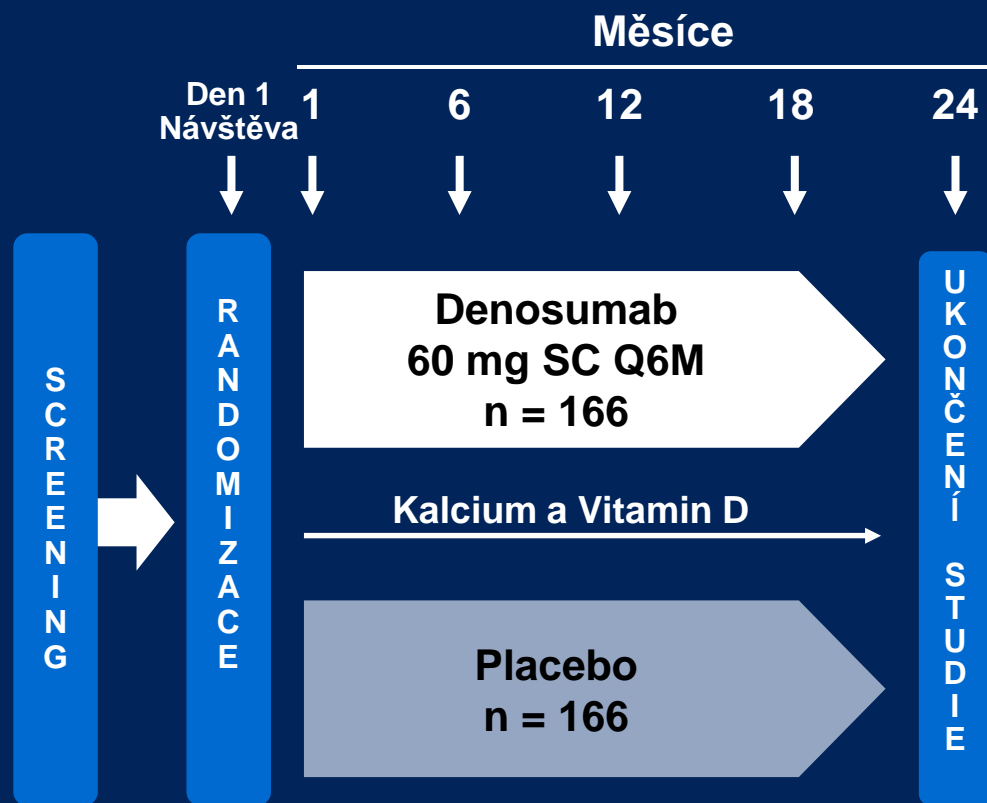


Design studie

KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie



Studijní populace

- 332 postmenopauzálních žen
- T-skóre bederní páteře mezi -1.0 a -2.5

Primární cíl

- Změna BMD v bederní páteři po 24 měsících

Sekundární cíle

- Změna BMD v celkovém prox.femoru, krčku femoru, 1/3 dist. rádia, v celém skeletu po 24 měsících
- Změny v trabekulární, kortikální, a celkové volumetrické BMD měřené pomocí QCT na 1/3 dist.rádia po 24 měsících

- **Multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie**

Základní demografické údaje a charakteristika pacientů, rozdělení subjektů

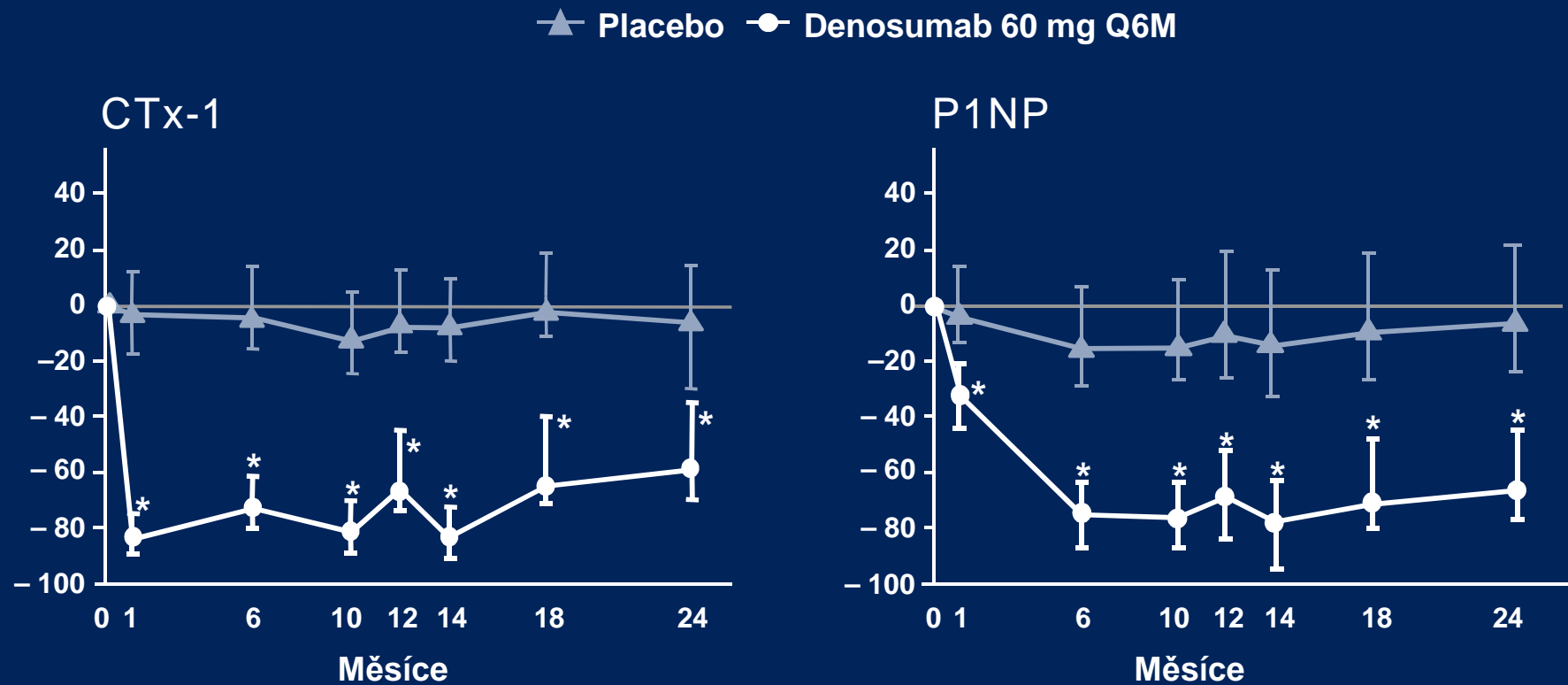
KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie

	Placebo N = 166	Denosumab N = 166	Všichni N = 332
Ethnické skupiny/rasa, n (%)			
Bílá nebo kavkazská	137 (83)	137 (83)	274 (83)
Věk, průměr (SD), roky	58.9 (7.5)	59.8 (7.4)	59.4 (7.5)
Roky od menopauzy, Průměr (SD)	9.4 (8.4)	10.5 (9.3)	10.0 (8.9)
BMI, průměr (SD), kg/m ²	26.2 (4.8)	26.6 (4.8)	26.4 (4.8)
T-skóre bederní páteře , průměr (SD)	-1.66 (0.44)	-1.55 (0.41)	-1.61 (0.42)
Dokončily studii, n (%)	144 (87)	142 (86)	286 (86)

BMI = body mass index.

Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-2157.

Procentuální změna markerů kostního obratu (BTM) po léčbě denosumabem během 24 měsíců *KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie*



P1NP = N-terminální peptid kolagenu typu 1

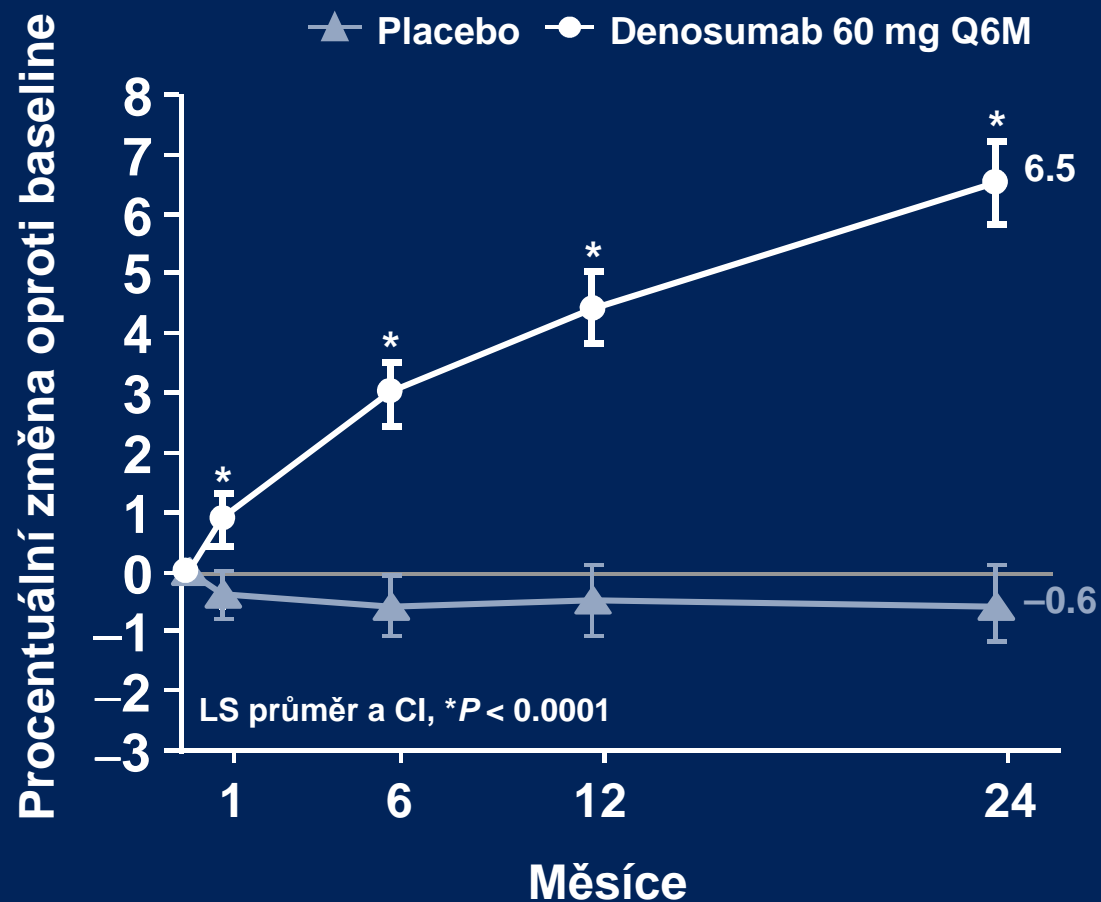
* $P < 0.05$.

Data presented as median values. Error bars are interquartile ranges.

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-2157.

Účinek denosumabu na BMD bederní páteře během 24 měsíců

KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie



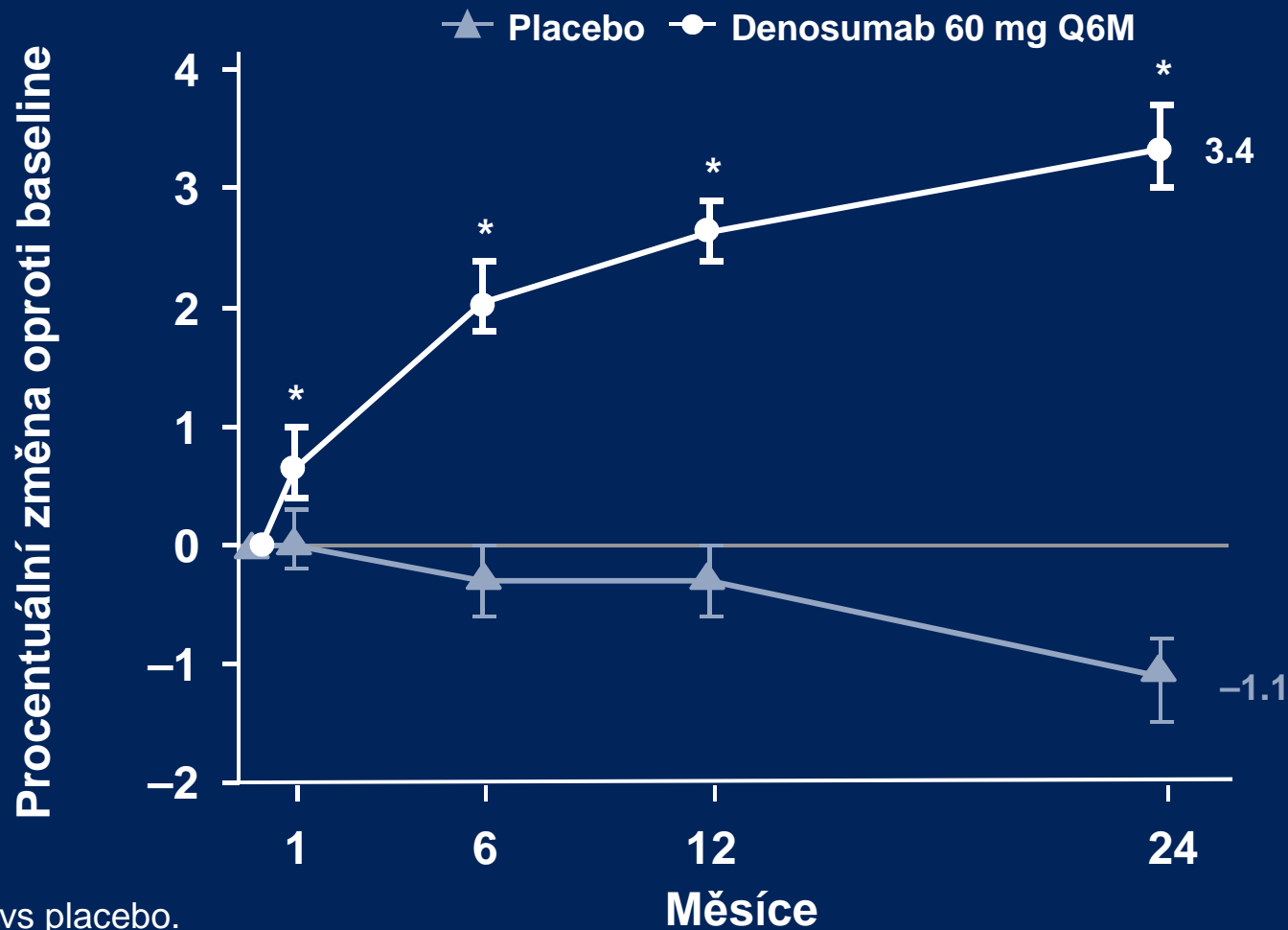
* $P < 0.05$ vs placebo.

Data presented as least squares means, 95% confidence interval (CI).

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-2157.

Účinek denosumabu 60 mg Q6M na BMD celkového proximálního femoru během 24 měsíců

KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie



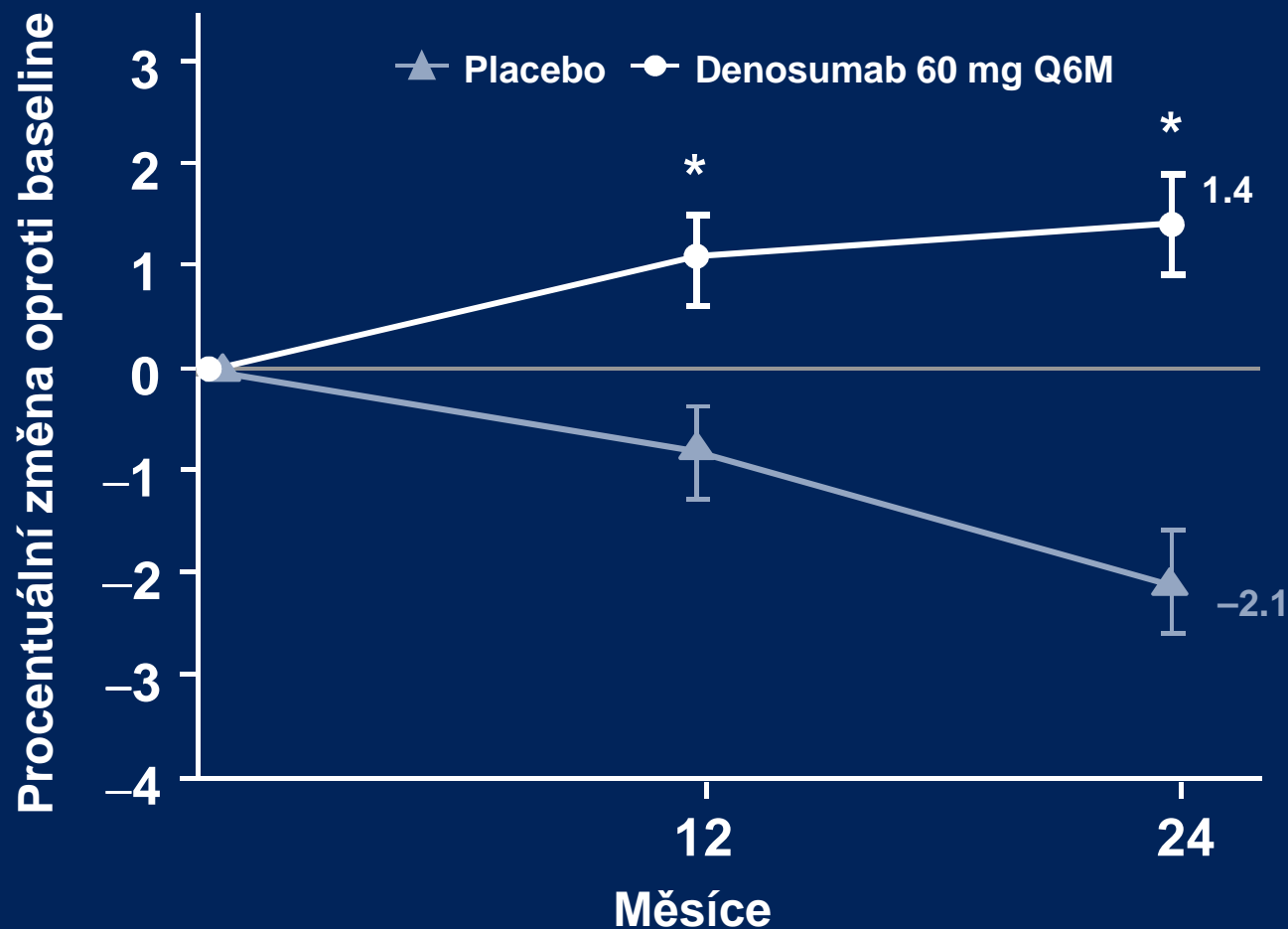
*P < 0.05 vs placebo.

Data presented as least square means, 95% CI.

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-2157.

Účinek denosumabu na BMD 1/3 distálního rádia během 24 měsíců

KH fáze 3- DEFEND - preventivní studie

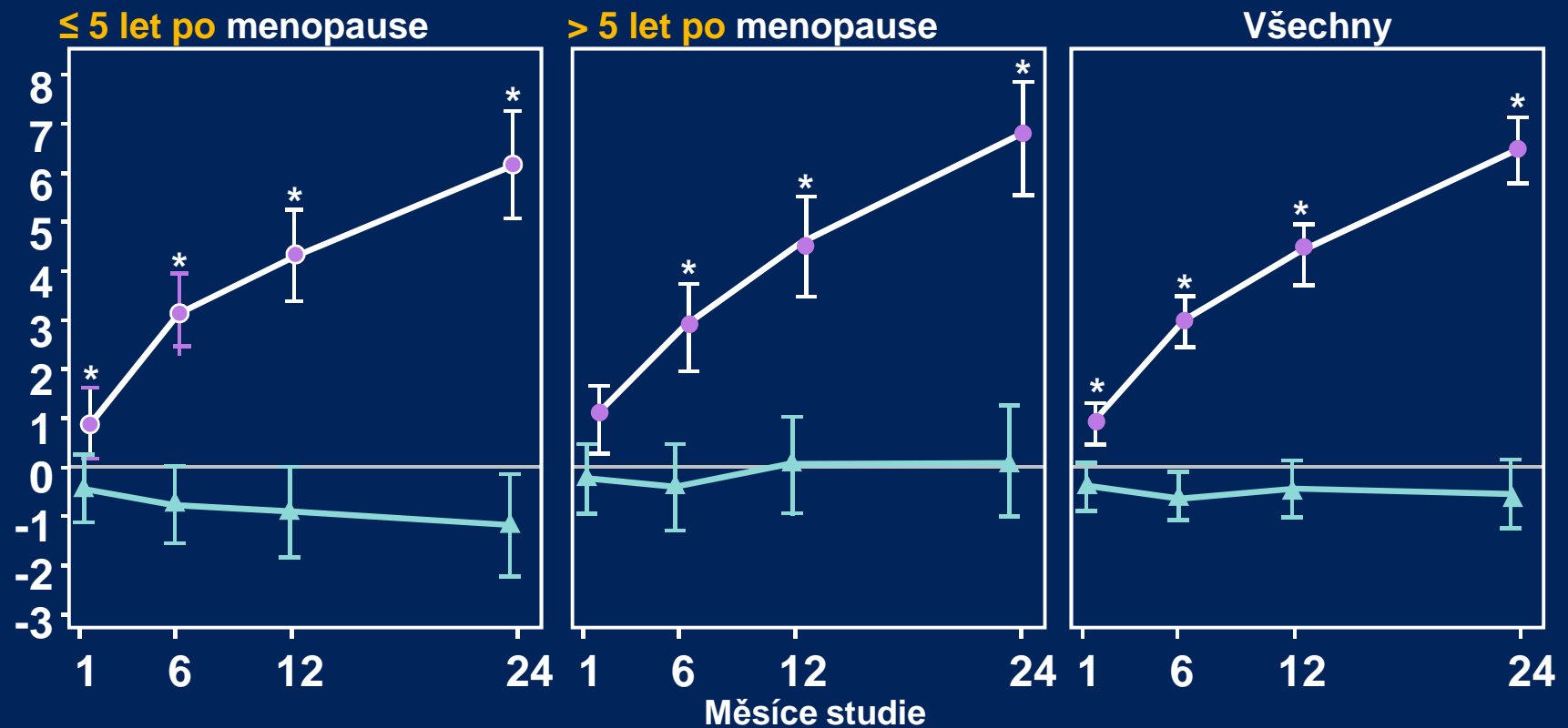


* $P < 0.05$ vs placebo.

Data presented as least squares means, 95% CI.

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-2157.

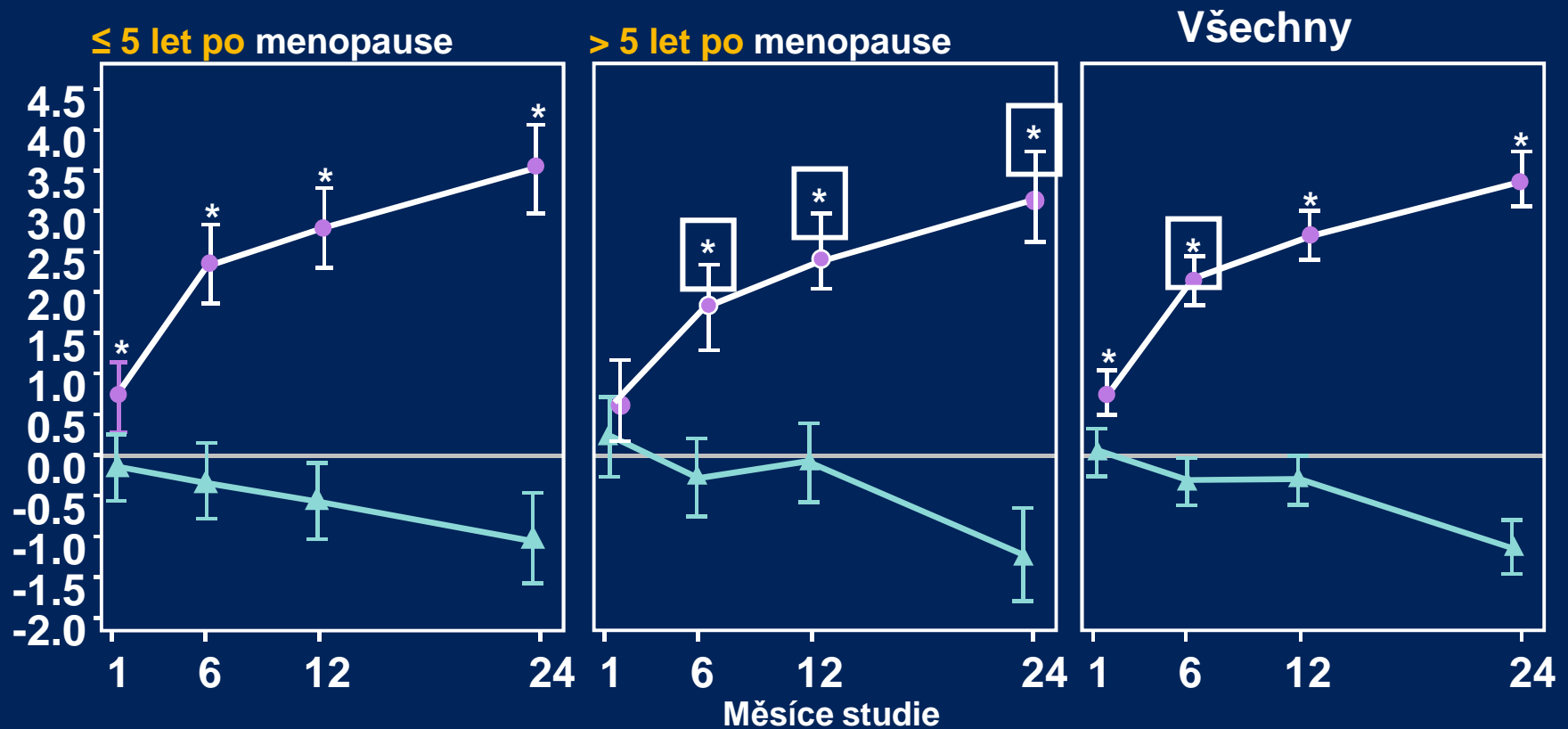
Účinek denosumabu na BMD bederní páteře (%) DXA



Průměr a CI, * $p < 0.001$

▲ Placebo ● Dmab 60 mg Q6M

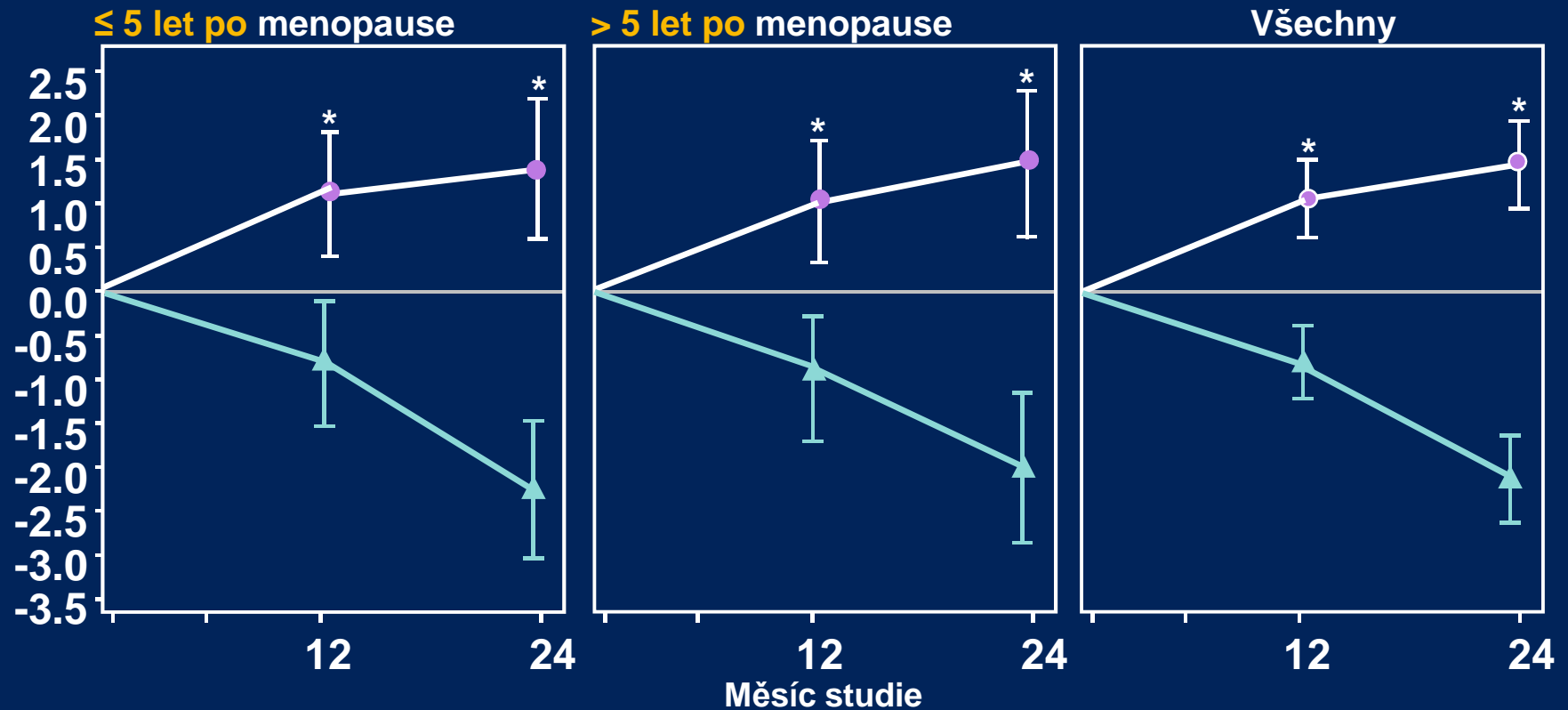
Účinek denosumabu na BMD kyčle (%) DXA



Průměr a CI, *p<0.001

▲ Placebo ● Dmab 60 mg Q6M

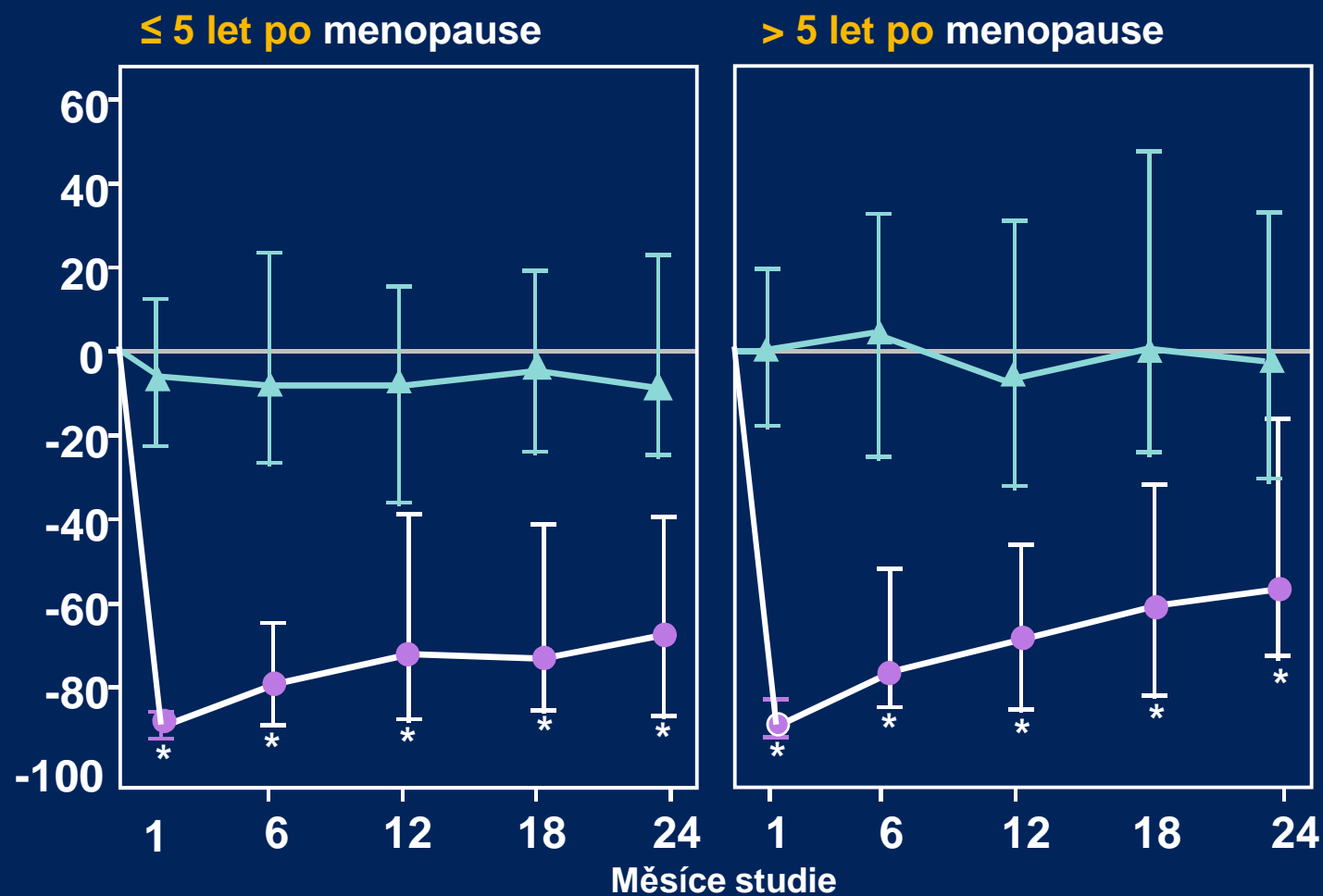
Účinek denosumabu na BMD distálního radia (%) DXA



Průměr a CI, * $p < 0.001$

Bone HG et al. *JCEM* 2008;Epub

Účinek denosumabu na S-CTX I (%)



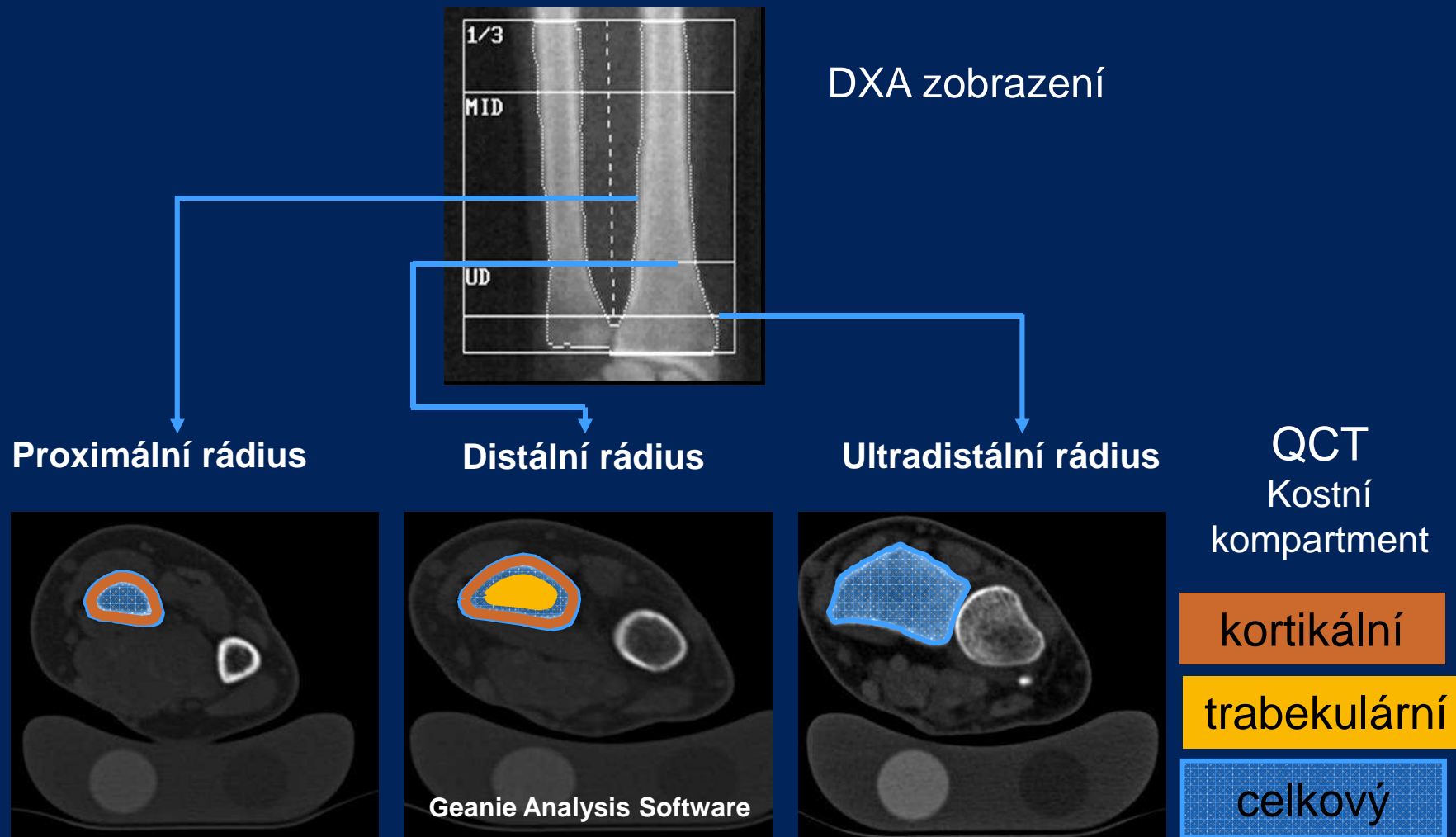
Průměr a mezikvartilová rozmezí, * $p < 0.001$

Bone HG et al. *JCEM* 2008;Epub

▲ Placebo ● Dmab 60 mg Q6M

Metodologie kvantitativní počítačové tomografie (QCT*) distálního rádia

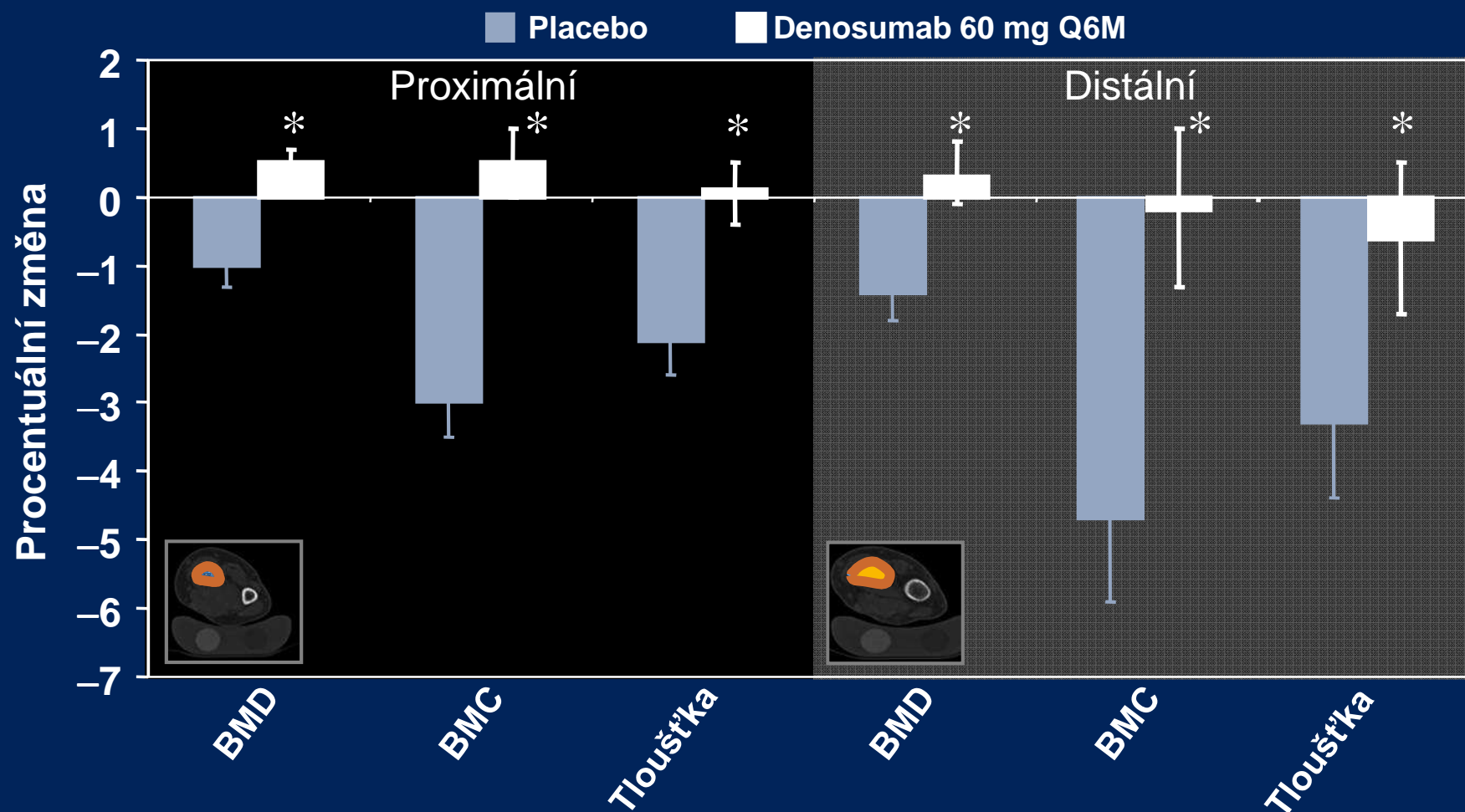
KH fáze 3 – preventivní studie



*Whole-body QCT scan.

Adapted from: Genant HK, et al. *Bone* 2010 Jul;47(1):131-9

Účinek denosumabu na kortikální kostní kompartment po 24 měsících KH fáze 3 – preventivní studie



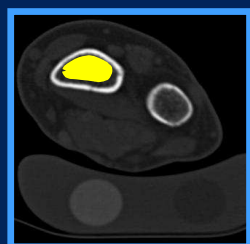
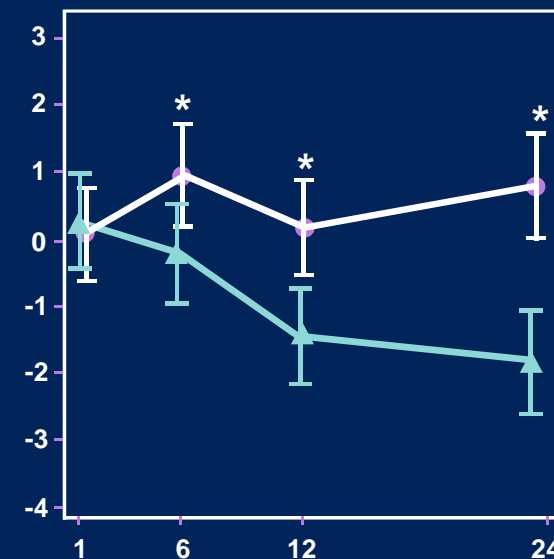
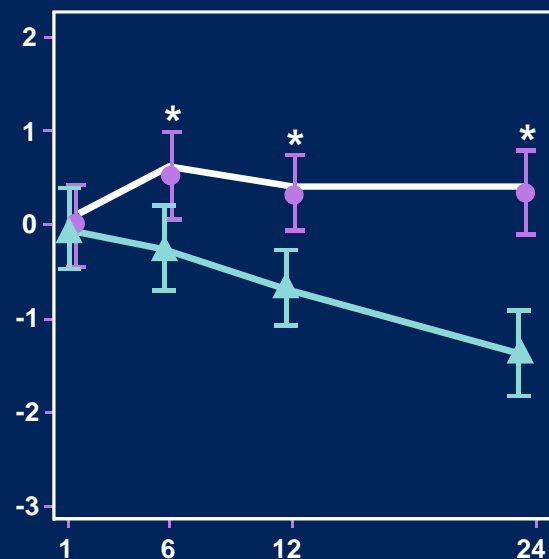
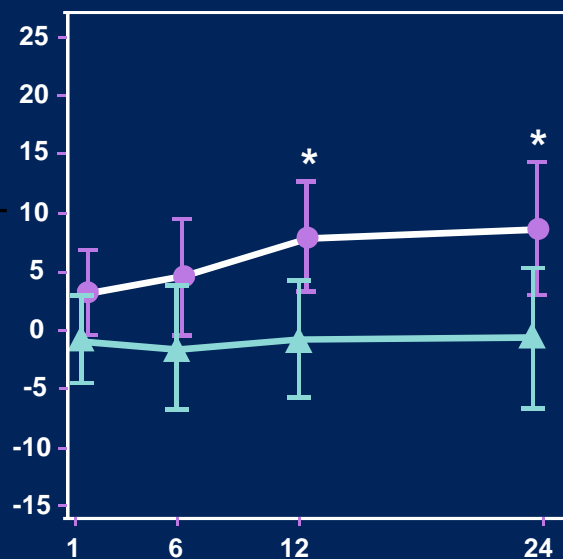
Values are least squares means (95% CI).

* $P < 0.05$ by ANCOVA.

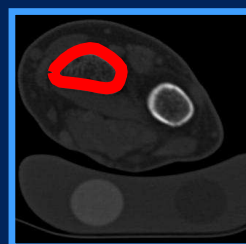
Adapted from: Genant HK, et al. *Bone* 2010 Jul;47(1):131-9

Účinek denosumabu na volumetrickou BMD distálního radii (QCT; %)

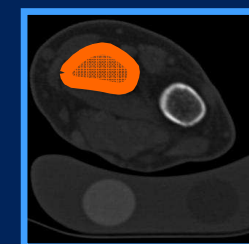
▲ Placebo ● Dmab 60 mg Q6M



Trabekulární kost



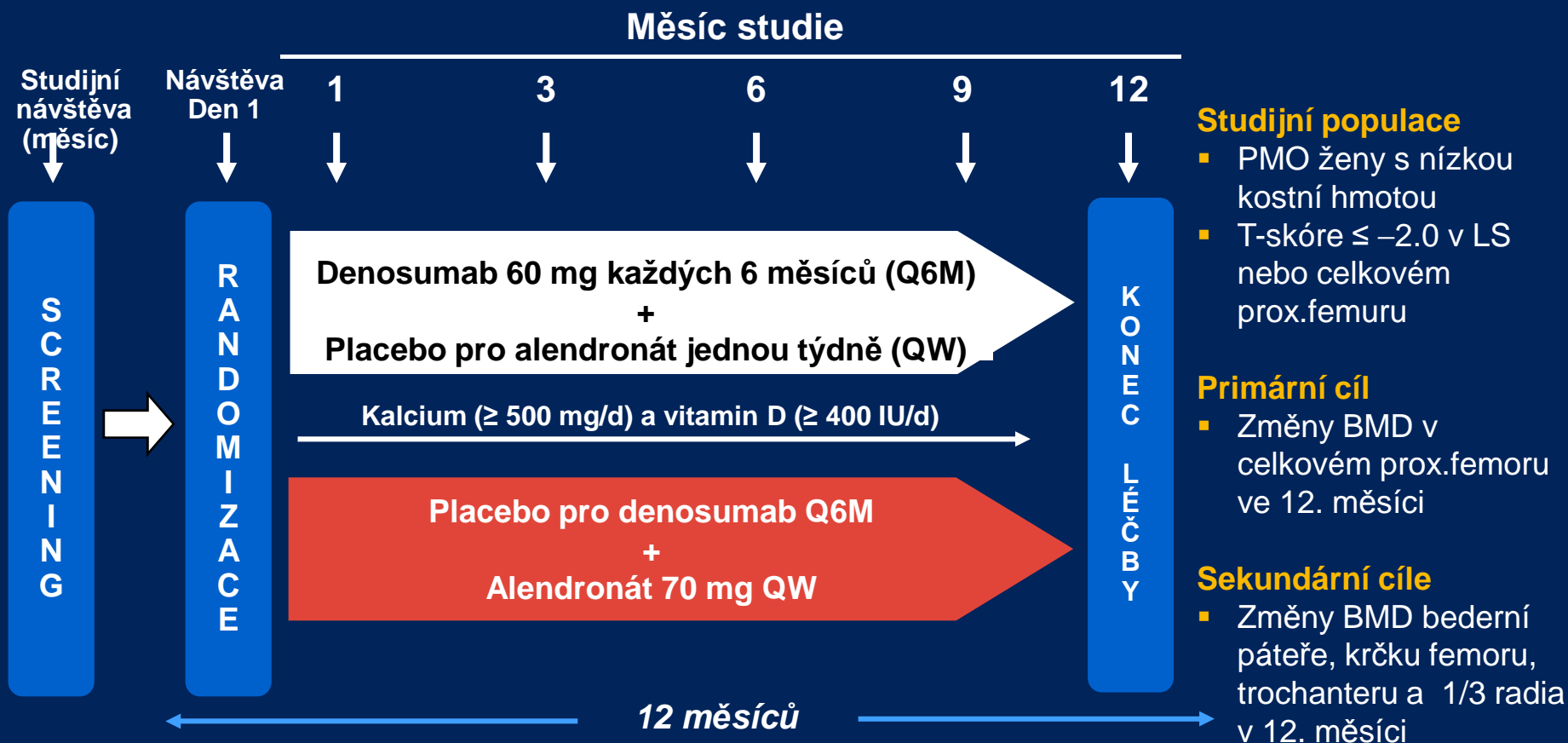
Kortikální kost



Total

Design studie

Studie fáze 3: DECIDE



- Multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie**

LS = bederní páteř.

Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

Demografická data a charakteristiky pacientů při vstupu do studie

Studie fáze 3: *DECIDE*

	Alendronát 70 mg QW (N = 595)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)
Věk, průměr (SD)	64,6 (8,3)	64,1 (8,6)
Délka od menopauzy v letech, průměr (SD)	17,8 (9,8)	16,5 (10,2)
BMD T-skóre při vstupu do studie, průměr (SD)		
bederní páteř	-2,57 (0,75)	-2,57 (0,75)
celkový proximální femur	-1,69 (0,81)	-1,75 (0,79)
Pacientky s předchozí antiosteoporotickou léčbou – %	24	23
Předchozí zlomenina – n (%)		
jakákoliv*	301 (51)	289 (49)
Osteoporotická†	244 (41)	238 (40)

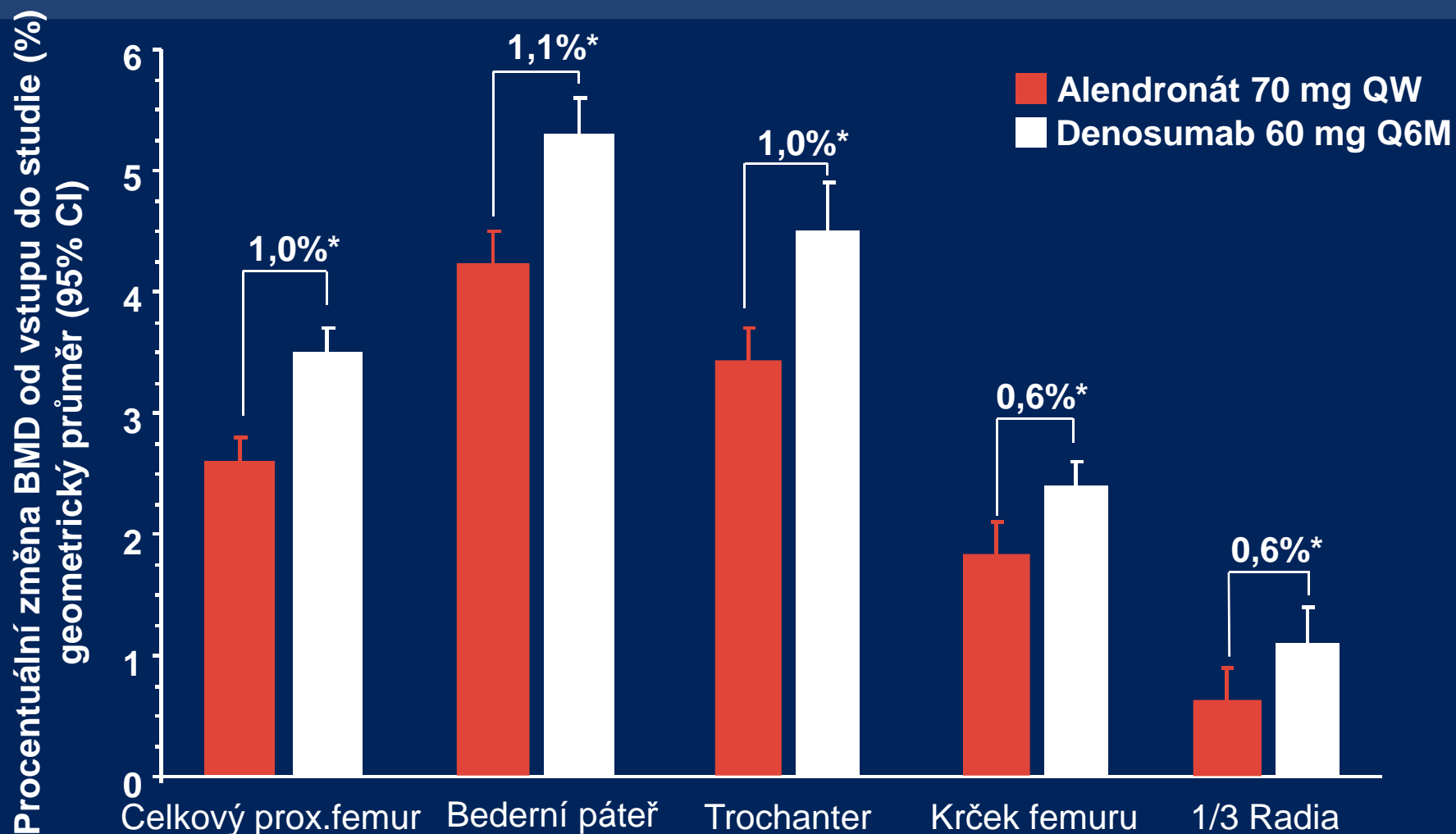
*Pacienti s hlášenou ≥ 1 zlomeninou v jakémkoliv věku.

†Kromě zlomenin lebky, lícních kostí, čelistí, krčních obratlů, kostí rukou a nohou a zlomenin při těžkých traumatech.

Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

BMD ve 12. měsíci na všech měřených místech skeletu

Studie fáze 3: DECIDE



* $P \leq 0.0001$.

Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

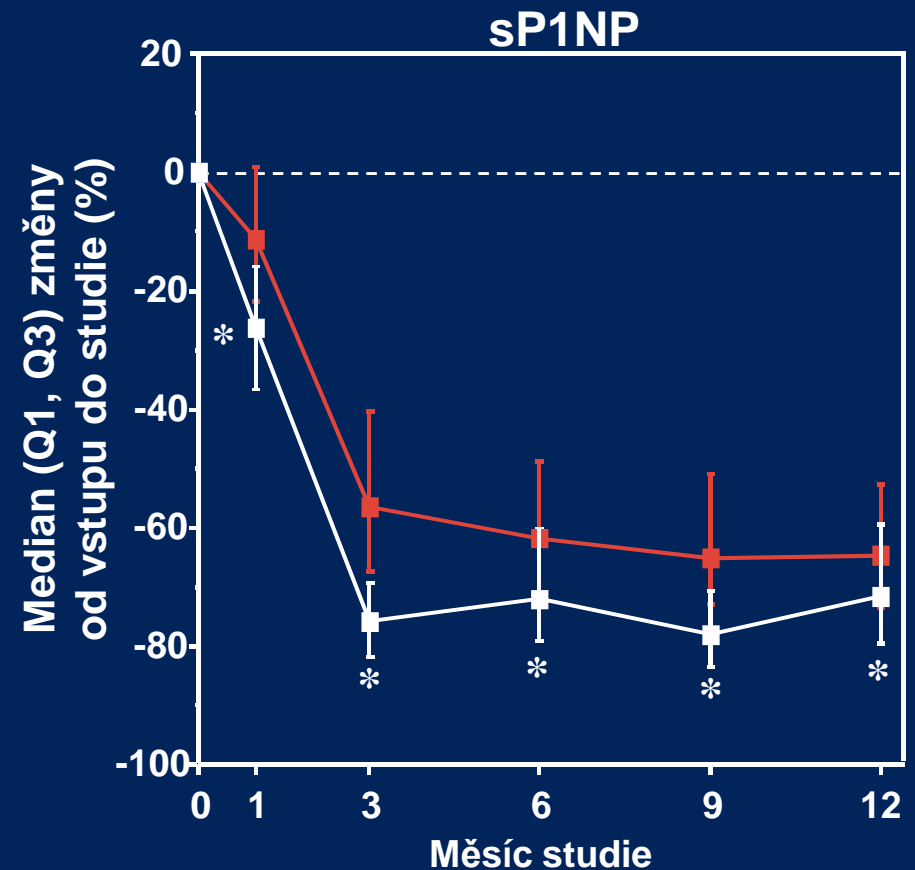
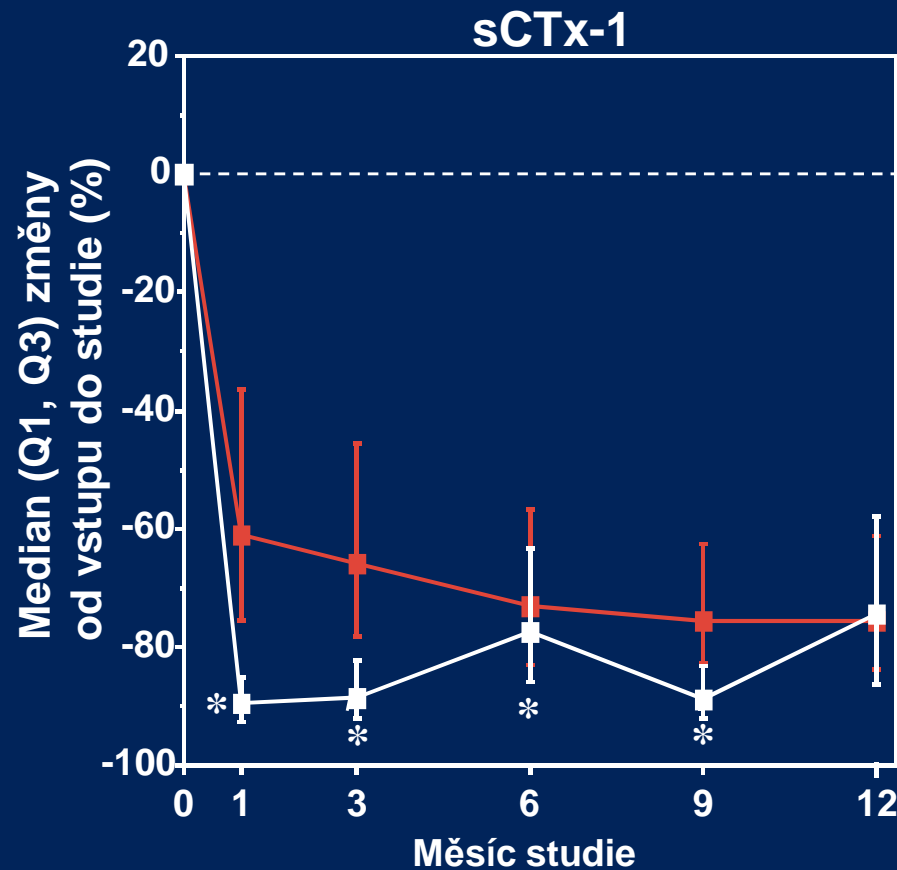
Brown JP, et al. Presented at: 35th Annual European Symposium on Calcified Tissues; May 24-28, 2008; Barcelona, Spain. Late breaking abstract LB2.

Účinek léčby na markery kostního obratu

Studie fáze 3: DECIDE

■ Alendronát 70 mg QW

■ Denosumab 60 mg Q6M



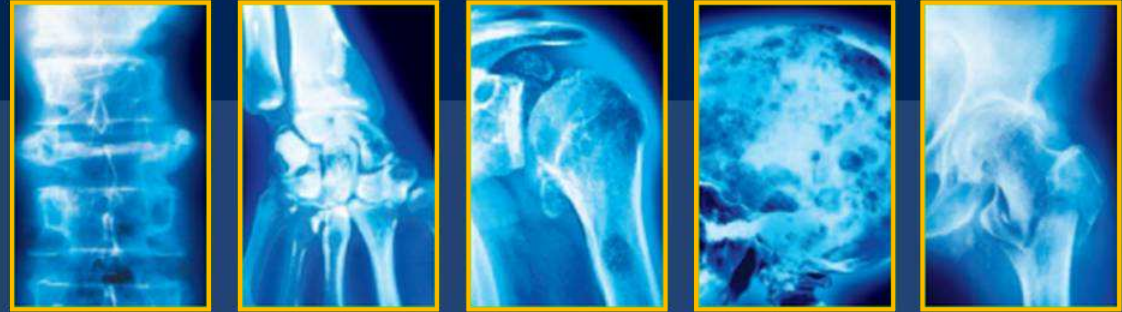
* $P \leq 0.0001$.

Die Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

Souhrn nežádoucích příhod

Studie fáze 3: DECIDE

Nežádoucí příhoda - AE, n (%)	Alendronát 70 mg QW (n = 586)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 593)
Všechny AE	482 (82,3)	480 (80,9)
Závažné AEs	37 (6,3)	34 (5,7)
Infekce	6 (1,0)	9 (1,5)
Maligní neoplasmata	6 (1,0)	5 (0,9)
Fatální	1 (0,2)	1 (0,2)
Vedoucí k ukončení léčby studijním lékem	22 (3,8)	26 (4,4)
Vedoucí k ukončení studie	10 (1,7)	8 (1,3)



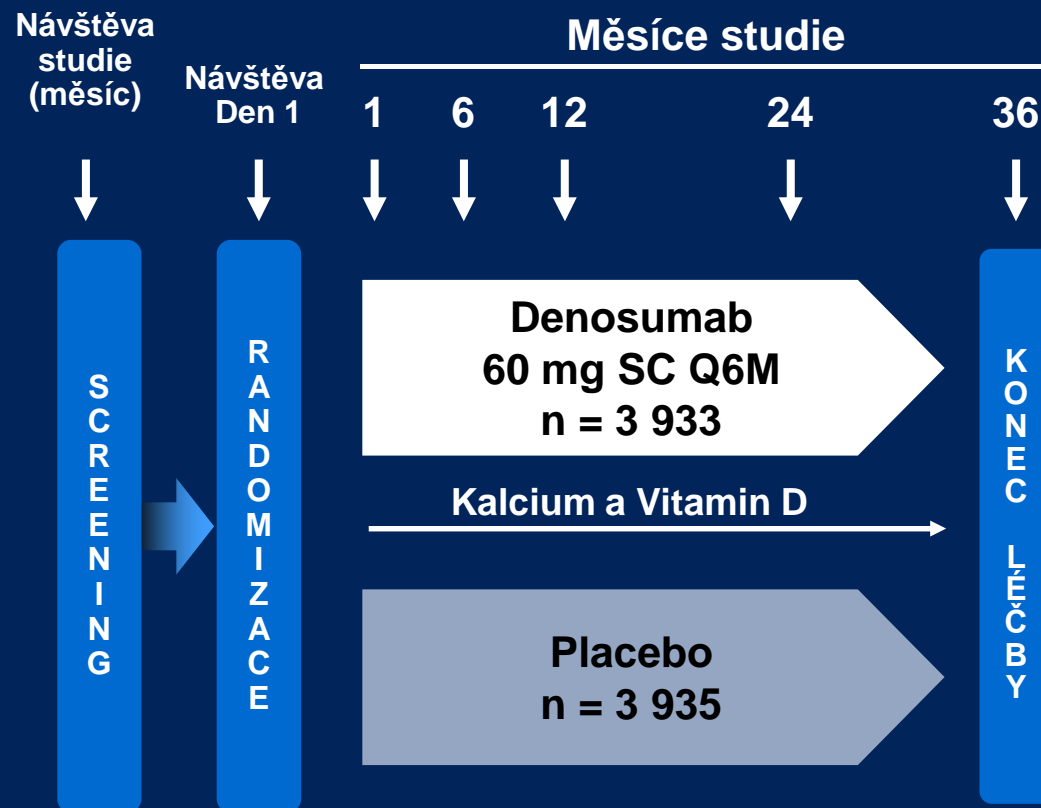
Účinek denosumabu na vertebrální
a nevertebrální zlomeniny a
zlomeniny kyčle u žen s
osteoporózou:

Studie **FREEDOM**

*Fracture Reduction Evaluation of
Denosumab in Osteoporosis Every
6 Months*

Design studie

Studie fáze 3: FREEDOM



- **Mezinárodní placebem kontrolovaná studie**

Zařazená studijní populace

- 7 868 PMO žen
- T-skóre < -2,5 bederní páteře nebo celkového prox.femoru a ne < -4,0 na jiných místech
- Ne těžké nebo > 2 střední předchozí zlomeniny obratle

Primární cíl

- Nové obratlové zlomeniny během 36 měsíců

Sekundární cíle

- Čas do první nevertebrální zlomeniny
- Čas do první zlomeniny kyčle

Vybrané charakteristiky pacientů při vstupu do studie

Studie fáze 3: FREEDOM

	Placebo (n = 3 906)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3 902)
Průměrný věk, roky (SD)	72,3 (5,2)	72,3 (5,2)
Průměrný BMI (SD)	26,0 (4,2)	26,0 (4,1)
Průměrná hladina 25(OH) vitamínu D , ng/mL (SD)*	22,9 (11,3)	23,1 (11,7)
Průměrné T-skóre bederní páteře (SD)	-2,84 (0,69)	-2,82 (0,70)
Průměrné T-skóre celkového prox. femuru (SD)	-1,91 (0,81)	-1,89 (0,81)
Průměrné T-skóre krčku femuru (SD)	-2,17 (0,71)	-2,15 (0,72)
Prevalentní vertebrální zlomenina, n (%)	915 (23,4)	929 (23,8)
Ukončily studii, n (%)	3 206 (82)	3 272 (84)
Dostaly všechny dávky studijního léku, n (%)	2 886 (75)	3 093 (80)

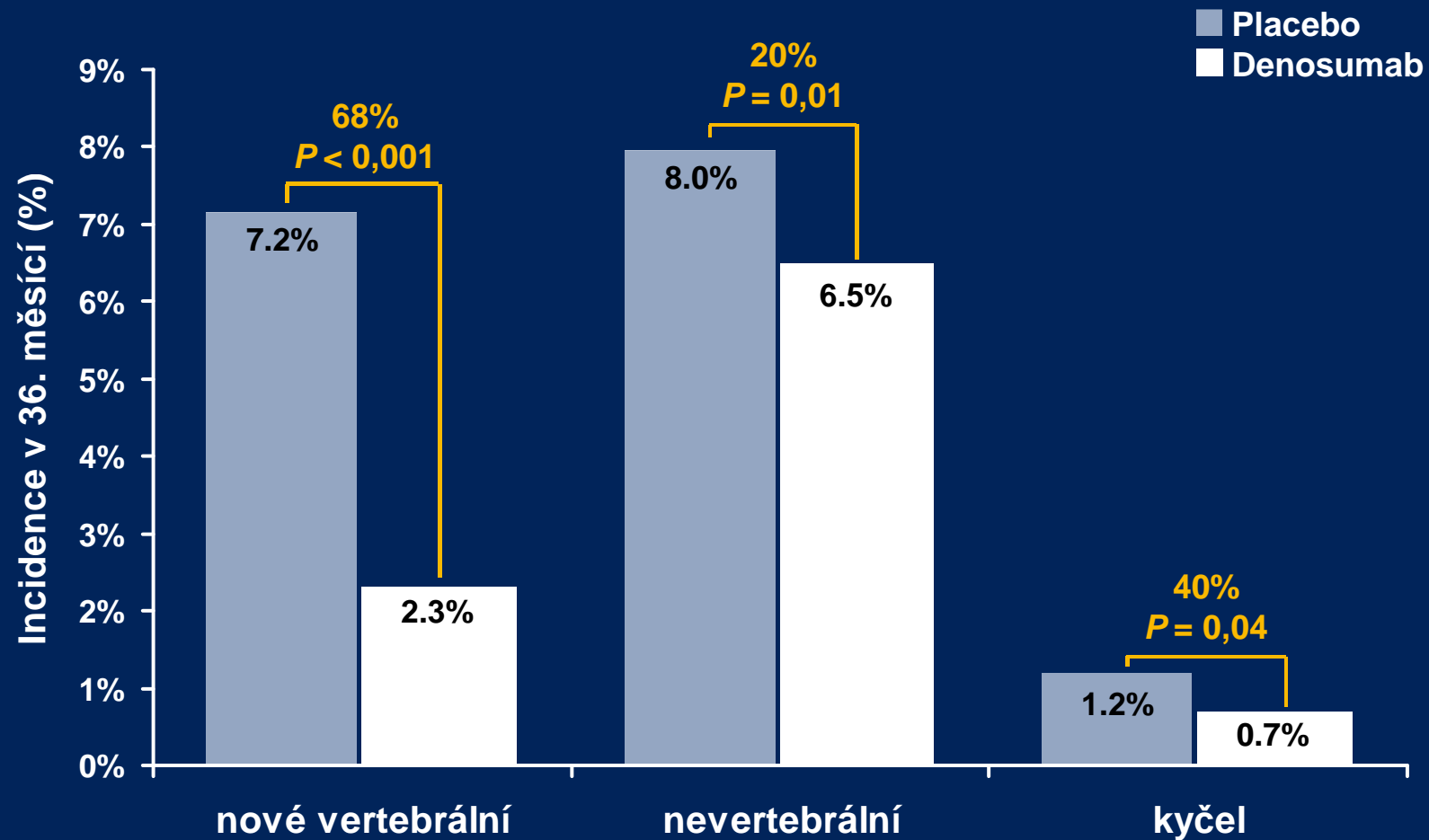
Data pacientů zahrnutých do analýzy účinnosti, data 60 pacientů z 1 centra byla vyřazena (29 pacientů bylo randomizováno do skupiny s placebem a 31 do skupiny s denosumabem). Centrum bylo z důvodu nedodržování studijních procedur a tím pádem spolehlivosti dat vyloučeno ze studie.

* Hodnoty nad 200 ng/mL byly vyloučeny

Upraveno dle: Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.

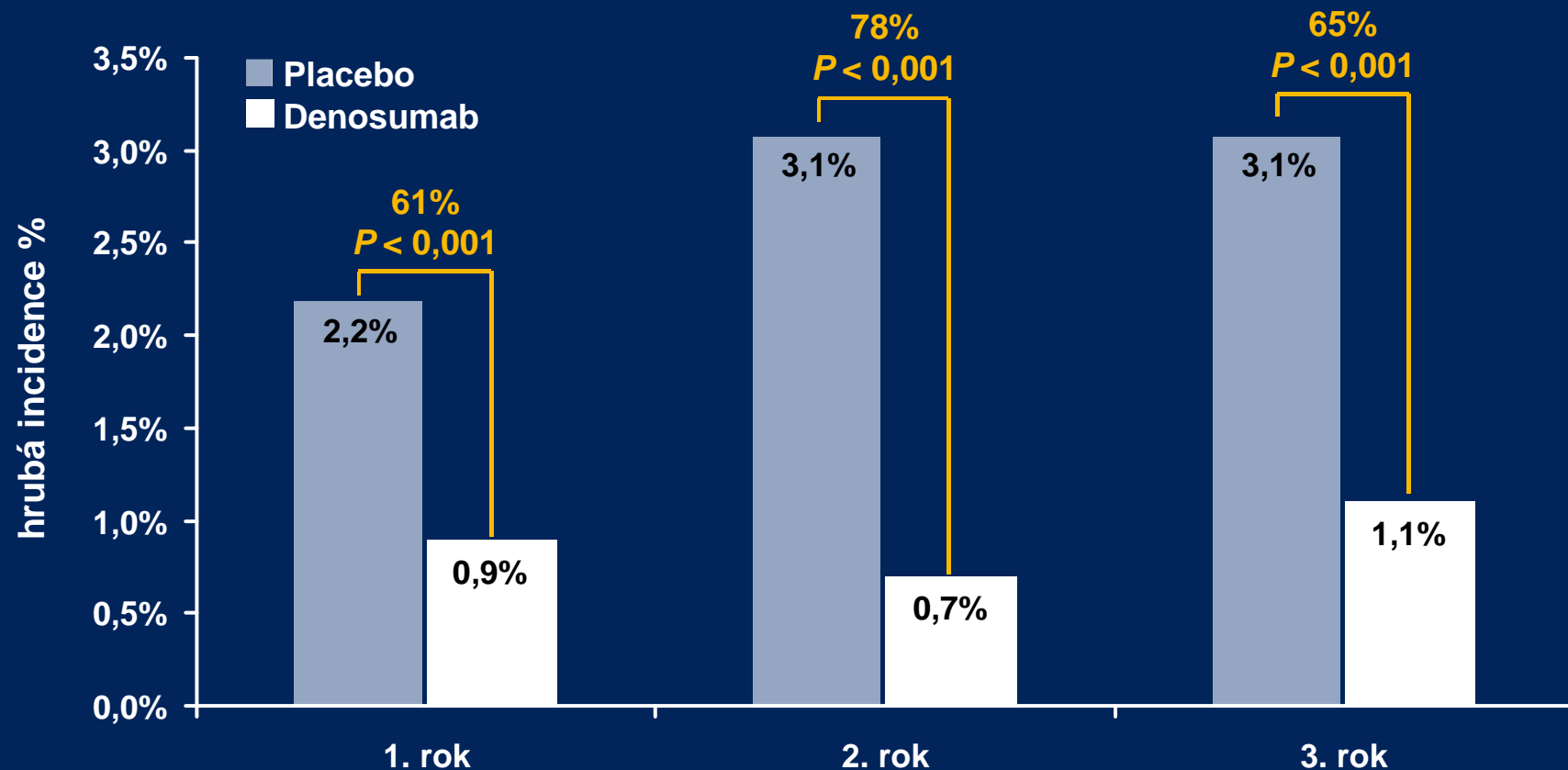
Účinek denosumabu na riziko zlomenin v 36. měsíci

Studie fáze 3: FREEDOM



Účinek denosumabu na nové vertebrální zlomeniny po jednotlivých rocích

Studie fáze 3: FREEDOM



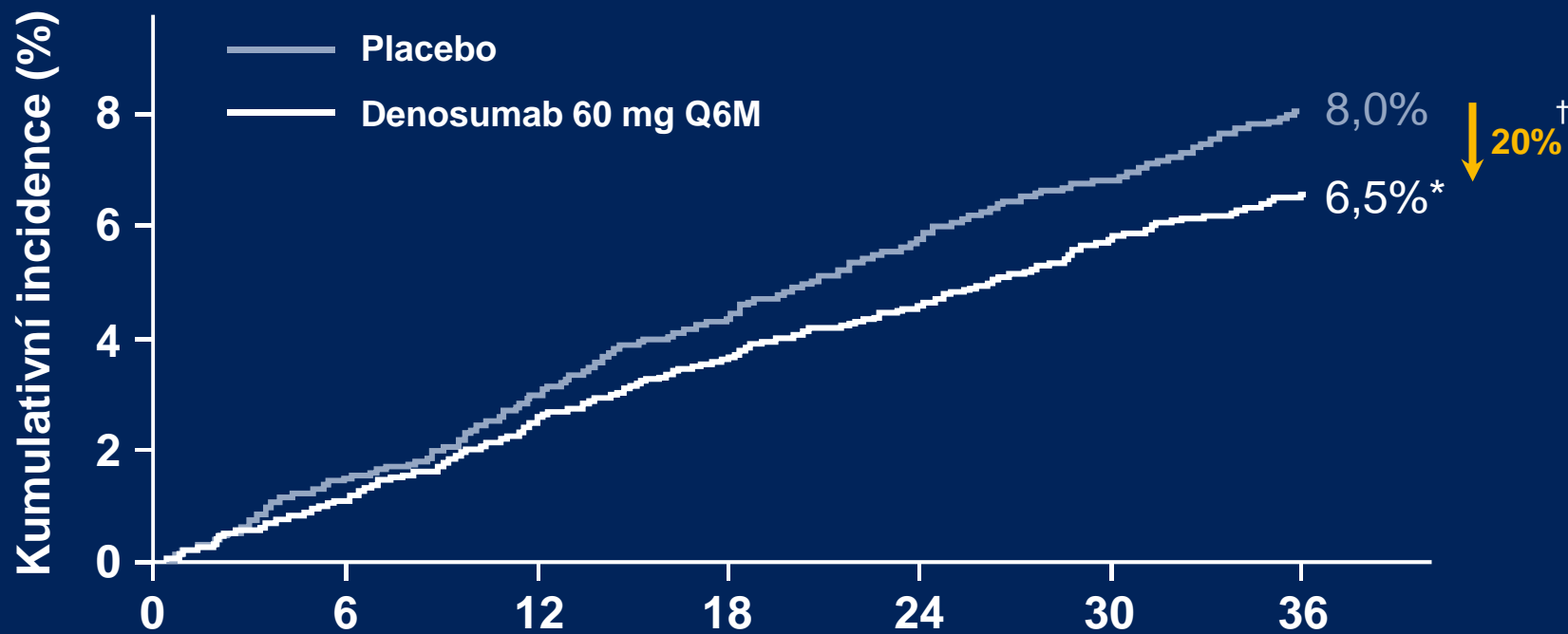
Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

Procento nových vertebrálních zlomenin bylo vypočteno z počtu pacientů s RTG vyšetřením při vstupu do studie a minimálně jedním RTG vyšetřením po vstupu do studie.

Dle Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

Účinek denosumabu na dobu do první nevertebrální zlomeniny během 36 měsíců

Studie fáze 3: FREEDOM



Počet pacientů v riziku

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo, n	3 906	3 750	3 578	3 410	3 264	3 121	3 009
Denosumab, n	3 902	3 759	3 594	3 453	3 337	3 228	3 130

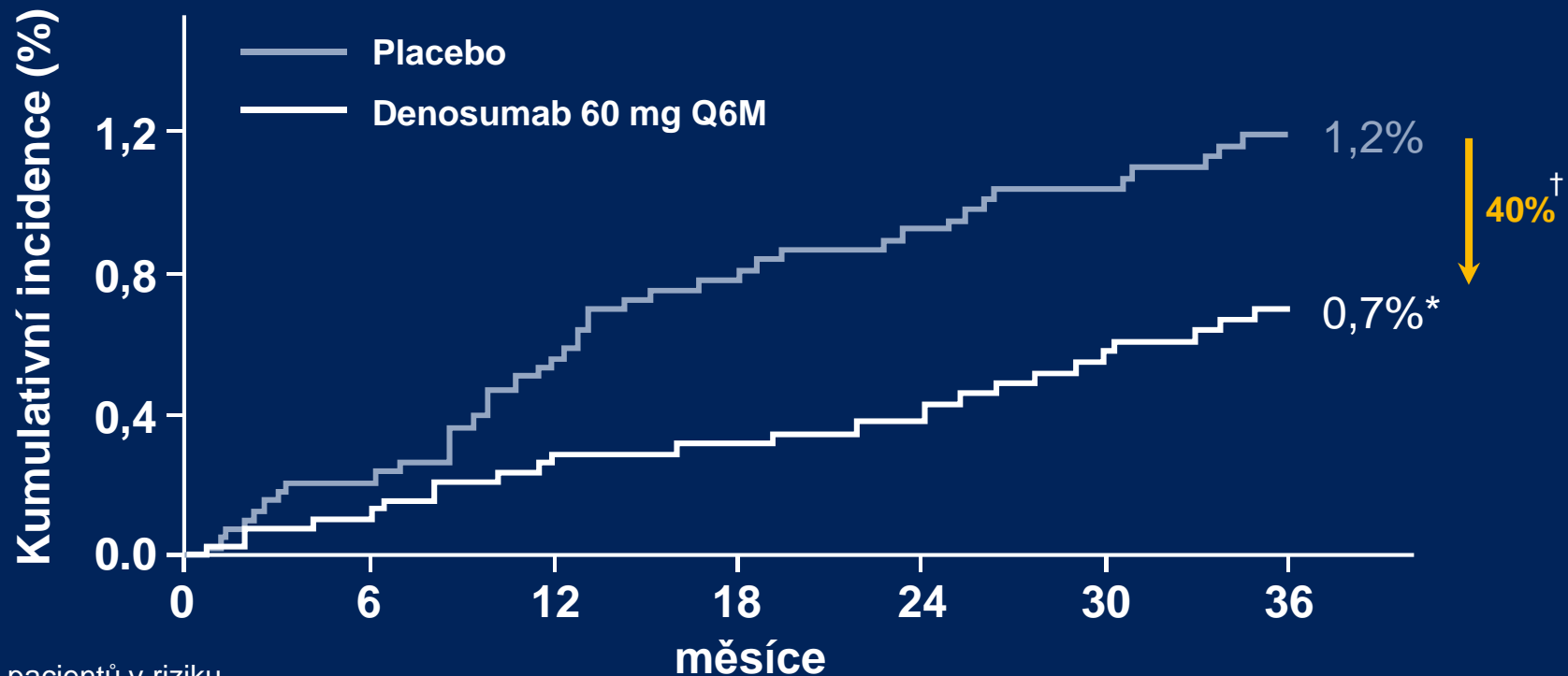
† Nevertebrální zlomeniny byly sníženy o 20 % (95% CI: 0,67, 0,95)

*P = 0,01

Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Účinek denosumabu na dobu do první zlomeniny kyčle během 36 měsíců

Studie fáze 3: FREEDOM



Počet pacientů v riziku

Placebo, n	3 906	3 799	3 672	3 538	3 430	3 311	3 221
Denosumab, n	3 902	3 796	3 676	3 566	3 477	3 397	3 311

† Zlomeniny kyčle byly sníženy o 40 % (95% CI: 0,37, 0,97)

* $P = 0,04$

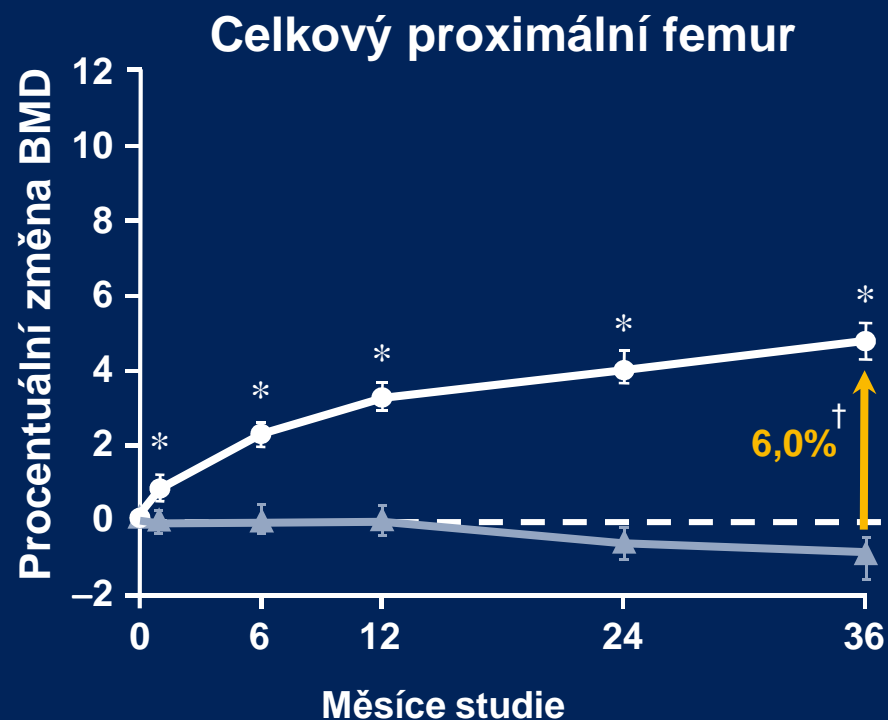
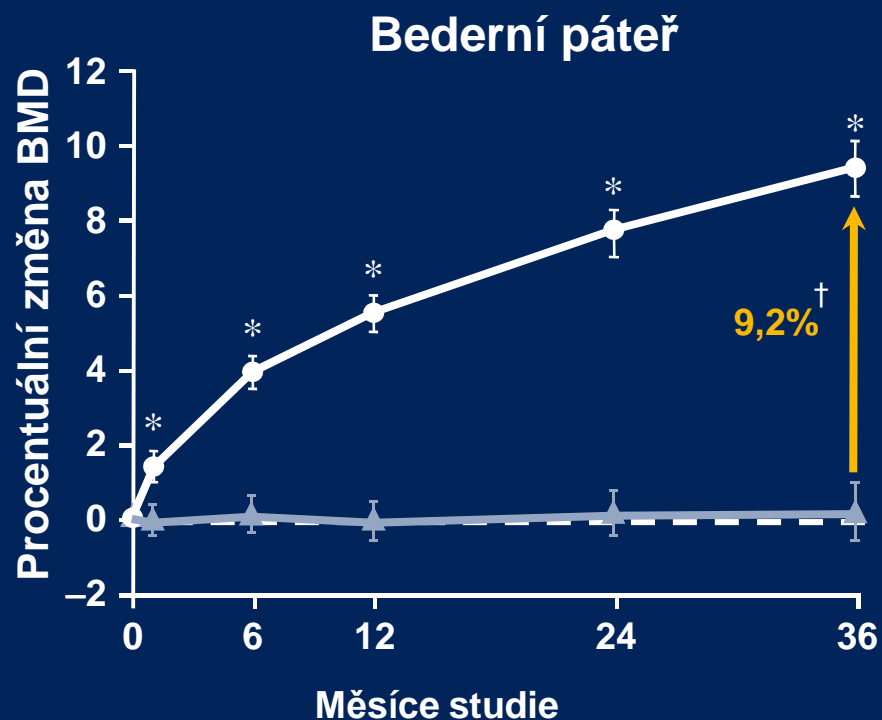
Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Procentuální změna denzity kostního minerálu během 36 měsíců *Studie fáze 3: FREEDOM*

Podstudie denzity kostního minerálu n = 441

▲ Placebo

● Denosumab 60 mg Q6M



Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

* $P < 0,001$ pro denosumab vs placebo

† relativní nárůst BMD ve skupině s denosumabem vs placebo v 36. měsíci

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Procentuální změna markerů kostního obratu během 36. měsíců

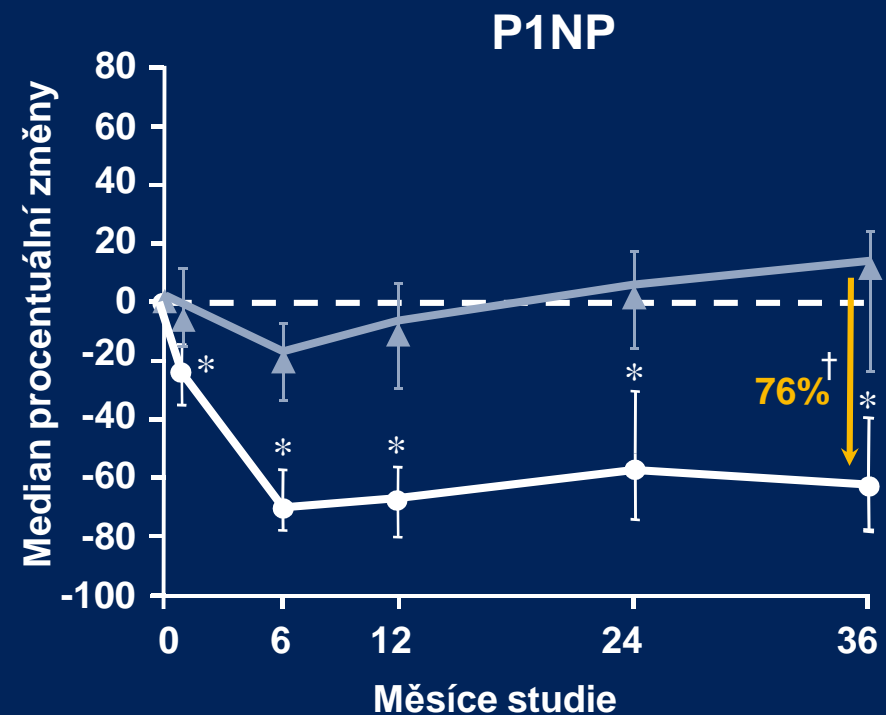
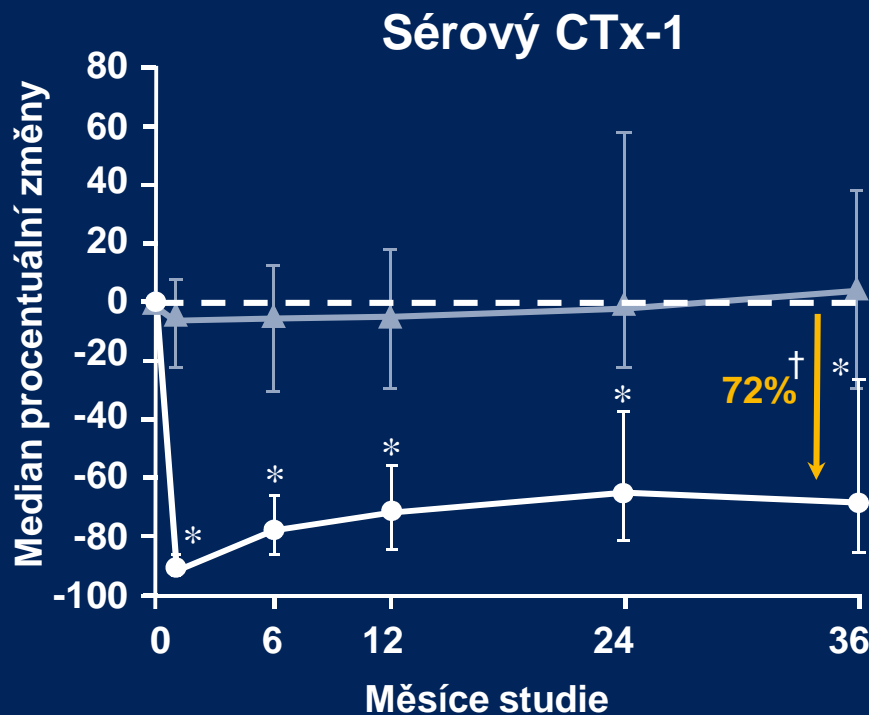
Studie fáze 3: FREEDOM

Podstudie markerů kostního obratu

n = 160

▲ Placebo

● Denosumab 60 mg Q6M



* $P < 0,001$ pro denosumab vs placebo

† relativní pokles skupiny s denosumabem vs placebo v 36. měsíci

CTx-1 = type 1 C-telopeptide; P1NP = intact N-terminal propeptide of type I procollagen

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Charakteristika pacientek v nejvýznamnějších studiích týkajících se rizika osteoporotických zlomenin

	FREEDOM Denosumab	HORIZON Zoledronát	FIT-1* Alendronát
Charakteristika při vstupu do studie			
Počet pacientek , n	7,808	7,765	2,027
Průměrný věk (roky)	72	73	71
BMD krčku femuru T-skore < -2.5	30%	72%	Neudáno
Pacientky s vertebrální frakturou	24%	63%	100%
Riziko zlomeniny po dobu 3 let v placebové větvi			
Nová zlomenina obratle	7.2%	10.9%	15.0%
Zlomenina kyčle	1.2%	2.5%	2.2%
Mimoobratlová zlomenina	8.0%	10.7%	14.7%

*Vertebral fracture arm

HORIZON = The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid ONce Yearly; FIT = Fracture Intervention Trial

Boonen S, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001311 and oral presentation.

Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.

Black DM, et al. *New Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.

Black DM, et al. *Lancet.* 1996;348:1535-1541.

Definice rizikových subjektů použítá v analýze rizikových podskupin

Studie FREEDOM Trial – Sub-analýza rizikových skupin

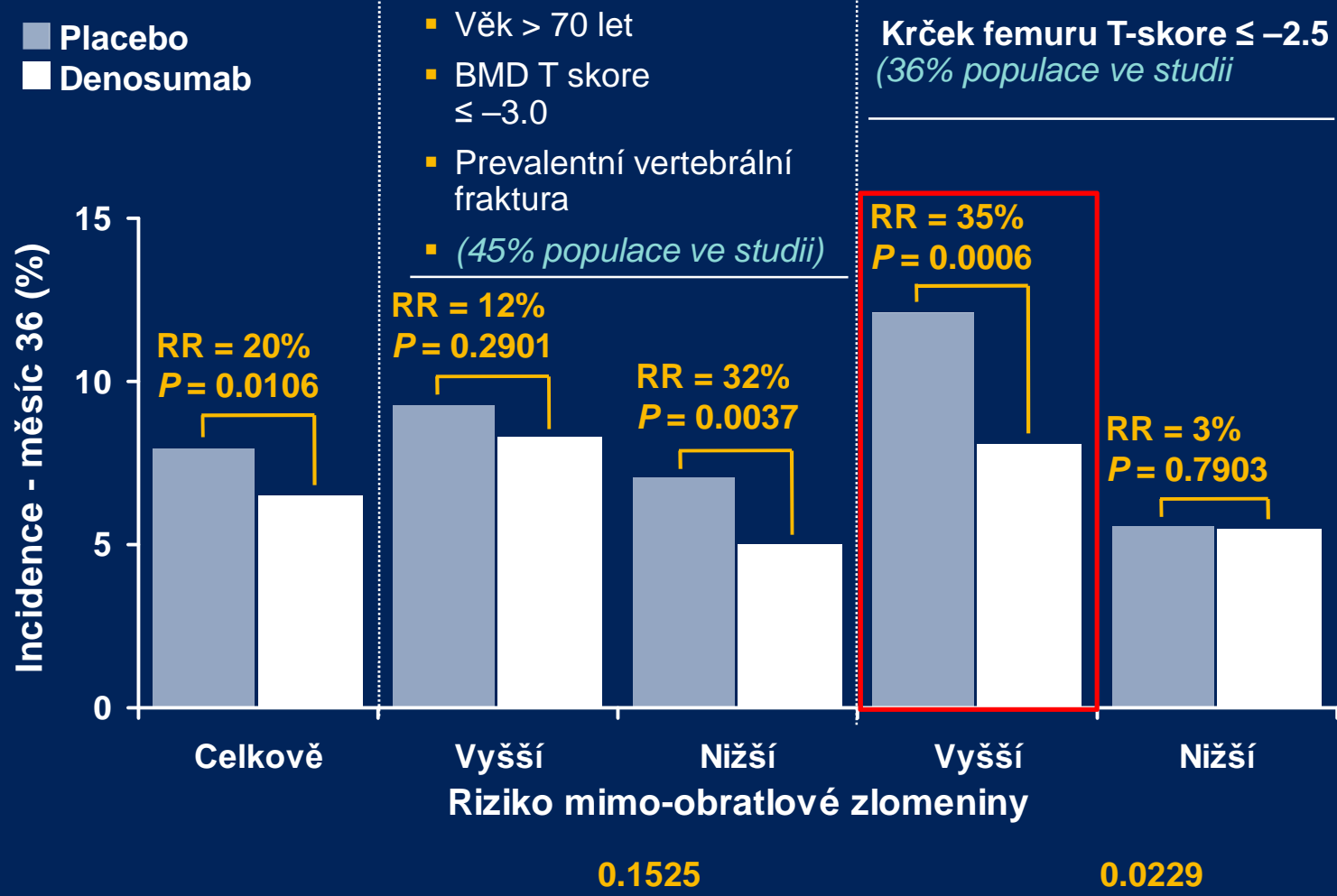
Výstup	Prespecifikovaná analýza	Post-Hoc analýza
Zlomenina obratle	Pacientky ≥ 2 níže uvedenými: <ul style="list-style-type: none"> Věk > 70 let 	Subjekty s ≥ 2 prevalentními frakturami obratlů nebo ≥ 1 prevalentní vertebrální fraktura se střední či těžkou deformitou <i>(10% populace ve studii)</i>
Mimo-obratlová zlomenina	<ul style="list-style-type: none"> BMD T skóre ≤ -3.0 L-páteře, kyčle nebo krčku femoru při vstupu do studie 	Subjekty s BMD krčku femoru T-skóre ≤ -2.5 SD při vstupu do studie <i>(36% populace ve studii)</i>
Zlomenina kyčle	<ul style="list-style-type: none"> Prevalentní vertebrální fraktura při vstupu do studie <i>(45% populace ve studii)</i> 	Subjekty s BMD krčku femoru T-skóre ≤ -2.5 SD při vstupu do studie <i>(36% populace ve studii)</i>
		Subjekty ≥ 75 let věku <i>(32% populace ve studii)</i>

BMD = bone mineral density = denzita kostního minerálu

Boonen S, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001311 and oral presentation. Data on file, Amgen.

Účinek denosumabu při vzniku nových mimo- obratlových zlomenin u rizikových sub-populací

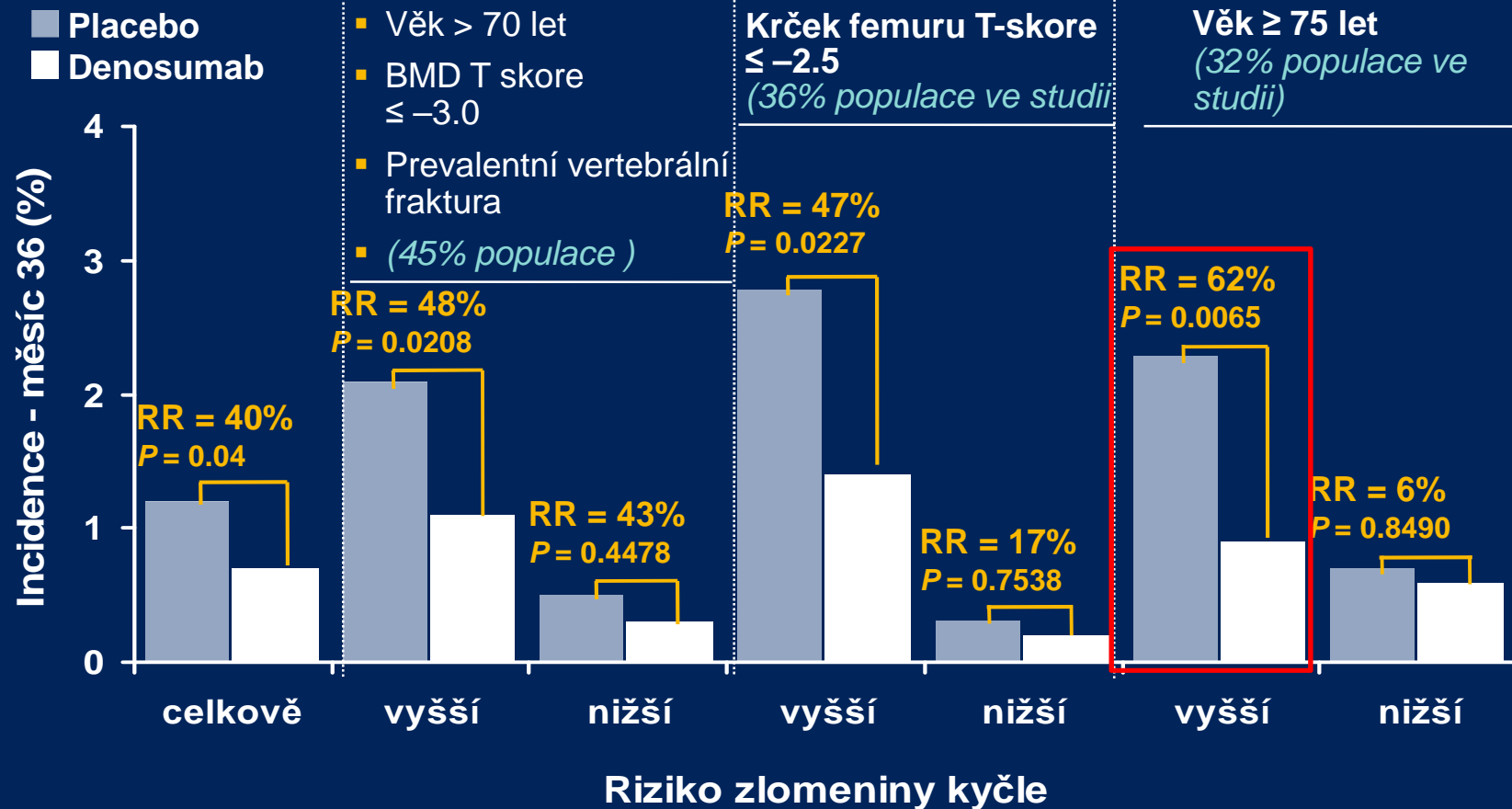
Studie FREEDOM – Sub-analýza rizikových skupin



P_{interaction}

Účinek denosumabu při vzniku zlomenin kyčle u rizikových sub-populací

Sub-analýza rizikových skupin



$P_{interaction} =$

0.6601

0.5074

0.0714

*Boonen S, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001311 and oral presentation. Data on file, Amgen.

Nežádoucí příhody během 36 měsíců

Studie fáze 3: FREEDOM

Nežádoucí příhody AE, n (%)	Placebo (n = 3 876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3 886)	<i>p</i>
Všechny AE	3 607 (93,1)	3 605 (92,8)	0,91
Závažné AE	972 (25,1)	1 004 (25,8)	0,61
Smrt	90 (2,3)	70 (1,8)	0,08
AE vedoucí k ukončení studie	81 (2,1)	93 (2,4)	0,39
AE vedoucí k ukončení léčby studijním lékem	202 (5,2)	192 (4,9)	0,55

AE = nežádoucí příhoda
dle: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

Nežádoucí příhody během 36 měsíců (pokračování) Studie fáze 3: FREEDOM

Nežádoucí příhody, n (%)	Placebo (n = 3 876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3 886)
Nežádoucí příhody		
Infekce	2 108 (54,4)	2 055 (52,9)
Malignity	166 (4,3)	187 (4,8)
Reakce v místě vpichu injekce	26 (0,7)	33 (0,8)
Hypokalcémie	3 (0,1)	0 (0)
Prodloužené hojení zlomenin	4 (0,1)	2 (0,05)
Zlomeniny diafýzy femuru	3 (0,1)	0 (0)
Zlomeniny humeru	1 (0,03)	0 (0)
Osteonekróza čelisti	0 (0)	0 (0)
Nežádoucí příhody s incidencí $\geq 2\%$ a $p \leq 0,05$		
Ekzém	65 (1,7)	118 (3,0)
Pády*	219 (5,7)	175 (4,5)
Flatulence	53 (1,4)	84 (2,2)

*kromě pádů, které se staly ve stejný den jako zlomenina
dle: Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

Nežádoucí příhody během 36 měsíců (pokračování) Studie fáze 3: FREEDOM

Závažné nežádoucí příhody, n (%)	Placebo (n = 3 876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3 886)	p
Závažné nežádoucí příhody			
Malignity	125 (3,2)	144 (3,7)	0,28
Infekce	133 (3,4)	159 (4,1)	0,14
Kardiovaskulární příhody	178 (4,6)	186 (4,8)	0,74
Mozkové příhody	54 (1,4)	56 (1,4)	0,89
Nemoc koronárních tepen	39 (1,0)	47 (1,2)	0,41
Ischemická choroba dolních končetin	30 (0,8)	31 (0,8)	0,93
Fibrilace síní	29 (0,7)	29 (0,7)	0,98
Závažné nežádoucí příhody s incidencí $\geq 0,1$ % a $p \leq 0,01$			
Celulitida (včetně erysipelu)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002
Otřes mozku	11 (0,3)	1 (< 0,1)	0,004

Souhrn klinických dat denosumabu

- Rychle účinkující látka:
 - rychlý (během 12 až 72 hodin) útlum funkce osteoklastů, která trvá až 6 měsíců
- Prokázaná účinnost ve srovnání s alendronátem (studie STAND, DECIDE) u předléčených i naivních pacientů:
 - Vyšší redukce markerů kostního obratu
 - Větší nárůst BMD ve všech měřených oblastech
- Prokázaná signifikantní účinnost denosumabu proti zlomeninám (studie FREEDOM) na všech měřených místech skeletu a dobrý bezpečnostní profil
- Pohodlné dávkování s.c. jednou za 6 měsíců a tím zaručena vysoká adherence k léčbě