

ПРОЛИА (ДЕНОСУМАБ): АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА (ASMBR) 2014

Е.А. ПИГАРОВА*

к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава Российской Федерации



Ежегодный съезд Американского общества исследования костного и минерального обмена (ASMBR) в этом году прошел в городе Хьюстон (США) 12—15 сентября. ASMBR уже более 30 лет объединяет самых разнообразных и влиятельных научных и клинических лидеров области, а его ежегодные съезды являются функциональной площадкой для обмена достижениями передовых клинических, трансляционных и экспериментальных исследований костей и минерального обмена.

В этом году внимание исследователей было приковано, в том числе, к деносумабу, полностью человеческому моноклональному антителу, которое с высокой специфичностью связывает RANKL, снижая количество и активность остеокластов, подавляя костную резорбцию.

На съезде представлены результаты дополнительных анализов данных 3-летнего исследования FREEDOM, корневого исследования эффективности и безопасности деносумаба при постменопаузальном остеопорозе, и его 7-летнего продолжения FREEDOM EXTENSION. Первое, показало выраженное повышение минеральной плотности кости (МПК), снижение маркеров костного метаболизма, числа переломов позвонков (68%), бедра (40%) и внепозвоночных переломов (20%) в сравнении с плацебо в течение 3-летнего периода лечения. Второе — представило доказательства продолжающегося прироста минеральной плотности кости (МПК), снижения риска переломов без изменения профиля безопасности. Некоторыми из этих результатов хотелось бы поделиться.

Adachi J.D. и соавт.: Эволюция характеристик субъектов в исследовании FREEDOM и его продолжении до 8 лет [1].

Изменение демографических характеристик популяции в течение длительных исследований препаратов, которые и проводятся при остеопорозе, может потенциально влиять на интерпретацию эффективности и безопасности конечных точек, поэтому исследовательская группа под руководством Adachi J.D. провела сравнительный анализ демографических показателей пациентов FREEDOM при включении в исследование и на момент окончания 5-летнего лечения в рамках FREEDOM EXTENSION (суммарно 8 лет лечения деносумабом). Исходные характеристики пациентов были схожими в начале обоих исследований, хотя в FREEDOM EXTENSION все они были закономерно на 3 года старше, частота вертебральных переломов у пациентов, получавших плацебо в течение корневого исследования, была немного выше при включении в FREEDOM EXTENSION, чем в FREEDOM (25% vs. 22%), а пациенты, получавшие деносумаб, имели более высокие средние показатели МПК при включении в FREEDOM EXTENSION. При анализе демографических параметров авторы пришли к заключению, что популяция пациентов FREEDOM EXTENSION сохранила характеристики когорты исследования FREEDOM, и, таким образом, низкая частота переломов и схожий профиль безопасности отражают истинный длительный терапевтический эффект деносумаба.

Cummings S.R. и соавт.: Анализ виртуальных близнецов: эффективность 8-летнего лечения деносумабом на снижение частоты новых вертебральных и невертебральных переломов [2].

Этические соображения ограничивают продолжительность применения плацебо в рандомизированных клинических исследованиях, что, несомненно, сужает границы возможностей оценки эффективности новых методов терапии в течение длительного времени лечения. При продолжении корневых исследований в открытом дизайне по применяемому препарату, существует теоретическое отклонение характеристик в популяции включаемых субъектов в фазу продления в пользу более здоровых и приверженных к лечению, в отличие от тех, которые были из исследования или не были включены в его продолжение. Метод виртуальных близ-

нецов учитывает эти ограничения, симулируя субъекты на длительном лечении плацебо («виртуальных близнецов») с идентичными характеристиками субъектам включаемым в продолжение корневого исследования. Именно этот метод был применен для оценки снижения риска переломов после 8 лет лечения деносумабом (3 года лечения в рамках FREEDOM и 5 лет продолжения лечения в рамках FREEDOM EXTENSION). На момент окончания 8-летнего лечения деносумабом частота новых вертебральных переломов (5,5%) была значимо ниже, чем рассчитанная для виртуального близнеца (9,2%; RR: 0,60; 95% CI: 0,44-0,88). Наблюдавшаяся частота невертебральных переломов при длительном лечении деносумабом также была ниже у виртуальных близнецов группы плацебо (RR: 0,54; 95% CI: 0,42-0,70). Таким образом, анализ виртуальных близнецов также подтверждает значимое снижение риска новых вертебральных и невертебральных переломов при длительном лечении деносумабом.

Ferrari S. и соавт.: Процент женщин, достигающих не остеопоротических значений МПК по Т-критерию в области позвоночника и бедра при 8-летнем лечении деносумабом [3].

Клинические рекомендации по лечению остеопороза в настоящее время не определяют каких-либо целевых значений в отличие от других хронических заболеваний, таких как, например, гипертония или сахарный диабет. В целом отсутствие потери МПК и переломов считаются успехом лечения. Это, конечно, далеко от идеала, поскольку успех определяемый отсутствием негативных исходов, не дает реальной цели лечения. Потенциальными целями лечения остеопороза могут быть достижение значений МПК по Т-критерию более -2,5, что представляет собой допустимых уровень риска переломов. Авторы данного доклада представили процент женщин, достигших различных возможных целевых значений МПК по Т-критерию в области бедра и поясничного отдела позвоночника за время 8-ми летнего лечения деносумабом 60 мг п/к каждые 6 мес (3 года лечения в рамках FREEDOM и 5 лет продолжения лечения в рамках FREEDOM EXTENSION. При включении в исследование FREEDOM средние (SD) Т-критерии в позвоночнике и бедре составили -2,83 (0,67) и -1,85 (0,79), соответственно, для пациентов получавших деносумаб и включенных в дальнейшее продолжение лечения. Процент женщин, достигших те или иные значения Т-критерия прогрессивно увеличивался при лечении: с 11% до 82% для Т-критерия >-2,5, с 4% до 65% для >-2,2, с 2% до 53% для >-2,0 и с 1% до 39% для >-1,8. Квартили исходных Т-критериев оставались в целом неизменными в течение 8-летнего лечения деносумабом, и прирост МПК демонстрирует схожую траекторию у всех пациентов независимо от исходного значения МПК. Авторы заключают, что значимая пропорция женщин с остеопорозом достигает не остеопоротических значений Т-критериев, и акцентируют внимание на необходимости обсуждения вопросов целевых значений при лечении остеопороза.

Bilezikian J.P. и соавт.: Деносумаб восстанавливает потерянную вследствие старения кортикальную кость в области дистальной части лучевой кости и снижает риск переломов кисти: анализ перекрестных групп исследования FREEDOM EXTENSION [4].

В виду того, что скелет человека на 80% состоит из кортикальной кости, ее потеря представляет собой основу повышенного риска переломов. Как показали предыдущие исследования, в отличие от других медикаментозных средств для лечения остеопороза, деносумаб повышает МПК в области кортикальной кости, в т.ч. лучевой кости. Авторы же данной работы поставили своей целью изучение изменений МПК в области лучевой кости и частоту

*e-mail: kpigarova@gmail.com

переломов запястья в течение 3 лет плацебо и 5 последующих лет терапии деносуабом в исследованиях FREEDOM и FREEDOM EXTENSION. 115 пациенткам этих исследований проводилось измерение МПК в области лучевой кости. Исходно до включения в исследование FREEDOM средней Т-критерий в области 1/3 лучевой кости составлял $-2,53 \pm 1,18$, и на фоне приема кальция и витамина D отмечалась потеря МПК в среднем на $-1,2\%$, тем не менее, после включения в исследование FREEDOM EXTENSION с началом терапии деносуабом потеря МПК за предыдущие 3 года нивелировалась и к 5 году активного лечения в общей сложности наблюдался ее прирост на $1,5\%$ от исходных значений при включении в FREEDOM. Частота переломов запястья у пациентов, получавших плацебо в исследовании FREEDOM, была $1,02$ (95% CI: $0,8-1,29$) на 100-человеко-лет. В течение последующих 3 лет терапии деносуабом в рамках FREEDOM EXTENSION этот уровень не менялся, но в течение 4 и 5 лет исследования значительно снизился до $0,57$ (95% CI: $0,34-0,95$, $p=0,03$). Эти данные являются первым свидетельством клинической важности предотвращения потери кортикальной костной ткани.

Napoli N. и соавт.: Влияние деносуаба на концентрацию глюкозы натощак у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом: результаты, полученные у больных с сахарным диабетом и преддиабетом, принимавших участие в исследовании FREEDOM [5].

Нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета 2 типа и преддиабета широко распространены в популяции, и их распространенность с возрастом растет, что делает, несомненно, очень важной оценку влияния новых медикаментозных препаратов на углеводный обмен, в том числе у пациентов уже страдающих его нарушениями. Исследователями под руководством Napoli N. была рассчитана средняя концентрация глюкозы натощак у женщин, страдавших сахарным диабетом и преддиабетом, отдельно для получавших медикаментозное лечение и нет. Сведения о наличии сахарного диабета получали из анамнеза пациентов, или на них указывали прием гипогликемических средств и концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак более 126 мг/дл, преддиабет определялся как концентрация глюкозы натощак $100-125$ мг/дл при условии отсутствия приема гипогликемических препаратов. Исследователи обнаружили, что деносуаб не оказывал влияния на уровни глюкозы в сыворотке крови натощак у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом и преддиабетом, но в подгруппе лиц не получавших гипогликемическую терапию выявлено снижение глюкозы в среднем на $-6,8$ мг/дл (95% CI: $-12,6;-1,0$; $p=0,02$), что может указывать на наличие клинически значимого влияния блокады RANKL на метаболизм глюкозы.

Watts N.B. и соавт.: Оценка инвазивных процедур на полости рта и связанных с ними осложнений у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получающих лечение деносуабом [6].

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) это редкое, но серьезное осложнение лечения некоторыми антирезорбтивными препаратами, в т.ч. деносуабом, а инвазивные процедуры полости рта (ИППР) признаются важным фактором риска этого осложнения. В своем исследовании Watts N.B. и соавт. отслежили случаи ИППР в течение 5 лет лечения в рамках исследования FREEDOM EXTENSION: на 3-х летнем визите женщин просили описать все ИППР за последние 3 года их участия в исследовании, далее же каждые 6 месяцев они документировали состояния/процедуры ротовой полости с момента предыдущего опроса. Большинство (78%) женщин приняли участие в данных опросах: 1827 женщин группы длительного лечения деносуабом (3+5 лет) и 1709 женщин из группы перекреста, которые в корневом исследовании получали плацебо и были переведены в FREEDOM EXTENSION на лечение деносуабом. В течение 5 лет исследования FREEDOM EXTENSION 42,4% женщин имели ИППР, частота отдельных процедур (субгингивальная чистка корней зубов, дентальная имплантация, экстракция зубов, потеря зуба без врачебного вмешательства, оперативные вмешательства на челюсти) была сравнима между группами. Распространенность ОНЧ была $0,4\%$ (7/1500 пациентов) среди женщин имевших ИППР и $0,05\%$ у женщин не сообщавших о ИППР. Таким образом, несмотря на то, что ИППР были широко распространены в этой группе пациентов, получавших деносуаб, ОНЧ наблюдался редко. Исследование связи

ОНЧ с ИППР будет продолжено проспективно для оценки его частоты при длительном лечении.

В ходе конференции ASMBR были также представлены доклады результатов исследовательских работ, проведенных вне корневых исследований FREEDOM и FREEDOM EXTENSION, поднимающие вопросы нежелательных явлений при применении деносуаба, а также особенности назначения антиостеопоротического терапии.

Geller M. и соавт.: Данные постмаркетингового контроля безопасности деносуаба (Пролia) в отношении атипичных переломов бедра, остеонекроза челюсти, тяжелой симптоматической гипокальциемии и анафилаксии [7].

Производитель деносуаба Amgen ведет постмаркетинговую базу данных с отслеживанием всех сообщаемых нежелательных явлений лечащими врачами, пациентами и получаемыми из других источников. На сентябрь 2013 года опыт лечения деносуабом составил 1 252 566 человеко-лет. Атипичные переломы бедра зафиксированы у 4 пациентов, при этом все пациенты ранее получали бисфосфонаты, у двух пациентов произошла консолидация, по двум пациентам данных по динамике состояния нет. Относительно ОНЧ подано 32 сообщения, соответствующих определению AAOMS (2009). Факторами риска ОНЧ были ≥ 1 : глюкокортикоиды, химиотерапия, предшествующее лечение бисфосфонатами, более старший возраст и инвазивные стоматологические процедуры. Треть сообщений свидетельствовали об излечении процесса, треть были еще продолжающимися, и оставшаяся треть случаев не сопровождалась данными о динамике процесса. Рутинный фармаконадзор в 2011 году показал 8 случаев лабораторно подтвержденной симптоматической гипокальциемии, включающей симптомы судорог и/или тетании; 7 из 8 пациентов имели хроническую почечную недостаточность, являющуюся самостоятельным фактором риска гипокальциемии; большинство случаев имело место в течение 30 дней после введения деносуаба и регрессировали после в/в или перорального назначения препаратов кальция/витамина D. В 2012 фармаконадзор сообщал в общей сложности о 5 случаях врачебно подтвержденной анафилаксии, включавшей симптомы гипотензии, диспноэ, отека лица и верхних дыхательных путей, крапивницы. Большинство случаев возникло в течение 1 дня после первой дозы деносуаба, лечение в условиях отделений интенсивной терапии включало антигистаминные препараты в/в или пероральные стероиды, летальных исходов не было. Таким образом, постмаркетинговый опыт применения деносуаба свидетельствует о низкой частоте нежелательных эффектов, отсутствии дополнительных побочных эффектов, не описанных в корневых исследованиях, и благоприятном соотношении пользы к риску.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Adachi J.D., Ho P.R., Lin C.J.F., Bolognese M.A., Bone H.G., Hadji P., Papapoulos S., Recknor C., Daizadeh N.S., Dakin P., Wagman R.B., Ferrari S. Evolution of Subject Characteristics in FREEDOM and its Extension for Up to 8 Years. J Bone and Mineral Research; 29 (Supple 1): M00391.
2. Cummings S.R., Vittinghoff E., Daizadeh N.S., Austin M., Wang A., Wagman R.B. Virtual Twin Estimates: Continued New Vertebral and Nonvertebral Anti-Fracture Efficacy Through 8 Years of Treatment With Denosumab. J Bone and Mineral Research; 29 (Supple 1): FR0397.
3. Ferrari S., Libanati C., Lin C.J.F., Adami S., Brown J.P., Cosman F., Czerwin'ski C., de Grego'rio L.H., Malouf J., Reginster J.-Y., Daizadeh N.S., Wang A., Wagman R.B., Lewiecki E.M., Cummings S. Percentage of Women Achieving Non-osteoporotic BMD T-scores at the Spine and Hip Over 8 Years of Denosumab Treatment. J Bone and Mineral Research; 29 (Supple 1): SA0391.
4. Bilezikian J.P., Benhamou C.L., Lin C.J.F., Brown J.P., Daizadeh N.S., Ebeling P.R., Fahrleitner-Pammer A., Franek E., Gilchrist N., Miller P.D., Simon J.A., Valter I., Zerbini C.A.F., Libanati C. Denosumab Restores Cortical Bone Loss at the Distal Radius Associated With Aging and Reduces Wrist Fracture Risk: Analyses From the FREEDOM Extension Cross-over Group. ASBMR 2014 oral presentation.
5. Napoli N., Vittinghoff E., Pannacciuoli N., Crittenden D., Yun J., Wang A., Wagman R., Schwartz A. Effect of Denosumab on Fasting Glucose Concentrations in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results From Subjects With Diabetes or Prediabetes From the FREEDOM Trial. ASBMR 2014 oral presentation.
6. Watts N.B., Grbic J.T., McClung M., Papapoulos S., Kessler D., Teglbjaerg C.S., O'Connor L., Wagman R.B., Ng E., Daizadeh N.S., Ho P.R. Evaluation of Invasive Oral Procedures and Events in Women With Postmenopausal Osteoporosis Treated With Denosumab: Results From the Pivotal Phase 3 Fracture Study Extension. J Bone and Mineral Research; 29 (Supple 1): SA0387.
7. Geller M., Wagman R.B., Ho P.R., Siddhanti S., Stehman-Breen C., Watts N.B., Papapoulos S. Findings from Denosumab (Prolia) Post-marketing Safety Surveillance for Atypical Femoral Fracture, Osteonecrosis of the Jaw, Severe Symptomatic Hypocalcemia, and Anaphylaxis. J Bone and Mineral Research; 29 (Supple 1): SA0388