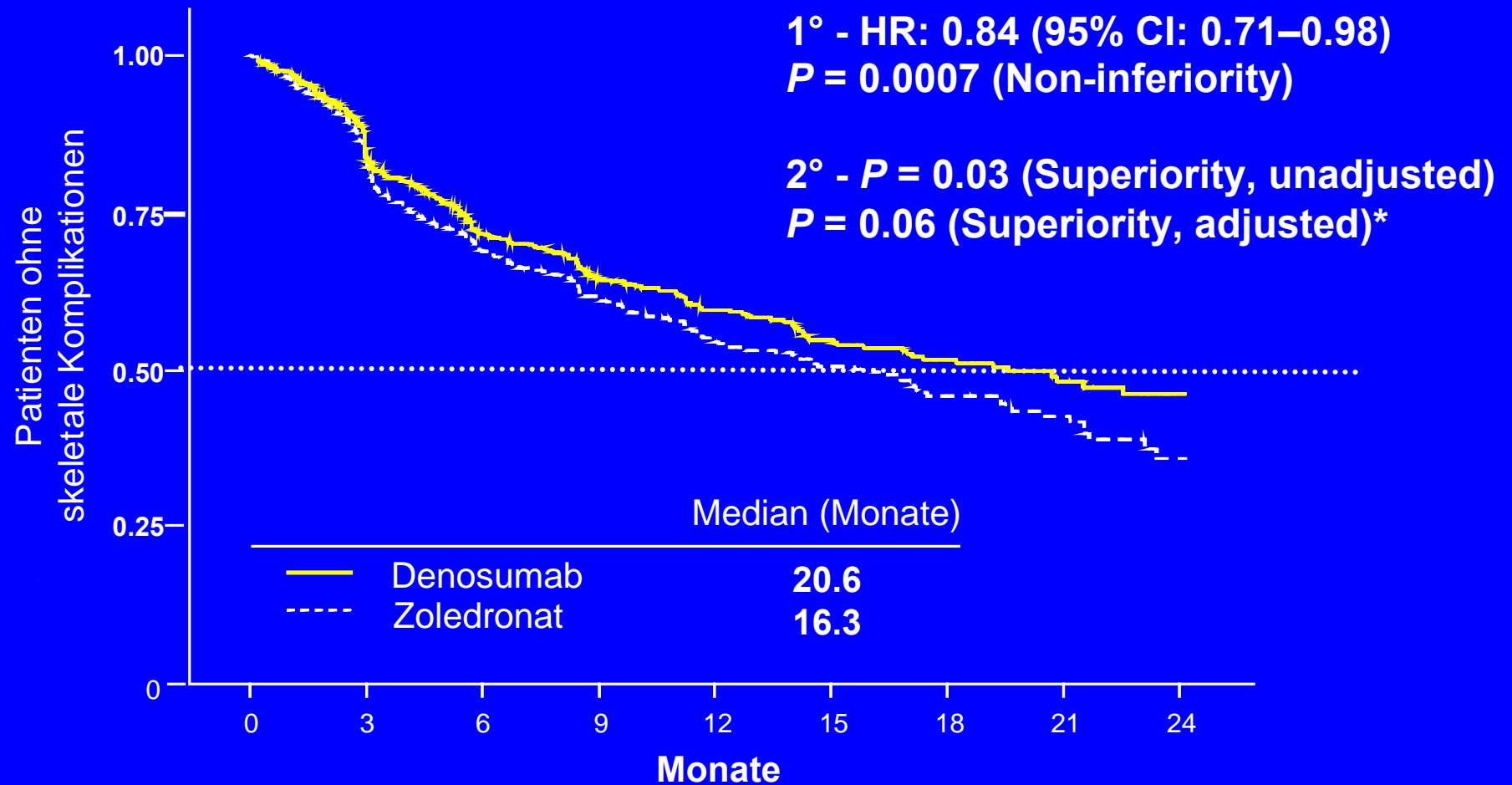
Solide Tumoren & Multiples Myelom

Patientencharakteristika

Merkmal	Zoledronat (N = 890)	Denosumab (N = 886)
männlich	552 (62)	588 (66)
Alter (Jahre)	61	60
Primäre Tumorerkrankung		
NSCLC	345 (39)	343 (39)
Multiples Myelom	93 (10)	86 (10)
Andere	452 (51)	457 (52)
ECOG Performance status 0 or 1	728 (82)	748 (84)
Zeit Diagnose 1. Knochenmetastase bis zur Randomisierung (Monate)	2	2
Vorherige SRE	446 (50)	440 (50)
Patienten mit viszeralen Metastasen	448 (50)	474 (53)

Solide Tumoren & Multiples Myelom

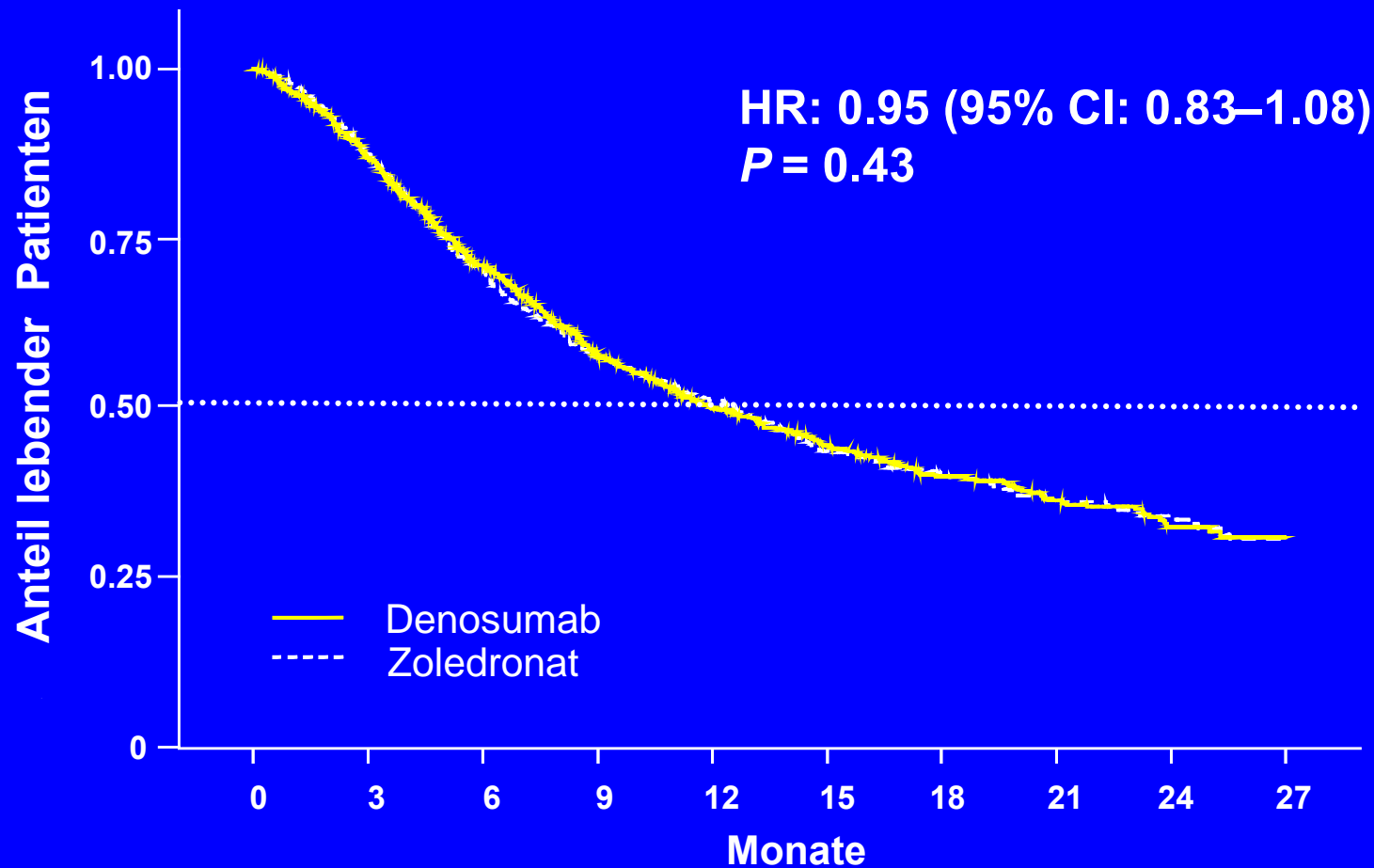
Zeit bis zum ersten SRE



Zoledronat	890	578	376	261	194	126	86	47
Denosumab	886	582	387	266	202	134	96	55

Solide Tumoren & Multiples Myelom

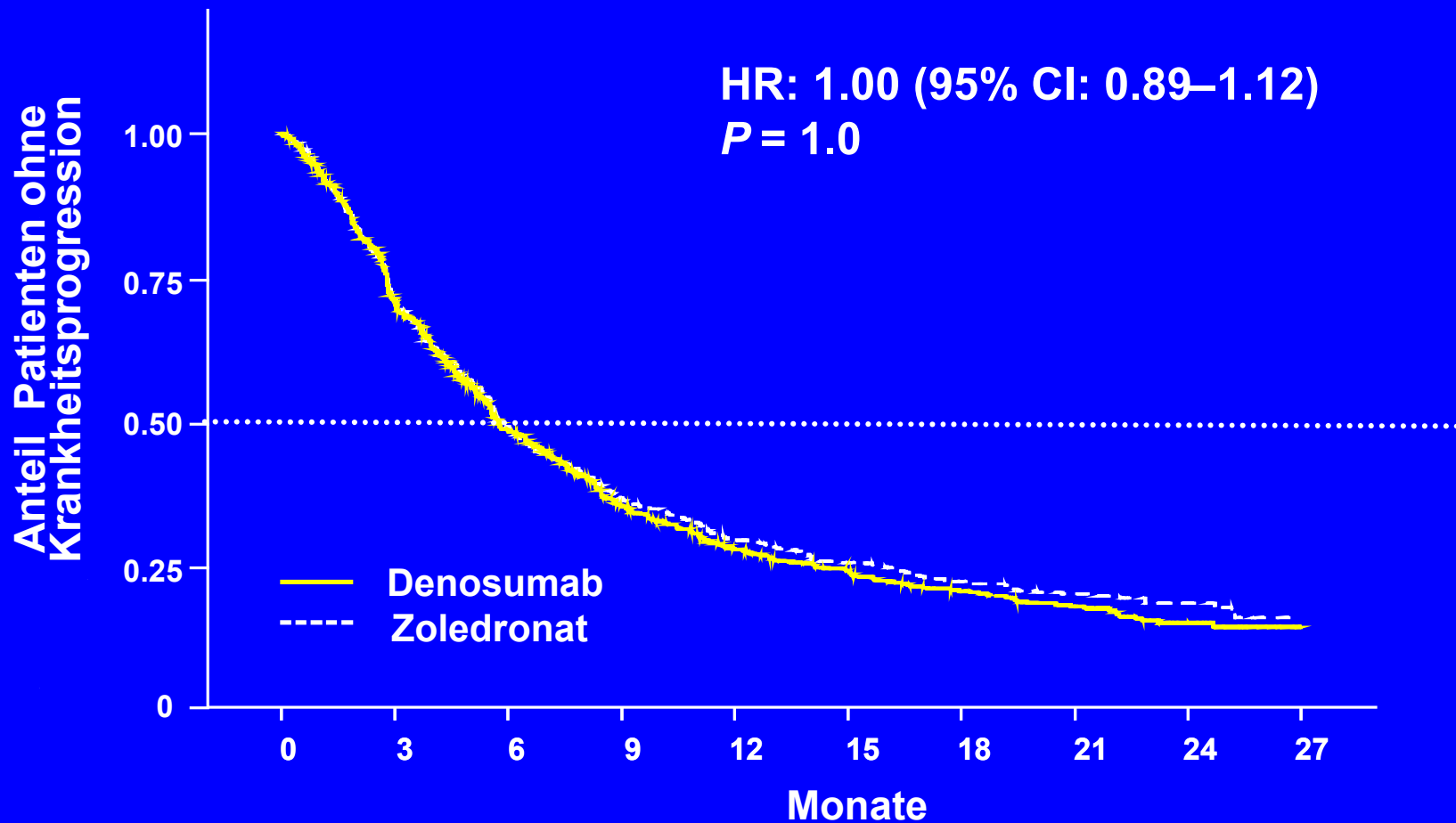
Gesamtüberleben



Zoledronat	890	727	540	410	343	232	176	118	64
Denosumab	886	726	557	420	340	247	181	127	66

Solide Tumoren & Multiples Myelom

Progression der Erkrankung

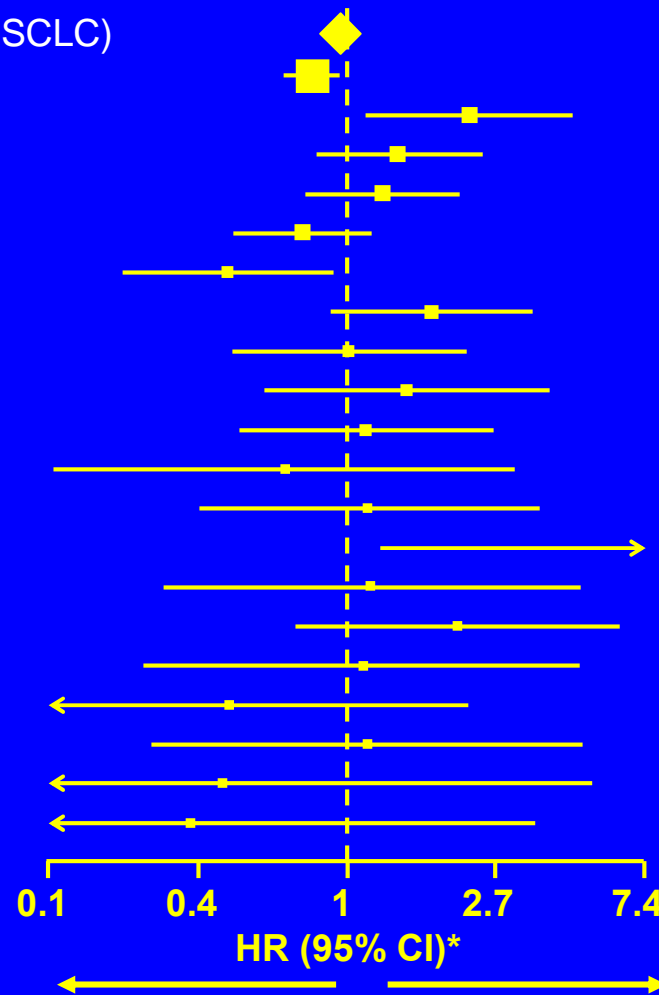


Zoledronat	890	565	356	248	189	136	98	66	34
Denosumab	886	563	352	235	173	127	96	60	26

Post-Hoc Analyse: Gesamtüberleben

Tumorentität

- All
- Non-small cell lung cancer (NSCLC)
- Multiple myeloma
- Renal
- Colon/rectal
- Small cell lung (SCLC)
- Bladder
- Unknown primary
- Head and neck
- Cervix
- Gastric
- Non-Hodgkin lymphoma
- Soft tissue sarcoma
- Endometrial
- Other
- Esophageal
- Neuroendocrine/carcinoid
- Melanoma
- Ovarian
- Thyroid
- Pancreatic



D-Mab

- 479/886
- 212/350
- 23/87
- 28/70
- 31/55
- 44/61
- 14/28
- 26/31
- 15/24
- 9/18
- 13/19
- 4/17
- 9/18
- 10/16
- 6/14
- 9/10
- 5/14
- 6/12
- 5/12
- 1/7
- 1/3

Zoledronat

- 474/890
- 238/352
- 13/93
- 24/85
- 33/64
- 37/48
- 26/35
- 15/27
- 12/19
- 11/25
- 10/16
- 4/15
- 6/13
- 2/11
- 3/11
- 9/15
- 4/10
- 8/11
- 3/7
- 2/6
- 5/8

Vorteil für Denosumab

Vorteil für Zoledronat

Solide Tumoren & Multiples Myelom

Adverse Events

AE, n (%)	Zoledronat (N = 878)	Denosumab (N = 878)
Infektionen	349 (39.7)	358 (40.8)
Schwerwiegende Infektionen	118 (13.4)	128 (14.6)
Akut-Phase Reaktionen (innerhalb der ersten 3 Tage)	127 (14.5)	61 (6.9)
Potentielle renale Toxizität AEs*	96 (10.9)	73 (8.3)
Nierenversagen	25 (2.8)	20 (2.3)
Akutes Nierenversagen	16 (1.8)	11 (1.3)
Kumulative Inzidenz der ONJ†	11 (1.3)	10 (1.1)
Neoplasien	3 (0.3)	5 (0.6)

* Definiert als: erhöhtes Serum-Kreatinin, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Anurie, Oligurie, Azotämie, Hypercreatinämie, reduzierte renale Kreatinin-Clearance, chronisches Nierenversagen, abnormes Serum-Kreatinin

† $P = 1.0$
Keine neutralisierenden Antikörper nachweisbar

Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Einschlusskriterien

- P. mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und bestätigten Knochenmetastasen

Ausschlusskriterien

- Aktuelle oder vorherige Bisphosphonattherapie

N = 1026 Denosumab 120 mg/ 4w

Alle Patienten erhielten Calcium und Vitamin D

N = 1020 Zoledronic acid 4 mg iv/ 4w

Design: Multizentrisch, klinisch-kontrolliert, randomisiert, doppel-blind

1° Endpunkt ● Zeit bis zum 1. Skeletal-related-event (SRE) (non-inferiority)

2° Endpunkt ● Zeit bis zum 1. SRE (Superiority)

● Zeit bis zum 1. und weiteren SRE (multiple-event-analyse)

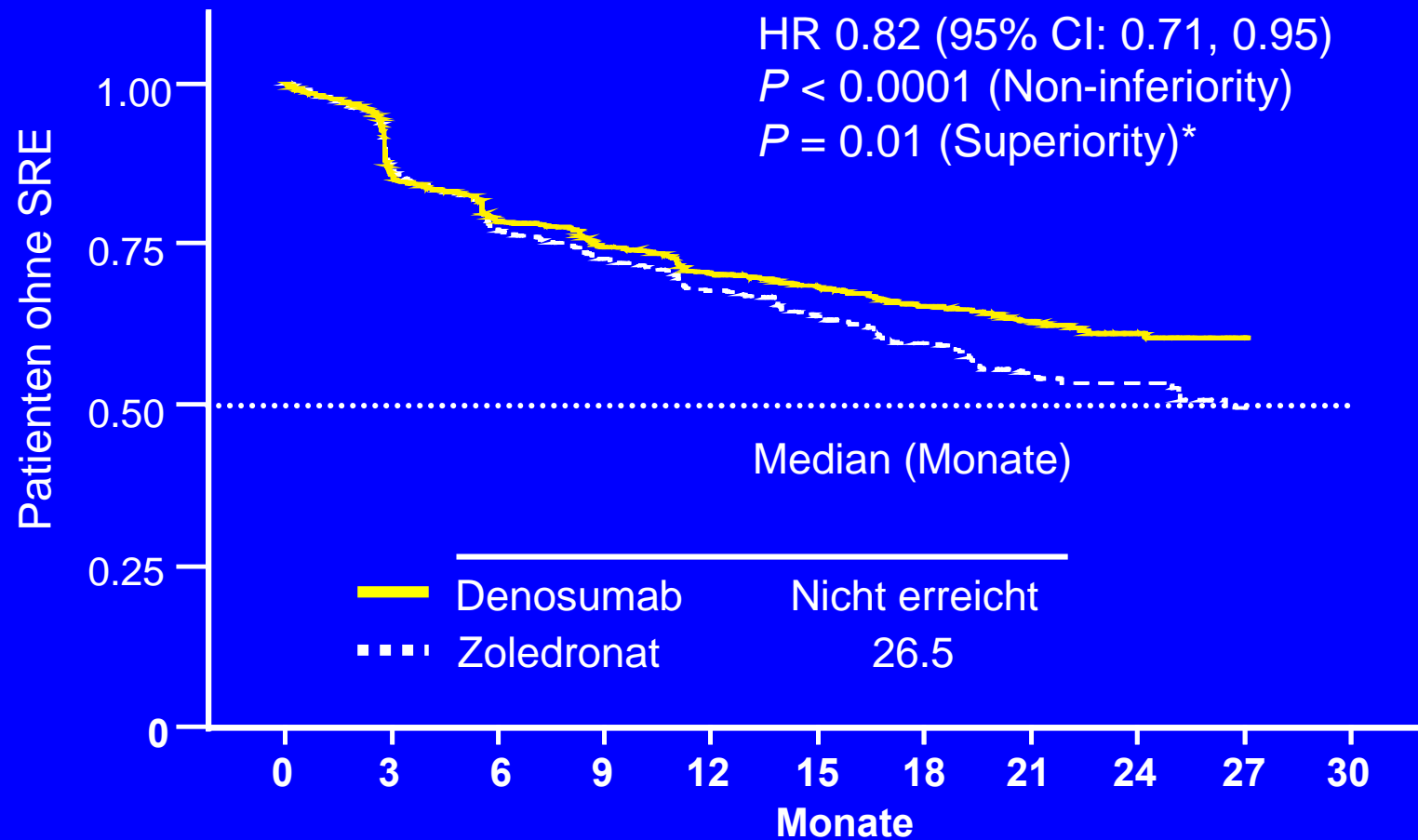
Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Patientencharakteristika

Merkmale	Zoledronat (N = 1020)	Denosumab (N = 1026)
weiblich	1011 (99)	1018 (99)
Alter (Jahre)	56	57
ECOG status 0 oder 1	932 (91)	955 (93)
Positiver Hormonrezeptorstatus	726 (71)	740 (72)
Zeit Diagnose 1. Knochenmetastase bis zur Randomisierung (Monate)	2	2
Vorherige SRE	373 (37)	378 (37)
Patientinnen mit viszeralen Metastasen	525 (51)	552 (54)

Denusomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Zeitraum bis zur ersten skeletalen Komplikation



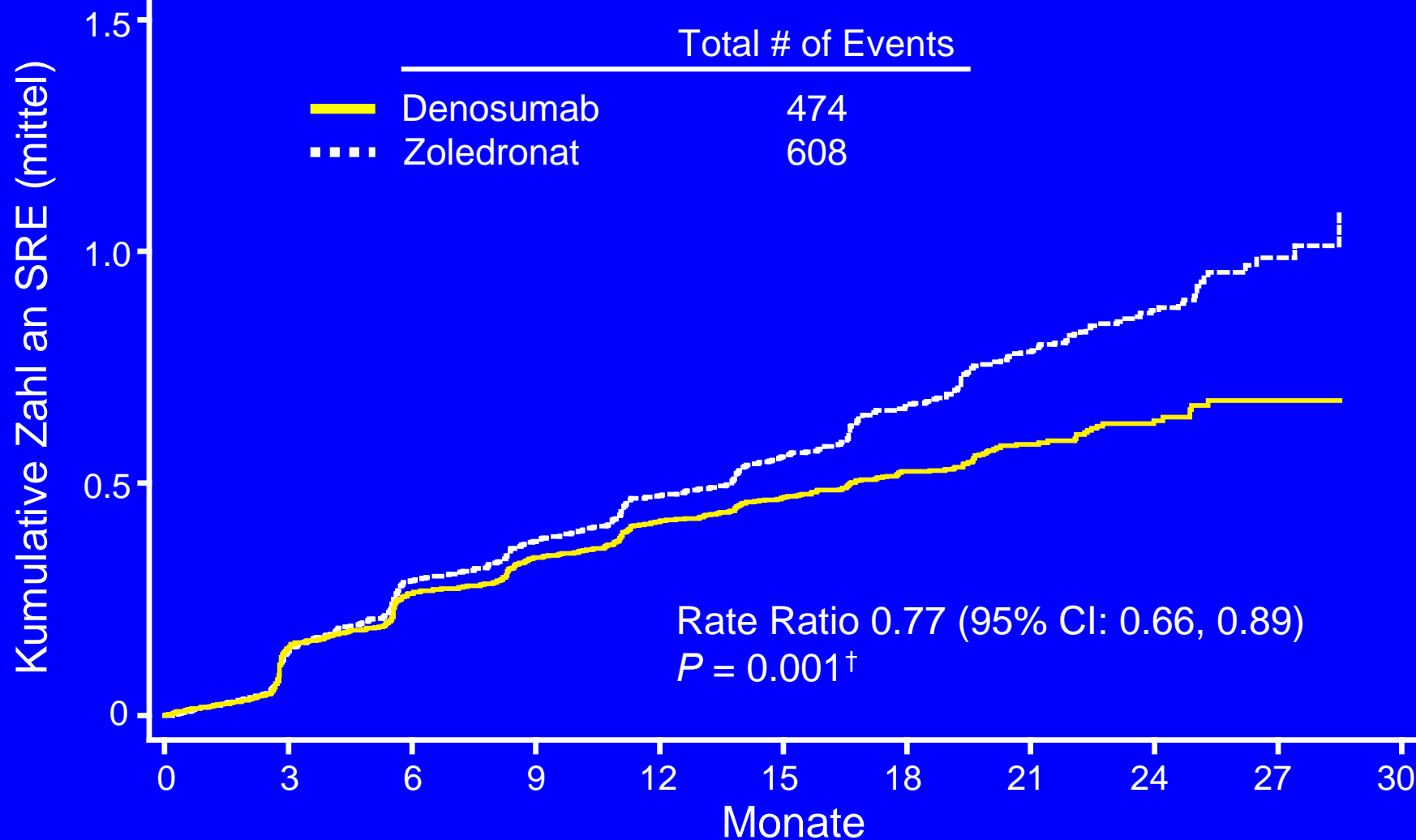
Zoledronat	1020	829	676	584	498	427	296	191	94	29
Denosumab	1026	839	697	602	514	437	306	189	99	26

Stopeck et al ECCO/ESMO 2009, abstract 2LBA

* Adjusted for multiplicity

Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

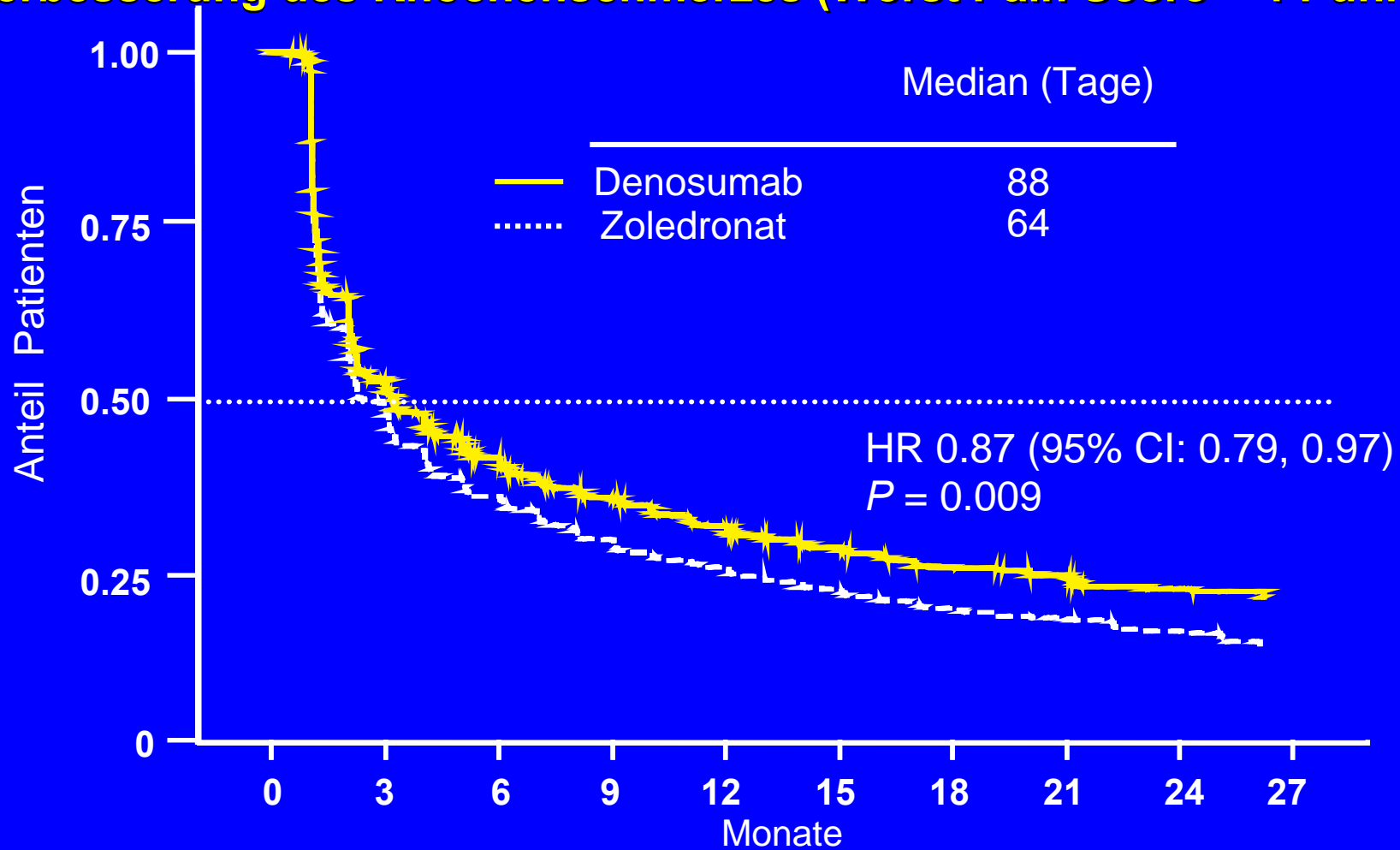
Zeit bis zum ersten und folgenden SRE* (Multiple Event Analysis)



* Events that occurred at least 21 days apart; † Adjusted for multiplicity

Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

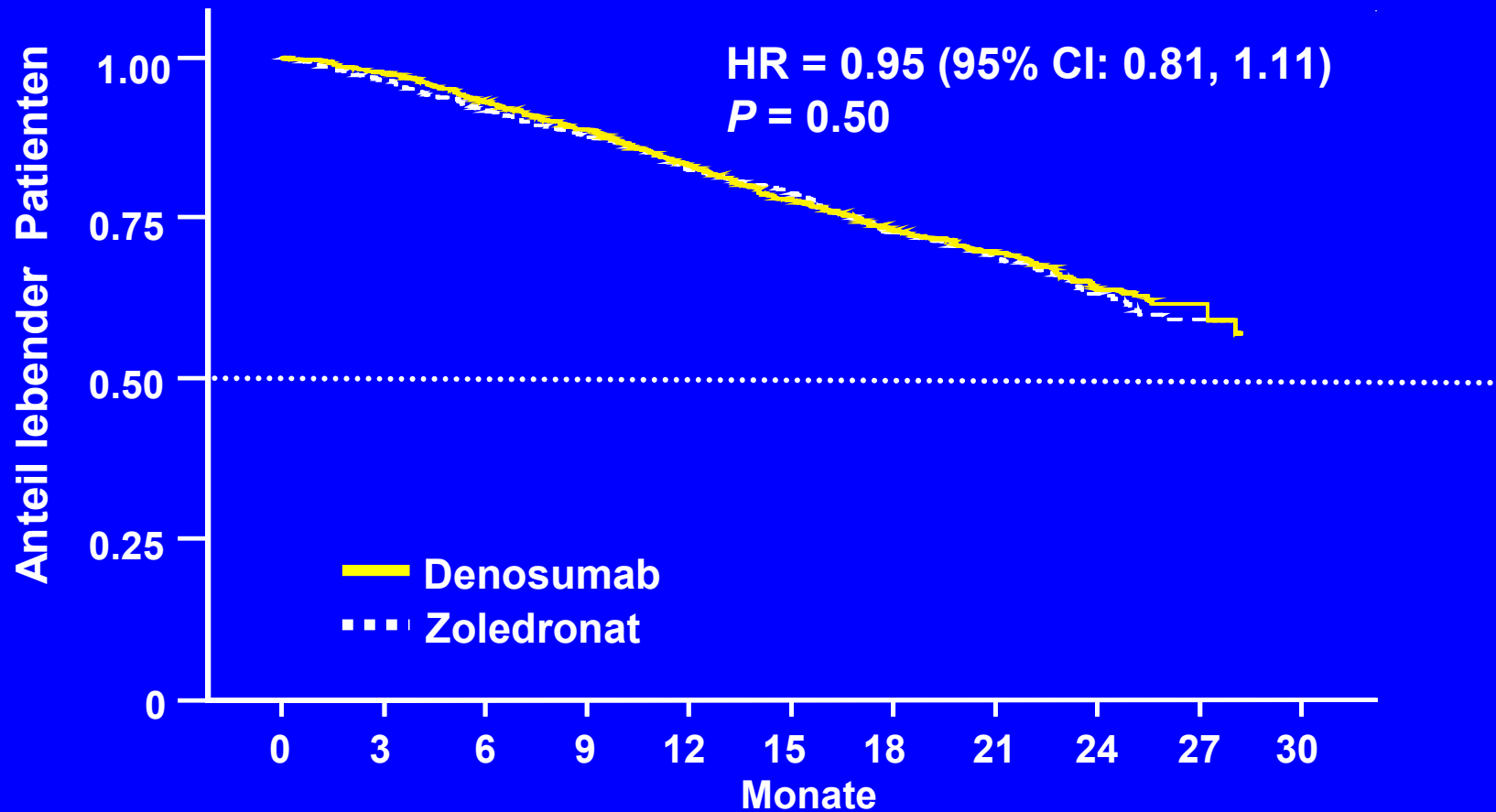
Verbesserung des Knochenschmerzes (Worst Pain Score > 4 Punkte)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Zoledronat	102	463	318	250	209	172	126	93	56	17
Denosumab	102	511	378	312	256	214	159	109	59	27

Denusomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

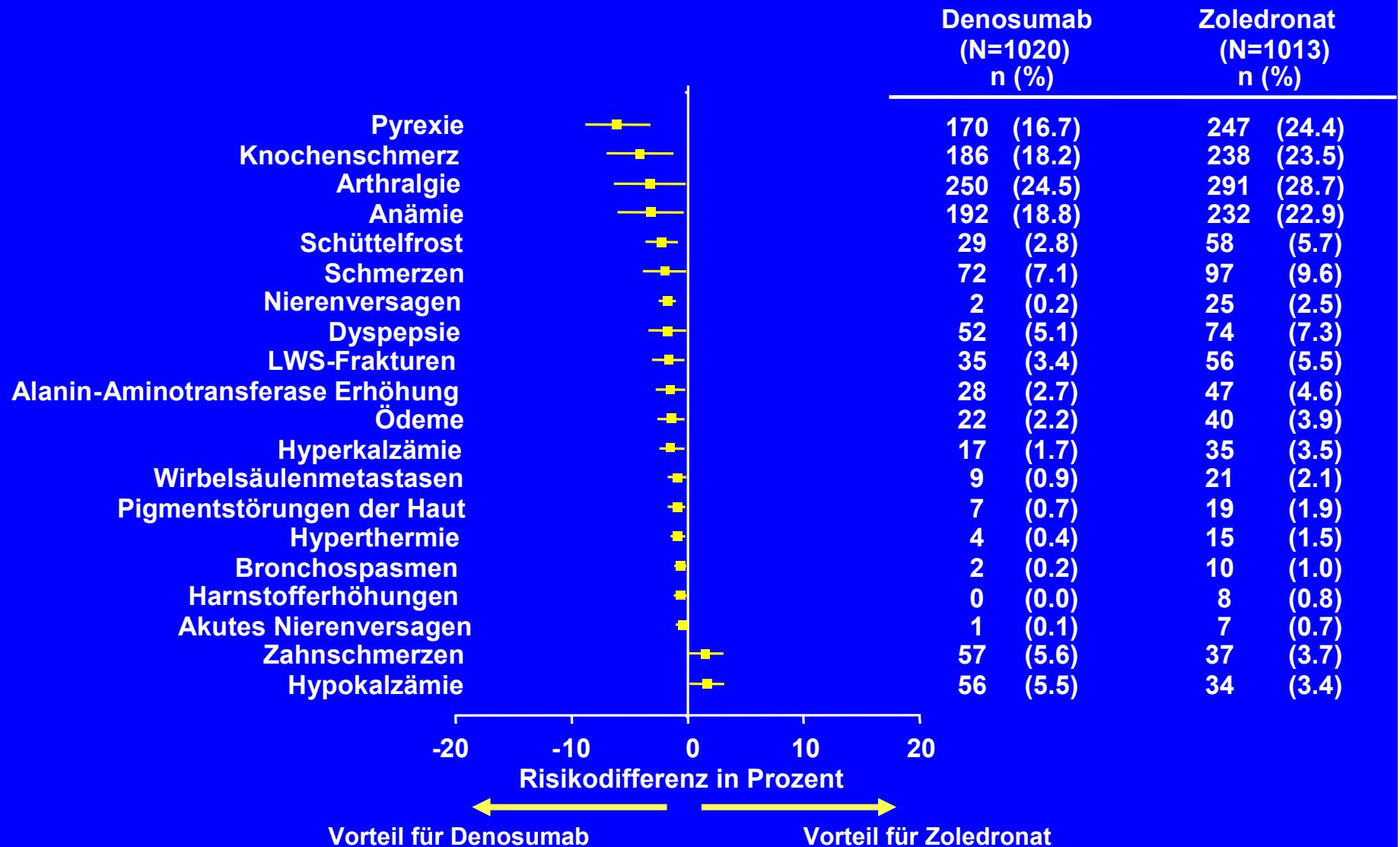
Gesamtüberleben



Zoledronat	102	962	897	834	757	699	515	352	184	54
Denosumab	102	984	916	849	771	690	511	336	177	57

Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Nebenwirkungen für beide Gruppen (forest plot, unadjusted $P > 0.05$)



Denosomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Klinisch relevante Nebenwirkungen

AE, n (%)	Zoledronat (N = 1013)	Denosumab (N = 1020)
Infektionen	494 (48.8)	473 (46.4)
Schwerwiegende Infektionen	83 (8.2)	71 (7.0)
Akut-Phase Reaktionen	277 (27.3)	106 (10.4)
Potentielle renale Toxizität AEs*	86 (8.5)	50 (4.9)
Nierenversagen	25 (2.5)	2 (0.2)
Akutes Nierenversagen	7 (0.7)	1 (< 0.1)
Kumulative Inzidenz der ONJ†	14 (1.4)	20 (2.0)
Jahr 1	5 (0.5)	8 (0.8)
Jahr 2	12 (1.2)	19 (1.9)
Neoplasien	5 (0.5)	5 (0.5)

* * Definiert als: erhöhtes Serum-Kreatinin, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Anurie, Oligurie, Azotämie, Hypercreatinämie, reduzierte renale Kreatinin-Clearance, chronisches Nierenversagen, abnormes Serum-Kreatinin

† P = 0.39

Denusomab in der Behandlung des ossär metastasierten Mammakarzinoms

Zusammenfassung

- Überlegenheit gegenüber Zoledronat in der Prävention von skeletalen Komplikationen
- Verzögerung des Eintritts moderater bis starke Schmerzen
- Keine Unterschiede bzgl Gesamt- und progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Zoledronat
- Erhöhte Inzidenz renaler Komplikationen und Akut-Phase-reaktionen unter Zoledronat

Bone-Targeted-Therapy

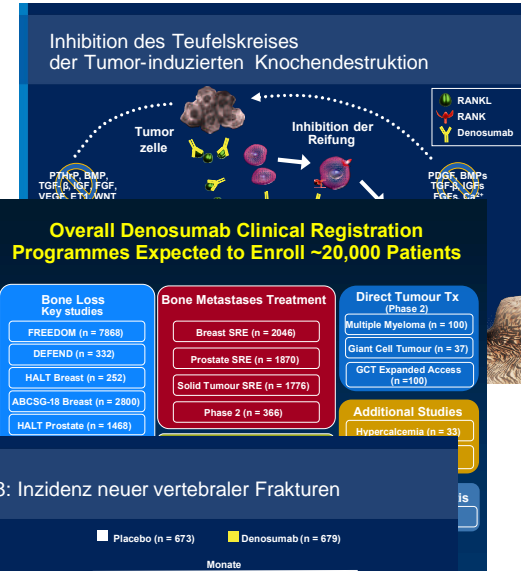


Zusammenfassung: RANK-Ligand als neues Ziel in der Onkologie

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

RANK-Ligand Inhibition in der Therapie von Knochenerkrankungen in der Onkologie

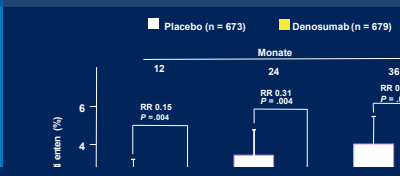
- Ein neuer Wirkungsmechanismus
- Umfangreiches Entwicklungsprogramm (> 11.000 Pat)
- Reduktion der Frakturen bei Patienten mit einem hormontherapie-induzierten Knochenverlust
- Hohe Wirksamkeit in der Behandlung von Knochenmetastasen
- Einfache Applikation
 - 60 mg s.c. q6m (TTI-Osteoporose)
 - 120 mg s.c. q4w (Metastasen)



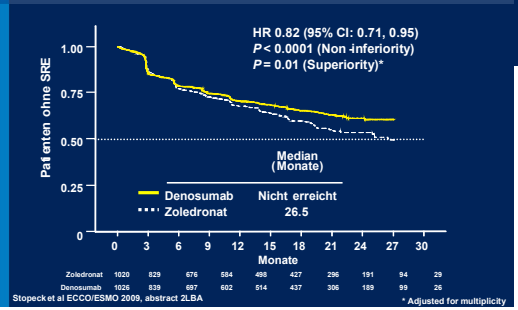
Overall Denosumab Clinical Registration Programmes Expected to Enroll ~20,000 Patients

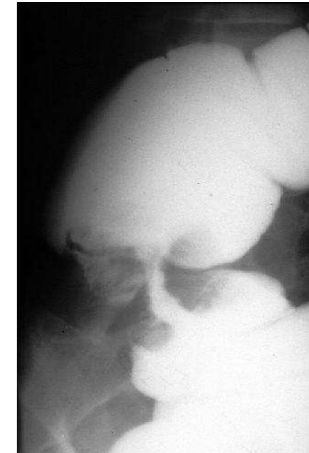
Bone Loss Key studies	Bone Metastases Treatment	Direct Tumour Tx (Phase 2)	Additional Studies
FREEDOM (n = 7868)	Breast SRE (n = 2046)	Multiple Myeloma (n = 100)	Hypercalcaemia (n = 33)
DEFEND (n = 332)	Prostate SRE (n = 1870)	Giant Cell Tumour (n = 37)	
HALT Breast (n = 282)	Solid Tumour SRE (n = 1776)	GCT Expanded Access (n=100)	
ABCSG-18 Breast (n = 2800)	Phase 2 (n = 366)		
HALT Prostate (n = 1468)			

138: Inzidenz neuer vertebraler Frakturen



136: Breast Cancer Phase III Zeit bis zur 1. on-study SRE





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