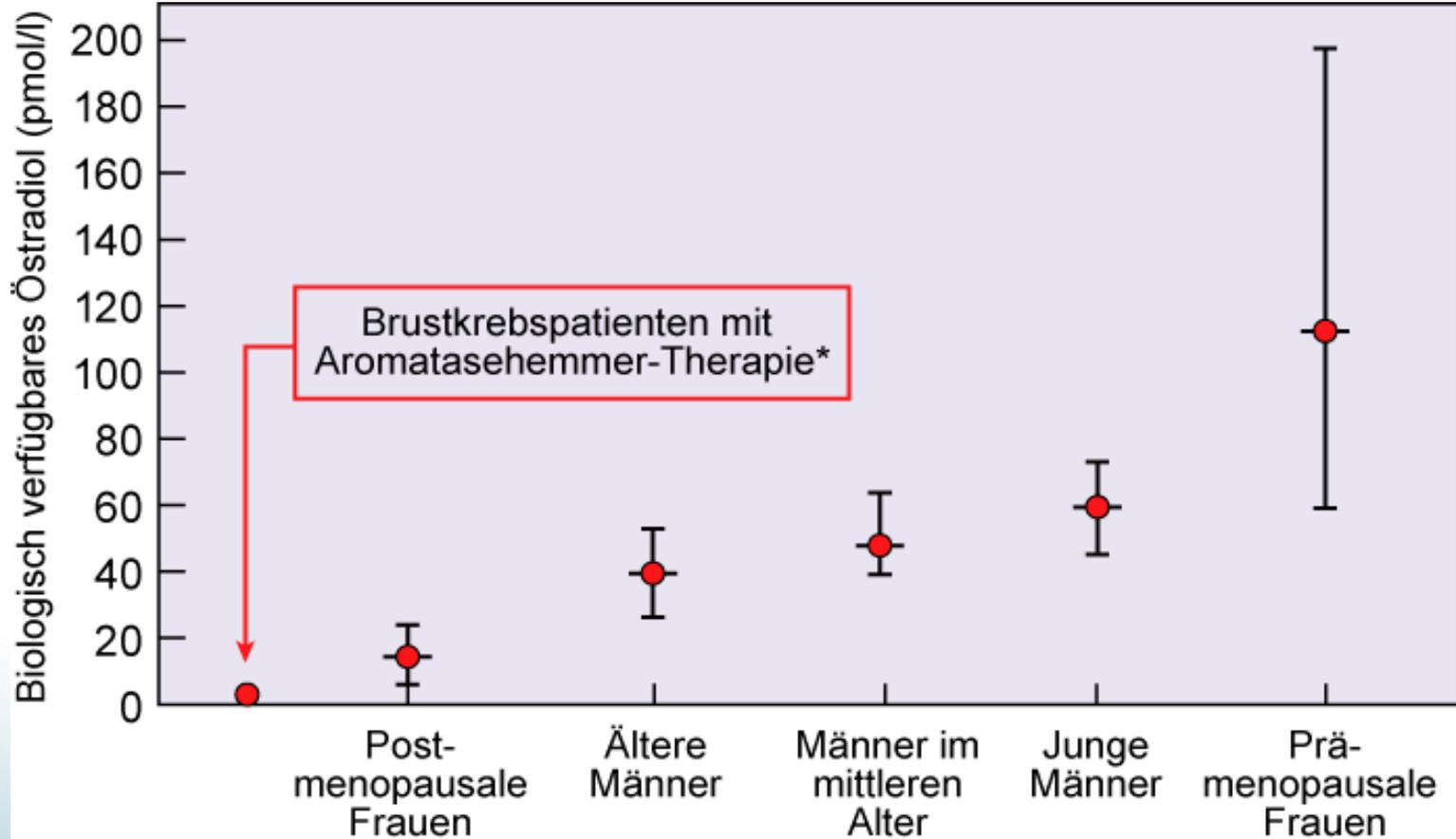


# **Denosumab (Prolia®) zur Begleitbehandlung bei Brustkrebs unter adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern**

# Übersicht

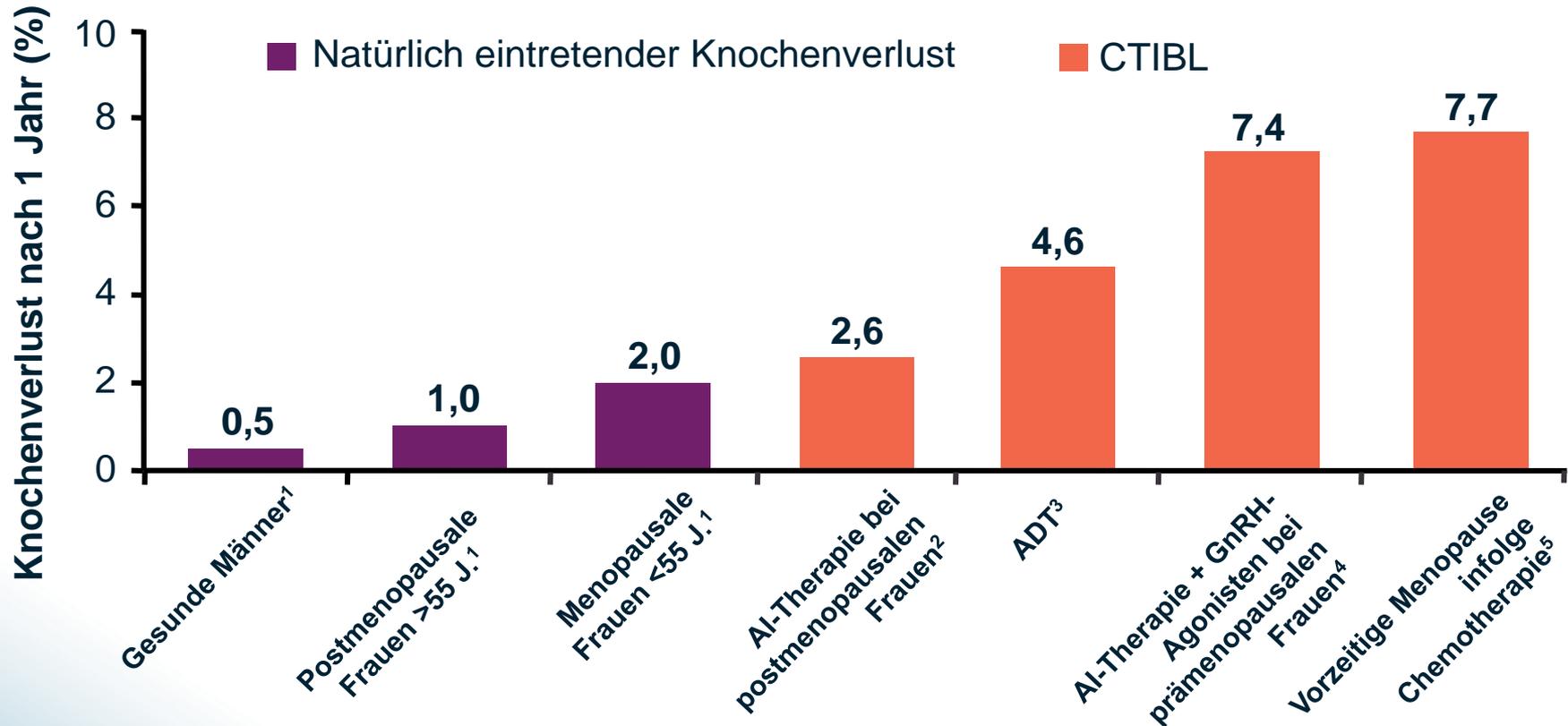
- Aromatase Inhibitor associated Bone Loss (AIBL)
- ABCSG-18 Daten (Endpunkte)
- Was passiert am Ende der Therapie?
- ABCSG-18: rebound-associated fracture Analyse

# Aromatase-Inhibitortherapie führt zur geringsten Oestrogenkonzentration



\* Basierend auf Daten von Heshmati et al, 2002.

# CTIBL erfolgt schneller als der natürlich eintretende Knochenverlust

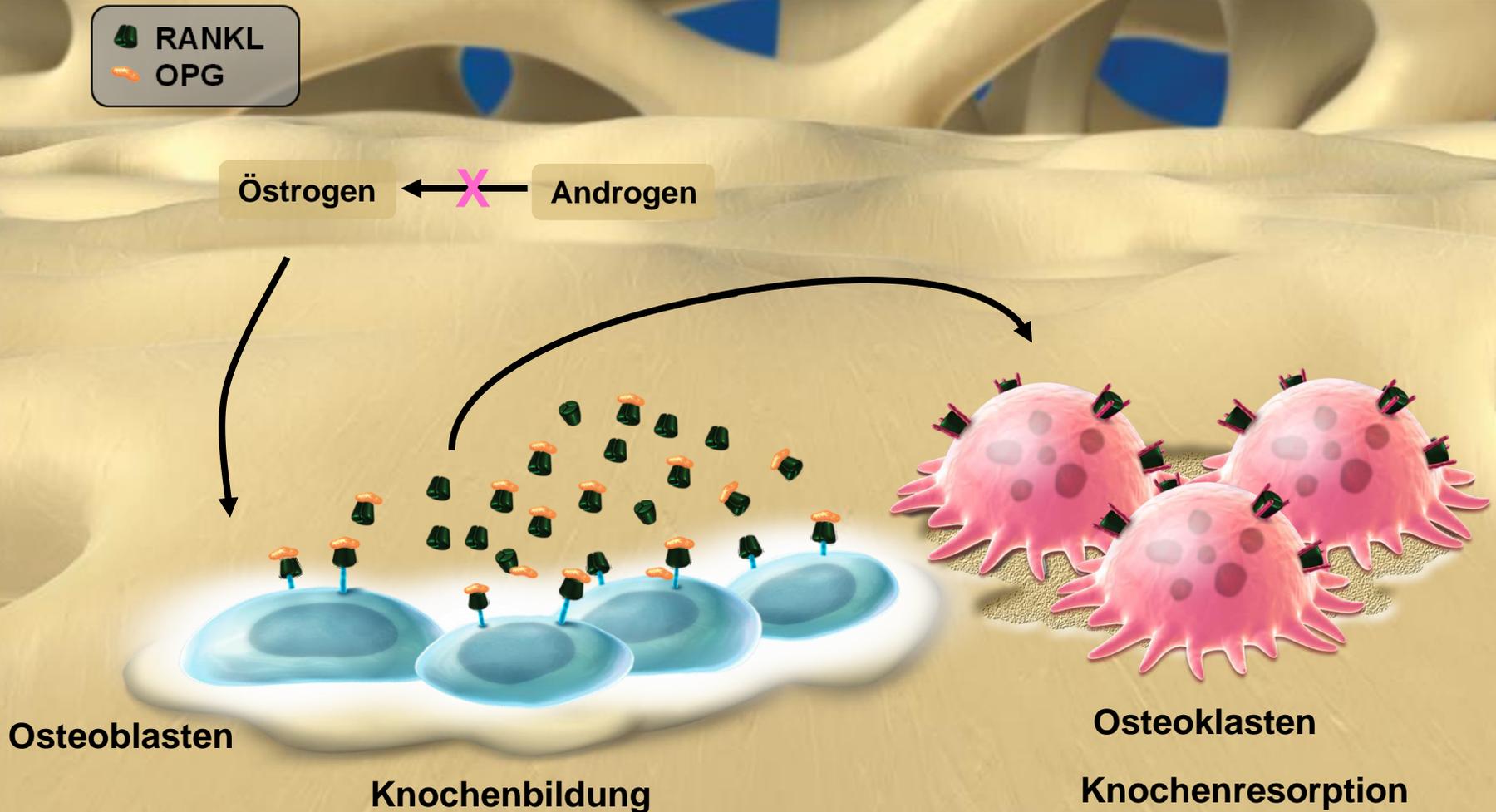


## Hormonablative Therapie

→ Beschleunigung des Knochenverlustes

→ Erhöhtes Risiko für Frakturen und frakturbedingte Mortalität

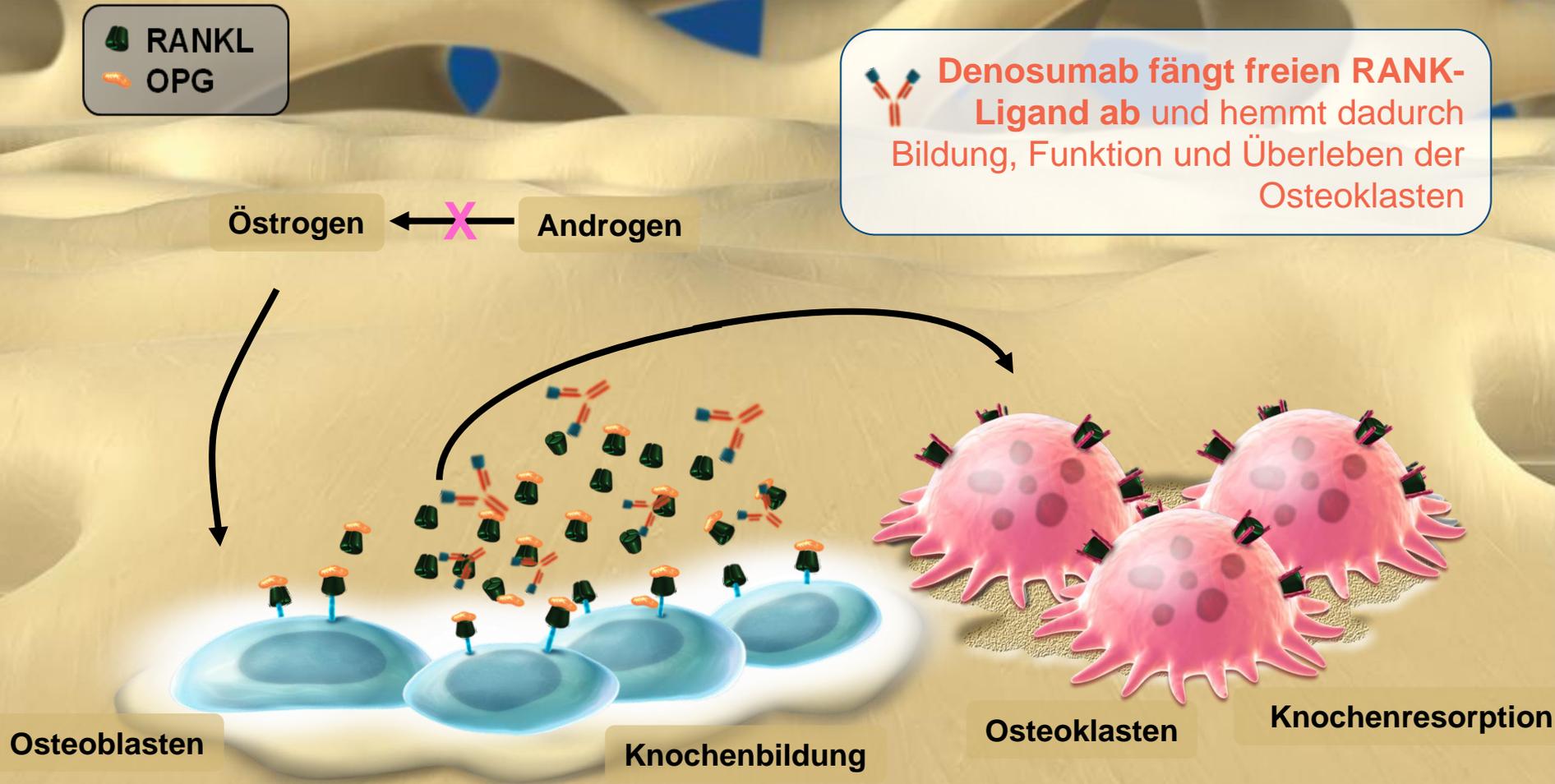
# Hormonablation führt zu verminderter OPG-Produktion



OPG, Osteoprotegerin; RANKL, Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand.

Nach Boyle WJ, *et al.* Nature 2003; 423:337-42..

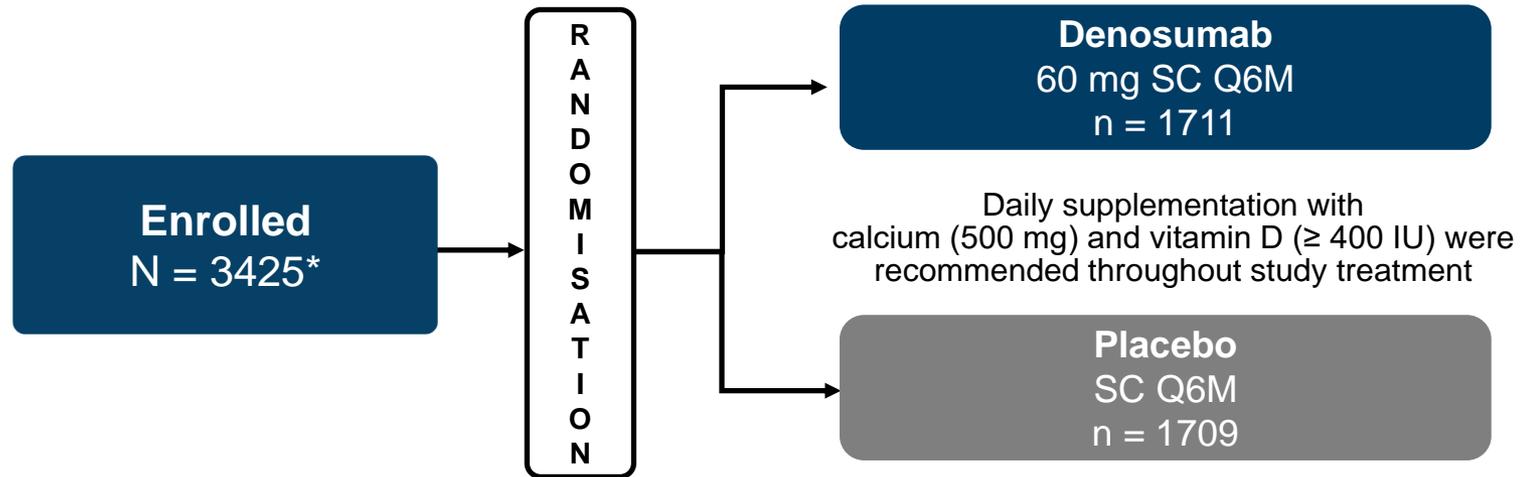
# Hormonablation führt zu verminderter OPG-Produktion



OPG, Osteoprotegerin; RANKL, Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand.

Nach Boyle WJ, *et al.* Nature 2003; 423:337-42..

# ABCSSG-18: study design



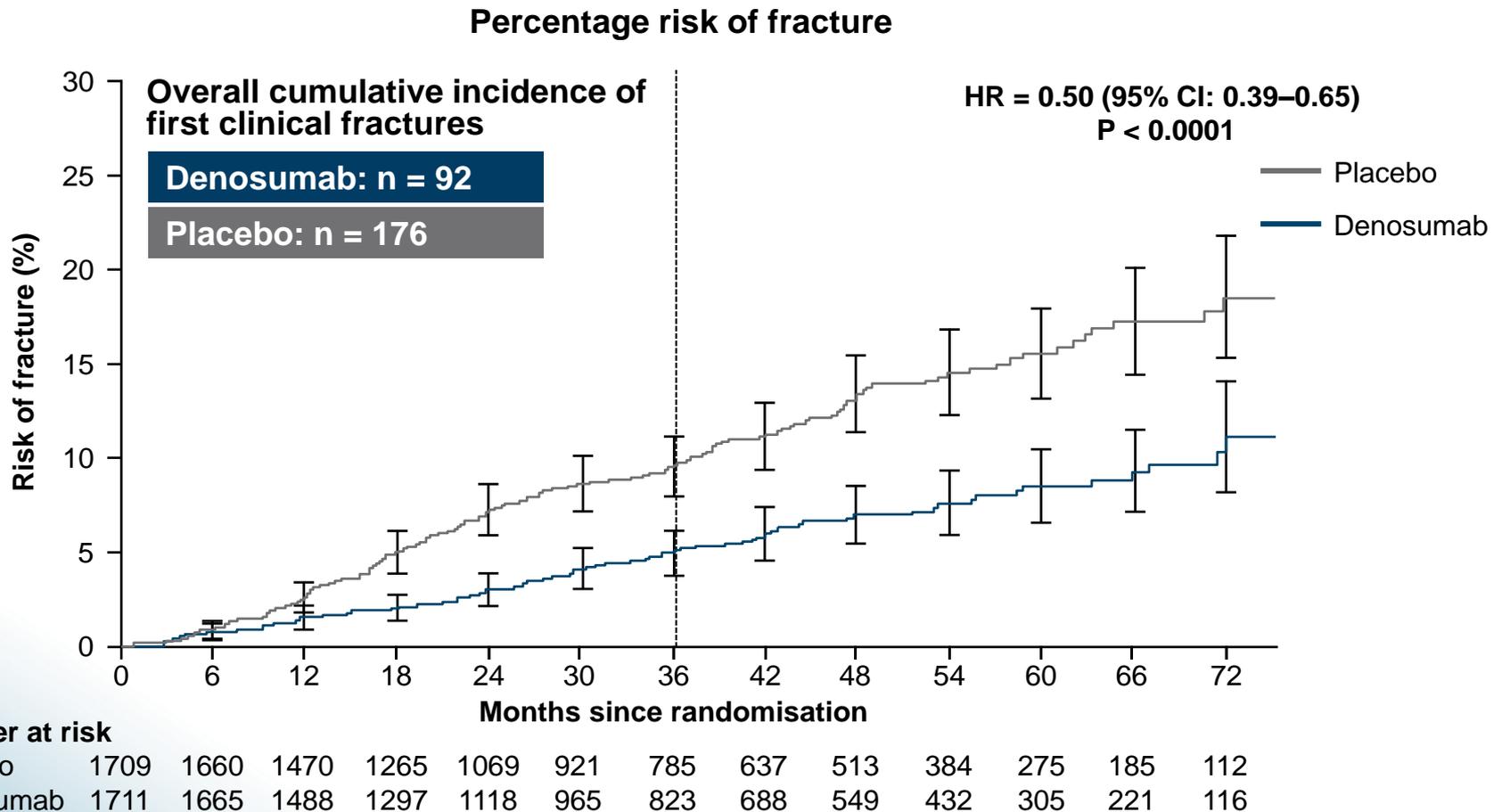
## Key inclusion criteria

- **Postmenopausal women<sup>†</sup>**
- Histologically confirmed non-metastatic ER+ and/or PR+ adenocarcinoma of the breast
- Receiving or due to receive adjuvant non-steroidal AI therapy
- Eastern Cooperative Oncology Group performance score: 0 or 1

## Key exclusion criteria

- AI therapy for > 24 months before trial inclusion
- Previous or concurrent treatment with SERMs
- Evidence of metastatic disease
- **Ongoing or previous IV BPs; oral BPs<sup>‡</sup>**
- Previous denosumab therapy
- Known history of: Paget's disease, Cushing's disease, hyperprolactinaemia, hypercalcaemia, hypocalcaemia or other active metabolic bone disease
- Major surgery or traumatic injury < 4 weeks before randomisation

# ABCSG-18: denosumab significantly delayed time to first clinical fracture vs placebo



Percentage risk of fracture based on Kaplan–Meier time-to-event analysis within each treatment group at 6-month intervals. The HR and P value were calculated from a Cox model including treatment groups as the independent variable and stratified by the randomisation stratification factors. Error bars are 95% CIs. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

# ABCSG-18: the most common reported AEs and serious AEs were similar between treatment groups

Category	Placebo SC Q6M (n = 1690)	Denosumab 60 mg SC Q6M (n = 1709)
<b>AEs, n (%)*</b>		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	801 (47)	832 (49)
Arthralgia	437 (26)	435 (26)
Back pain	145 (9)	151 (9)
Bone pain	110 (7)	137 (8)
Vascular disorders	394 (23)	472 (28)
Hot flush	230 (14)	263 (15)
Hypertension	93 (6)	111 (7)
General disorders and administration site conditions	244 (14)	277 (16)
Fatigue	98 (6)	108 (6)
<b>Serious AEs, n (%)†</b>		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	120 (7)	134 (8)
Osteoarthritis	57 (3)	62 (4)
Invertebral disc protrusion	15 (< 1)	14 (< 1)
Injury, poisoning, and procedural complications	68 (4)	55 (3)
Meniscus injury	24 (1)	23 (1)
Nervous system disorders	57 (3)	66 (4)
Carpal tunnel syndrome	13 (< 1)	14 (< 1)
Eye disorders	32 (2)	25 (2)
Cataract	28 (2)	16 (< 1)
Endocrine disorders	13 (< 1)	23 (< 1)
Goitre	12 (< 1)	21 (1)

\*All AEs that occurred in more than 5% of all patients are listed;

†All serious AEs that occurred in more than 25 patients are listed.

**AMGEN**<sup>®</sup>

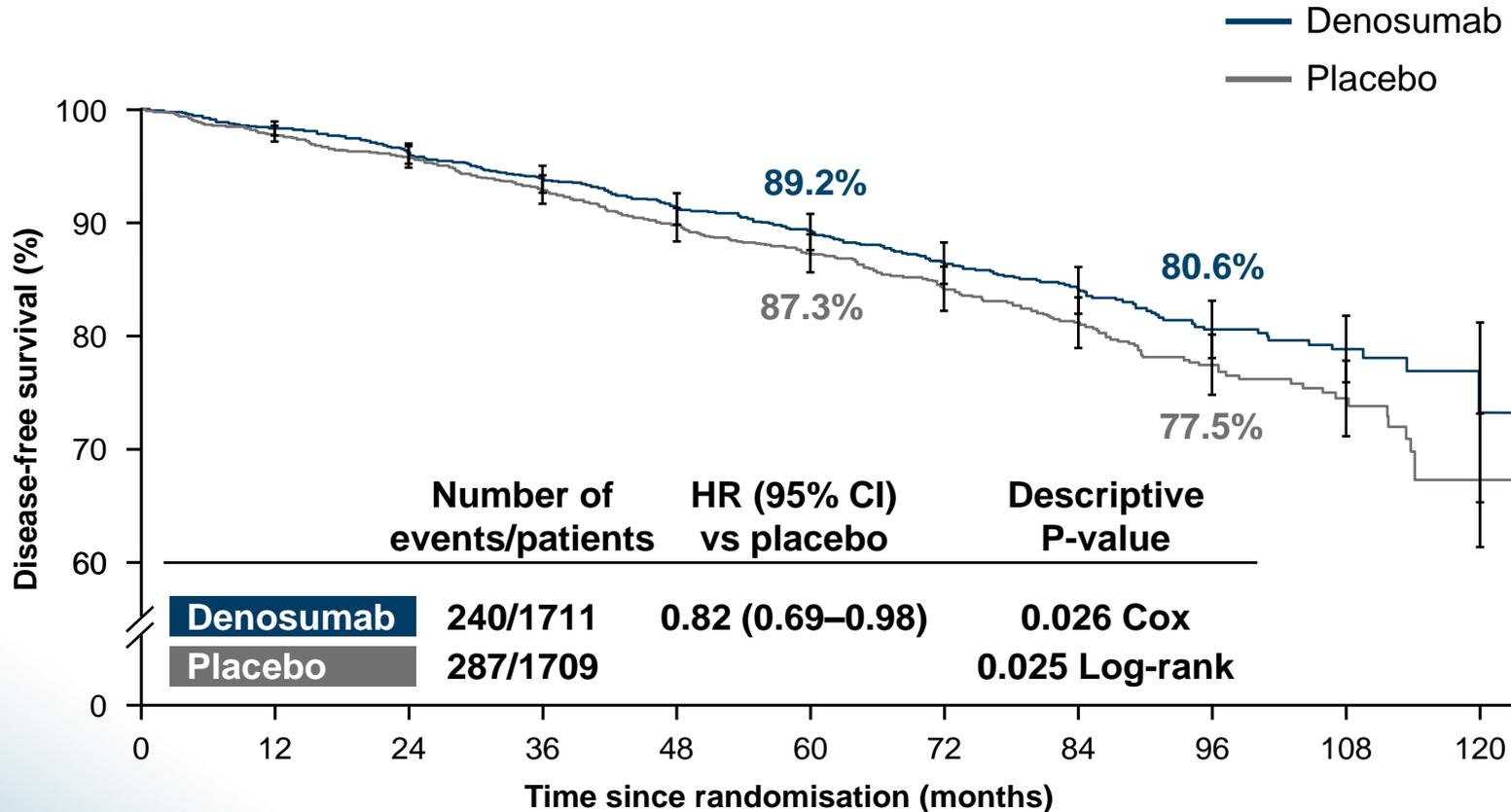
Oncology

# ABCSSG-18: similar AE rates were reported between the denosumab and placebo groups

<b>AEs, n (%)</b>	<b>Placebo SC Q6M (n = 1690)</b>	<b>Denosumab 60 mg SC Q6M (n = 1709)</b>
All AEs	1334 (79)	1366 (80)
Serious AEs	511 (30)	521 (30)
AEs considered related to study drug	49 (2.9)	80 (4.7)

AE, adverse event.

# ABCESG-18: descriptive DFS ITT analysis (including open-label unblinded phase)



### Patients at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Placebo	1709	1627	1562	1484	1331	1015	743	485	265	113	14
Denosumab	1711	1622	1549	1495	1341	1039	748	520	288	129	19

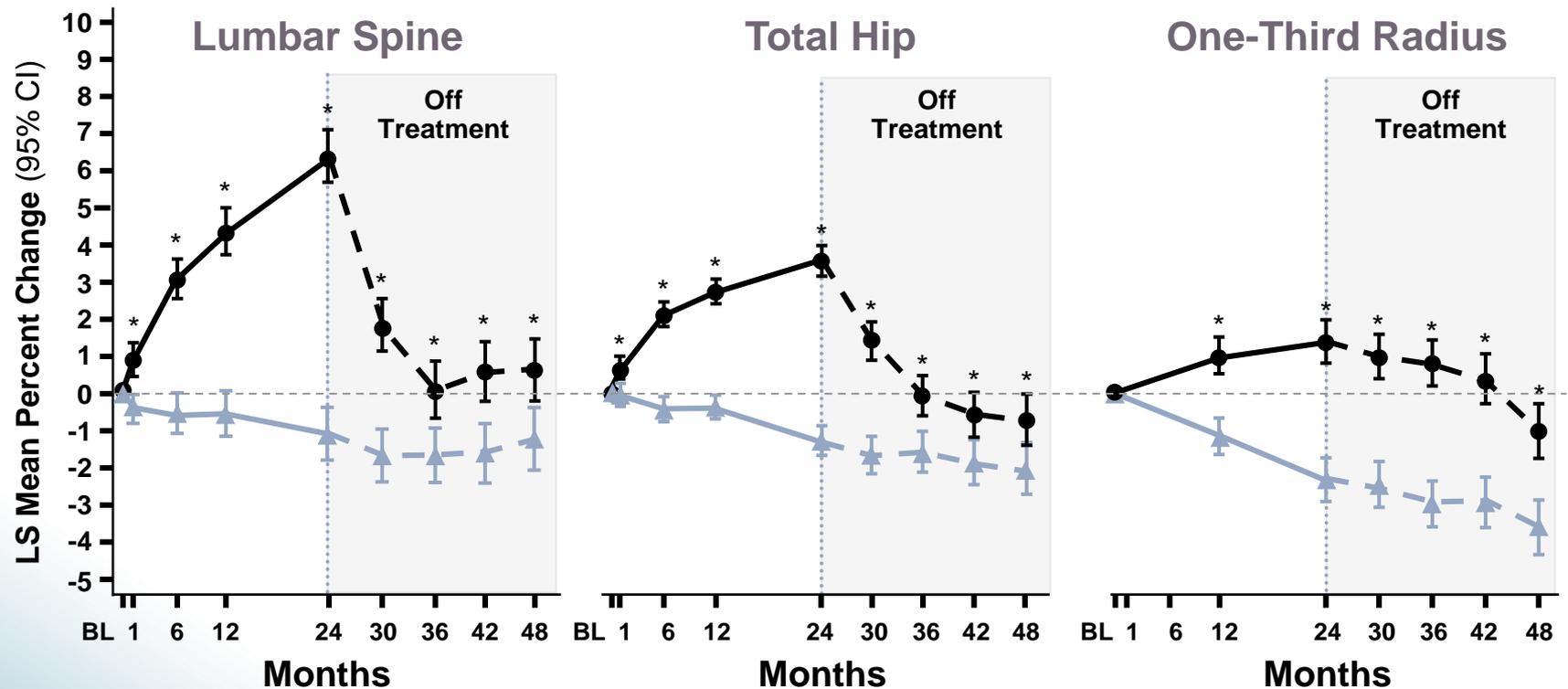
Stratified by hospital type, use of prior AI and baseline lumbar spine BMD.

Gnant M, et al. J Clin Oncol 2018;36:abstract 500 and oral presentation.

# Denosumab ist eine reversible Therapie

## Phase 3 Osteoporosis Prevention Trial – Extension Study

▲ Placebo (n = 128)    + Denosumab 60 mg Q6M (n = 128)



\* $p \leq 0.0071$  vs placebo

BL=baseline; BMD=bone mineral density; CI=confidence interval; LS=least squares; Q6M=once every 6 months

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972-980

# Risiko für MVF nach dem Absetzen Prolia

## Fallberichte von Multiplen Vertebralen Frakturen (MVF)

- **Postmenopausale Osteoporose und Brustkrebs Setting** (Prävention während adjuvanter Hormontherapie) sind publiziert<sup>1, 2</sup> und bei Swissmedic gemeldet worden
- Zeitpunkt der publizierten MVF: 8-18 Monate nach der letzten Denosumab Dosis

## Anpassung der Schweizer Fachinformation

- Unerwünschte Wirkungen: 0.1-1%
- «Gelegentlich: Multiple vertebrale Frakturen nach Absetzen der Behandlung mit Prolia (ein erhöhtes Risiko ist bei Patienten mit vorangegangenen vertebrealen Frakturen bekannt)»<sup>3</sup>

1 Anastasilakis et al. JBMR 2017 (24 MVF Fälle)

2 Tripto-Shkolnik et al. Calcified Tissue International 2018 (8 MVF Fälle)

3. <http://www.swissmedicinfo.ch/>

# ABCSG-18 analyses

Late breaker abstract accepted at ASBMR. Oral presentation 01Oct18

**Fracture Risk after Stopping Adjuvant Denosumab in Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitor Therapy - an Analysis of 3,425 Postmenopausal Patients in the Phase III ABCSG-18 trial**

*Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Bergh J, Jakesz R, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Exner R, Fesl C, Frantal S, Singer C, Gnant M, on behalf of the ABCSG*

# ABCSG-18: rebound fractures Analyse Methode

## Patienten

- mindestens 1 Dosis Dmab/Placebo erhalten
- sind in off-treatment Periode:  
**6 Monate** nach letzter Dosis Dmab/Placebo



**➔ 3189 Patienten (1613 Dmab / 1576 Placebo)**

(Total ITT: 3425)

# Patienten Charakteristika: ausgeglichen

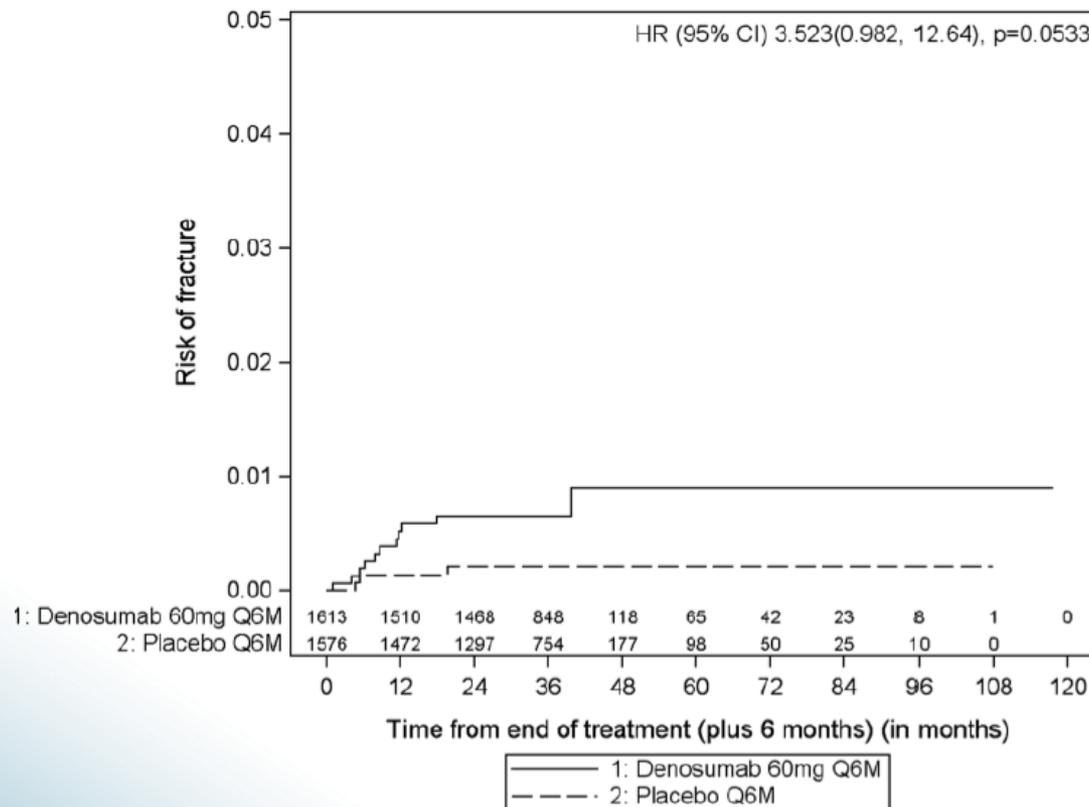
		Denosumab n= 1613	Placebo n= 1576	Total n= 3189
Age at Off-Treatment	Median	67 (44,93)	67 (42,92)	67 (42,93)
BMI	Median	26.8 (16.9,50.1)	26.6 (16.5,54.5)	26.7 (16.5,54.5)
BMD Baseline	T-Score <-1	719 (44.6%)	712 (45.2%)	1431 (44.9%)
	T-Score ≥-1	894 (55.4%)	864 (54.8%)	1758 (55.1%)

# Resultate: Mehr Patienten haben MVF nach Dmab Stopp

		Dmab n=1613	Placebo n=1576	Faktor
Patienten mit Frakturen (ohne Schädel, Finger, Zehen)		98 6.1%	101 6.4%	1
Patienten mit klinischen vertebraalen Frakturen		22 1.4%	9 0.6%	2.4
Patienten mit klinischen multiplen vertebraalen Frakturen		11 0.7%	3 0.2%	3.5

# Resultate: Mehrheit der MVF in den ersten 12 Monaten nach Therapieende

Mediane Follow-up: 36 Monate



# Resultate: MVF abhängig von Zeitpunkt des AI und Dmab Stopps

	n (%)	Dmab	PBO
AI Stopp mehr als 6 Monate nach Dmab Stopp 	2451 76.9%	22 <b>0.5%</b>	7 <b>0.1%</b>
AI Stopp innerhalb 6 Monate nach Dmab Stopp 	387 12.1%	0 <b>0%</b>	1 <b>0.1%</b>
AI Stopp vor Dmab Stopp 	295 9.3%	6 <b>0.2%</b>	0 <b>0%</b>

# ABCSG-18 rebound-associated fracture Analyse

- Keine erhöhtes Frakturrisikos nach Absetzen von Dmab<sup>1</sup>
- Es wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für VF und MVF nach Absetzen von Dmab identifiziert<sup>1</sup>
- In der ABCSG-18 rebound-associated fracture Analyse haben total 0.7% Patienten MVF erlitten (vs. 0.2% nach Placebo)<sup>1</sup>

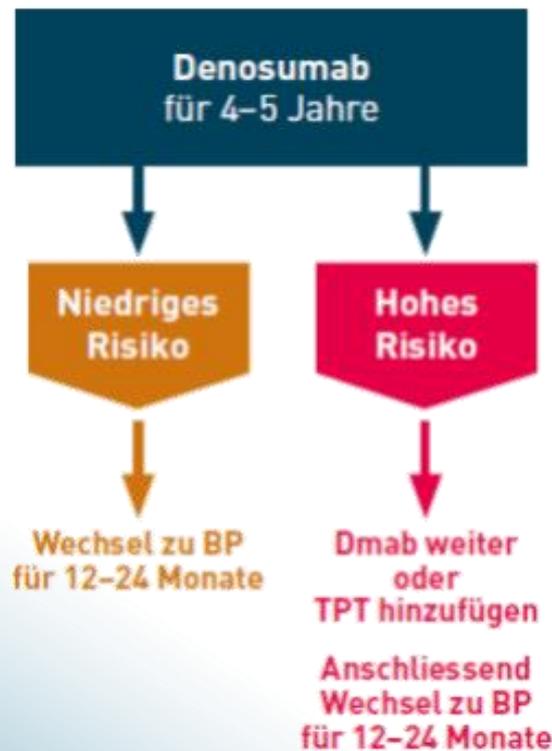
 Entspricht den aktuellen Angaben im Schweizer Label (0.1-1%)<sup>2</sup>

1. Pfeiler G, et al. Presented at the 2018 ASBMR Meeting, Oct 1, 2018; Montreal, Canada. Abstract 1167.

2. <http://www.swissmedinfo.ch/>

# SVGO Leitlinien: nach dem Absetzen von Dmab

## Empfehlung der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose 2017



Hohes Risiko wird definiert als:

- Prävalente Frakturen
- Tiefer T-Score Oberschenkelhals
- **Aromatase Inhibitor** oder ADT Therapie
- Glucocorticoid Therapie

(Adaptiert nach Meier C et al. Swiss Med Wkly. 2017)