

ANNEX A

Extended-Release Calcifediol (ERC) Effectively Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels In Breast And Prostate Cancer Patients Without Significant Impact on Serum Calcium Or Phosphorus

**Michael A. Schwartz¹, Stephen A. Strugnelli², Akhtar Ashfaq²,
Amy Seidel², Martin Petkovich³, and Charles W. Bishop²**

¹Mount Sinai Medical Center, Miami, FL;

²OPKO Health Renal Division, Miami, FL;

³Queens University, Kingston, ON, Canada

ANNEX A

Introduction

- Patients with advanced cancer involving bone metastases frequently suffer skeletal-related events (SREs) and related morbidity and mortality¹.
- When treated with antiresorptive agents such as zoledronic acid (Z) or denosumab (D), cancer patients can develop iatrogenic hypocalcemia and hyperparathyroidism².
- Cholecalciferol or ergocalciferol are commonly recommended to mitigate these side effects and help prevent SREs, but the effectiveness of nutritional vitamin D repletion therapy is unclear, and vitamin D catabolism by CYP24A1 can frustrate attempts to adequately raise serum total 25-hydroxyvitamin D levels³.
- ERC is an FDA-approved therapy for secondary hyperparathyroidism in adults with stage 3 or 4 CKD and vitamin D insufficiency (serum total 25D <30 ng/mL)⁴.

Objective

- The objective of this interim analysis was to determine the ability of ERC to safely raise 25-hydroxyvitamin D₃ (25D₃) to a minimum of 40-60 ng/mL, a level postulated to reduce cancer mortality in patients with advanced breast or prostate cancer⁵.

Methods

- This was an interim analysis of an ongoing multi-center, open-label, repeat-dose study with ERC.
- Eligible subjects were diagnosed with metastases in bone originating from breast or prostate cancer and were receiving ongoing therapy with Z or D. Subjects were aged ≥18 years, with life expectancy >12 months from the anticipated initiation of treatment with ERC. They had estimated glomerular filtration rate ≥15 mL/min/1.73 m², plasma intact parathyroid hormone (iPTH) ≥70 pg/mL for subjects taking <1200 IU/day vitamin D, serum calcium (Ca) <9.8 mg/dL, elemental Ca intake ≤1000 mg/day, vitamin D intake ≤2000 IU/day, and spot urine Ca:creatinine (Cr) ratio ≤0.25 g/g.
- Subjects began treatment with oral once-daily ERC 30 mcg (1 capsule).
 - After 4 weeks, the daily ERC dose was increased in 30 mcg (1 capsule) increments at 4-week intervals to a maximum of 300 mcg (10 capsules). After 4 weeks at the maximum dose, subjects entered the maintenance phase for a further 12 weeks of treatment.
 - Dosing was reduced or suspended for confirmed (two consecutive visits) serum Ca >10.3 mg/dL, serum phosphorus (P) >5.0 mg/dL, urine Ca:Cr >0.25, or plasma iPTH <15 pg/mL.
- Serum P and corrected serum Ca were measured every 2 weeks. Plasma iPTH was measured every 4 weeks by two-site chemiluminescent assay. Serum vitamin D metabolites were measured every 4 weeks by LC-MS-MS.
- Figures report data for 9 subjects who were treated with ERC for at least 12 weeks; 4 subjects withdrew from the study prior to this point. Significant differences from baseline values were calculated by t-test.

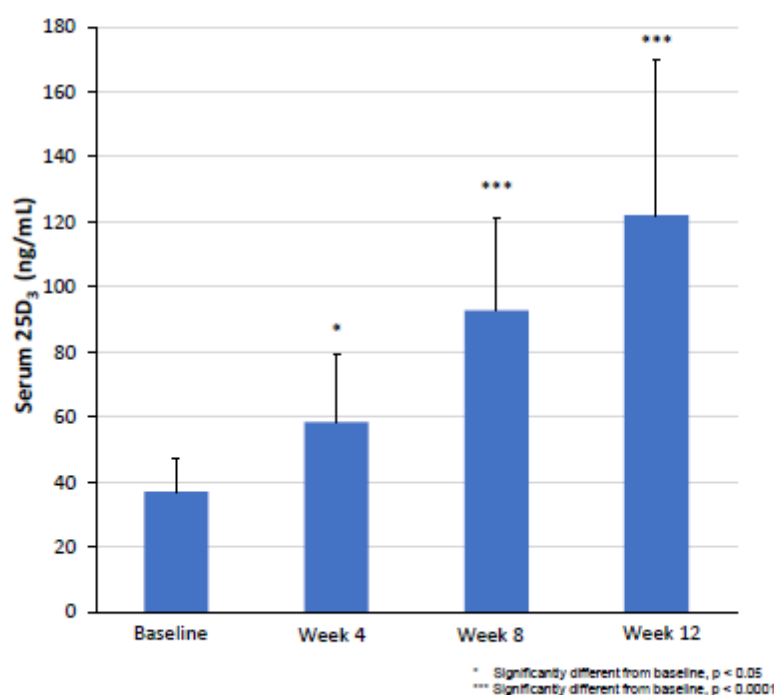
ANNEX A

Results

Table 1. Demographics and Baseline Data

	Baseline Data for Enrolled Subjects	Baseline Data for Subjects In Study for 12 Weeks
Total number of subjects	13	9
Female	4	3
Male	9	6
African-American	5	3
Asian	1	1
White	7	5
	Mean (SD)	Mean (SD)
Age, yrs	66.7 (6.6)	66.3 (7.5)
Serum calcium, mg/dL	9.3 (0.6)	9.3 (0.4)
Serum phosphorus, mg/dL	3.4 (1.0)	3.4 (1.0)
Serum 25D ₃ , ng/mL	37 (10)	37 (12)
Serum 24,25D ₃ , pg/mL	2.3 (1.1)	2.6 (1.2)
iPTH, pg/mL	63 (44)	43 (17)

Figure 1. Change in mean (SD) serum total 25D₃



ANNEX A

Figure 2. Mean (SD) ratio of serum 24,25D₃ to serum 25D₃

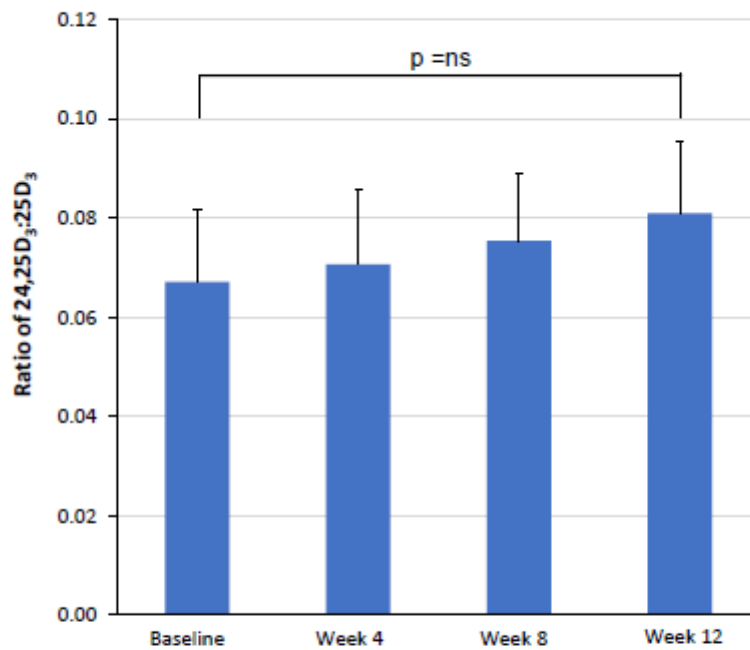
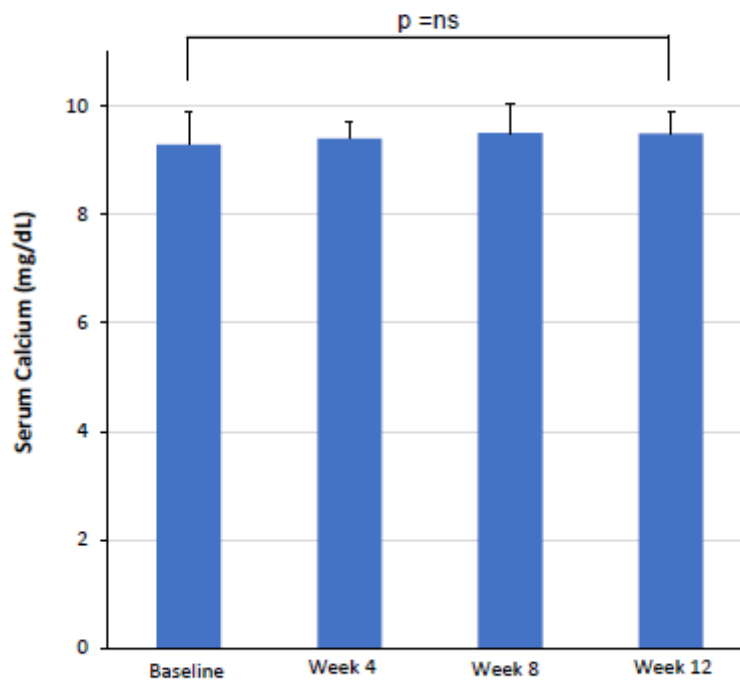


Figure 3. Change in mean (SD) serum calcium



ANNEX A

Figure 4. Change in mean (SD) serum phosphorus

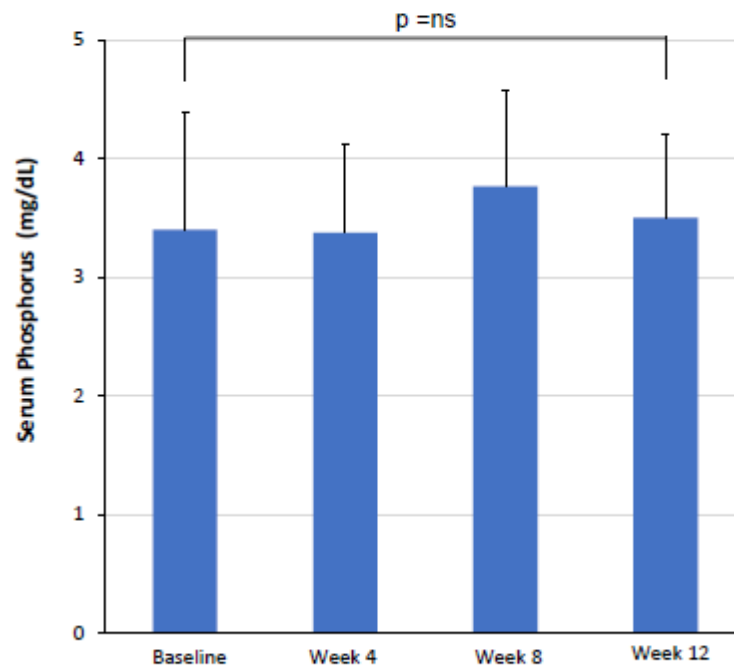
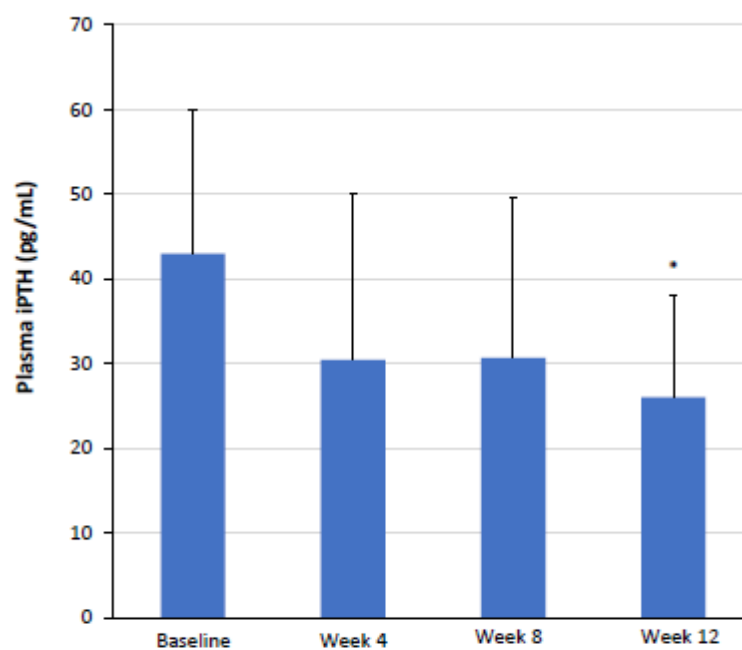


Figure 5. Change in mean (SD) plasma iPTH



* Significantly different from baseline, p < 0.05

ANNEX A

Results Summary

- Nine subjects completed 12 weeks of treatment. Four subjects terminated participation prior to this point for the following reasons: withdrew consent (n=3); and, decreased platelet count (n=1).
- In the 9 subjects who completed 12 weeks of treatment:
 - Mean serum 25D₃ increased from 37±12 (SD) ng/mL at baseline to 122±48 ng/mL at the end of treatment (EOT)(p< 0.0001)(Figure 1). Values for 25D₃ at EOT ranged from 69 to 189 ng/mL.
 - Mean serum 24,25-dihydroxyvitamin D₃ (24,25D₃) increased approximately in proportion to mean serum 25D₃, from 2.6±1.2 ng/mL at baseline to 9.7±3.6 ng/mL at EOT (p< 0.0001). The ratio of 24,25D₃:25D₃ did not significantly change (Figure 2).
 - Mean corrected serum Ca and serum P did not significantly change during treatment with ERC (Figures 3 and 4). No hypercalcemia (confirmed serum Ca > 10.3 mg/dL) was observed during the treatment period.
 - Mean plasma iPTH decreased from 43±17 pg/mL at baseline to 26±13 pg/mL at EOT (p<0.05)(Figure 5).

Conclusions

- ERC treatment significantly increased mean serum 25D₃ and 24,25D₃ and reduced mean plasma iPTH.
- ERC treatment did not significantly increase serum Ca or P, or the ratio of serum 24,25D₃ to serum 25D₃, relative to baseline at any time during the 12-week treatment period.
- The lack of significant change in the ratio of 24,25D₃ to 25D₃ indicates that ERC treatment did not excessively increase the expression of cytochrome P-450 24 (CYP24A1), the vitamin D-induced enzyme in target tissues which catabolizes 25D₃ by 24-hydroxylation, yielding 24,25D₃.
- Gradual elevation of mean serum 25D with ERC to levels well over 100 ng/mL appears to be well-tolerated in patients with advanced breast or prostate cancer who are undergoing antiresorptive treatment with Z or D.
- Further clinical evaluation of ERC at doses of 90 mcg/day or higher is warranted in this patient population.

References

1. Brodowicz T, et al. *Cancer Treat Rev* 2017;61:23-34.
2. Chen F, Pu F. *Oncol Res Treat* 2016;39:453-459.
3. Jones G, et al. *J Lipid Res* 2014;55:13-31.
4. Sprague SM, et al. *J Nephro* 2016;44:316-325.
5. Garland CF, et al. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-483.

Disclosures

Dr. Strugnelli, Dr. Ashfaq, Ms. Seidel, and Dr. Bishop are employees of OPKO Health Renal Division. Dr. Schwartz is a clinical investigator for OPKO Health Renal Division. Dr. Petkovich is a consultant for OPKO Health Renal Division.

FOR MORE INFORMATION PLEASE CONTACT:

Stephen A. Strugnelli, PhD, OPKO Health, Inc. 4400 Biscayne Blvd. Miami, FL 33137
Email: sstrugnelli@opko.com

ANEXO A

CALCIFEDIOL DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ERC) AUMENTÓ DE MANERA EFECTIVA LOS NIVELES SÉRICOS DE 25- HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y PRÓSTATA SIN UN IMPACTO SIGNIFICATIVO SOBRE EL CALCIO O EL FÓSFORO SÉRICO

**Michael A. Schwartz¹, Stephen A. Strugnell², Akhtar Ashfaq²,
Amy Seidel², Martin Petkovich³, and Charles W. Bishop²**

¹Mount Sinai Medical Center, Miami FL;

²OPKO Health Renal Division, Miami, FL;

³Queens University, Kingston, ON, Canada

ANEXO A

INTRODUCCIÓN

- Los pacientes con cáncer avanzado con metástasis óseas con frecuencia sufren eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y morbilidad y mortalidad relacionadas ¹.
- Cuando se trata con agentes antirresortivos como el ácido zoledrónico (Z) o el denosumab (D), los pacientes con cáncer pueden desarrollar hiperproptía y hiperparatiroidismo iatrogénicos².
- El colecalciferol o el ergocalciferol se recomiendan comúnmente para mitigar estos efectos secundarios y ayudar a prevenir los ERE, pero la efectividad de la terapia nutricional de reposición de vitamina D no está clara, y el catabolismo de la vitamina D por el CYP24A1 puede frustrar los intentos de elevar adecuadamente los niveles séricos totales de D 25-hidroxivitamina D³.
- ERC es una terapia aprobada por la FDA para el hiperparatiroidismo secundario en adultos con salvia 3 o 4 ERC e insuficiencia de vitamina D (suero total 25D <30 mg/ml)⁴.

OBJETIVO

El objetivo de este análisis intermedio fue determinar la capacidad de ERC para aumentar de forma segura la 25-hidroxivitamina D₃ (25D₃) a un mínimo de 40-60 ng / ml, un nivel postulado para reducir la mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata ⁵.

MÉTODOS

- Este fue un análisis intermedio de un estudio en curso, multicéntrico, abierto y de dosis repetida con ERC.
- Los sujetos elegibles fueron diagnosticados con metástasis en los huesos originadas por cáncer de mama o próstata y estaban recibiendo terapia continua con Z o D. Los sujetos tenían 18 años de edad, con una esperanza de vida de >12 meses desde el inicio anticipado del tratamiento con ERC. Ellos tienen una estimación de la tasa de filtración glomerular ≥ 15 ml/min/1.73 m², la hormona paratiroidea intacta plasmática (iPTH) ≥ 70 pg/ml para sujetos que toman 1200 UI /vitamina D al día, calcio sérico (Ca) < 9,8 mg/dL, ingesta elemental de Ca ≤ 10000 mg/día, ingesta de vitamina D ≤ 20000 UI/día y orina puntual Ca: creatinina (Cr) relación ≤ 0.25 g/g

- Los sujetos comenzaron el tratamiento con ERC oral una vez al día 30 mcg (1 cápsula).
- Después de 4 semanas, la dosis diaria de CER aumentó en incrementos de 30 mcg (1 cápsula) a intervalos de 4 semanas hasta un máximo de 300 mcg (10 cápsulas). Después de 4 semanas con la dosis máxima, los sujetos ingresaron a la fase de mantenimiento durante otras 12 semanas de tratamiento.
- La dosis se redujo y se suspendió a suero confirmado (dos visitas consecutivas) $\text{Ca} > 10.3 \text{ mg/dL}$, fósforo sérico (P) $> 5.0 \text{ mg/dL}$, orina $\text{Ca: Cr} > 0.25$, o plasma $\text{iPTH} < 15 \text{ pg/mL}$.
- Suero P y suero corregido con se midió cada dos semanas. El plasma iPTH se midió cada 4 semanas mediante un ensayo quimio luminiscente de dos sitios. Los metabolitos séricos de vitamina D se midieron cada 4 semanas por LC-MS-MS
- Las cifras informan datos de 9 sujetos que fueron tratados con ERC durante al menos 12 semanas; 4 sujetos se retiraron del estudio antes de este punto. Las diferencias significativas con respecto a los valores basales se calcularon mediante la prueba-t.

RESULTADOS

Tabla 1. Información demográfica y línea base

	Datos de referencia para sujetos inscritos	Datos de referencia para sujetos en estudio durante 12 semanas
Número total de sujetos	13	9
Femenino	4	3
Masculino	9	6
Afro-Americanos	5	3
Asiáticos	1	1
Blancos	7	5
	Media (SD)	Media (SD)
Edad, años	66,7 (6,6)	66,3 (7,5)
Suero de calcio, mg/dL	9,3 (0,6)	9,3 (0,4)
Suero de fosforo mg/dL	3,4 (1,0)	3,4 (1,0)
Suero 25D₃, ng/mL	37 (10)	37 (12)
Suero 24, 25D₃, pg/mL	2,3 (1,1)	2,6 (1,2)
iPTH, pg/mL	63 (44)	43 (17)

Figura 1. Cambio en la media (SD) del suero total 23D₃

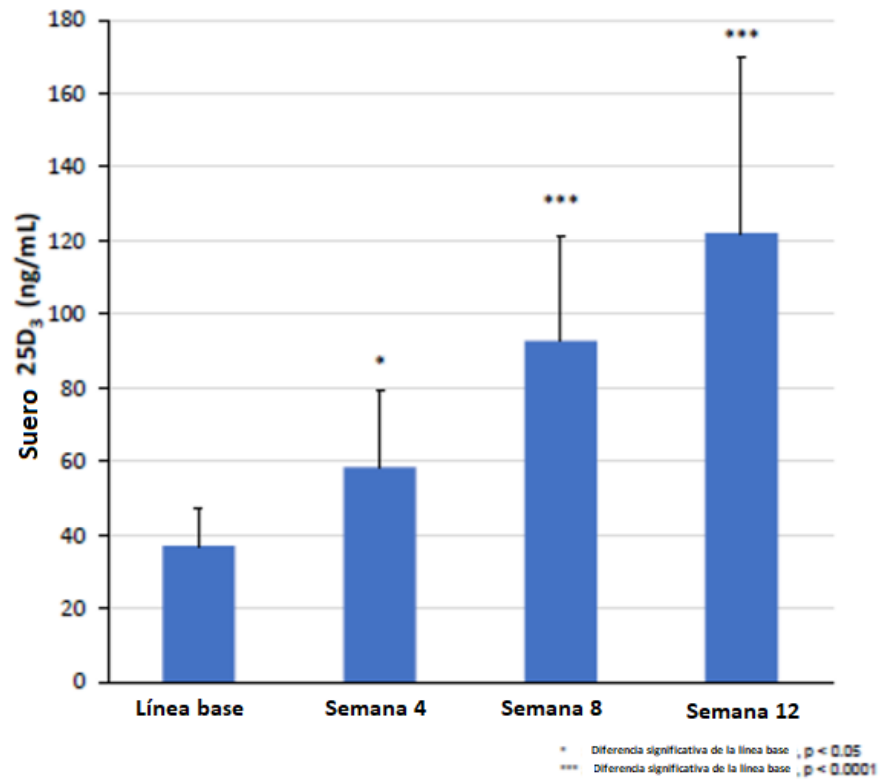


Figura 2. Proporción de la media (SD) del suero total 24,25D₃ a suero 25D₃

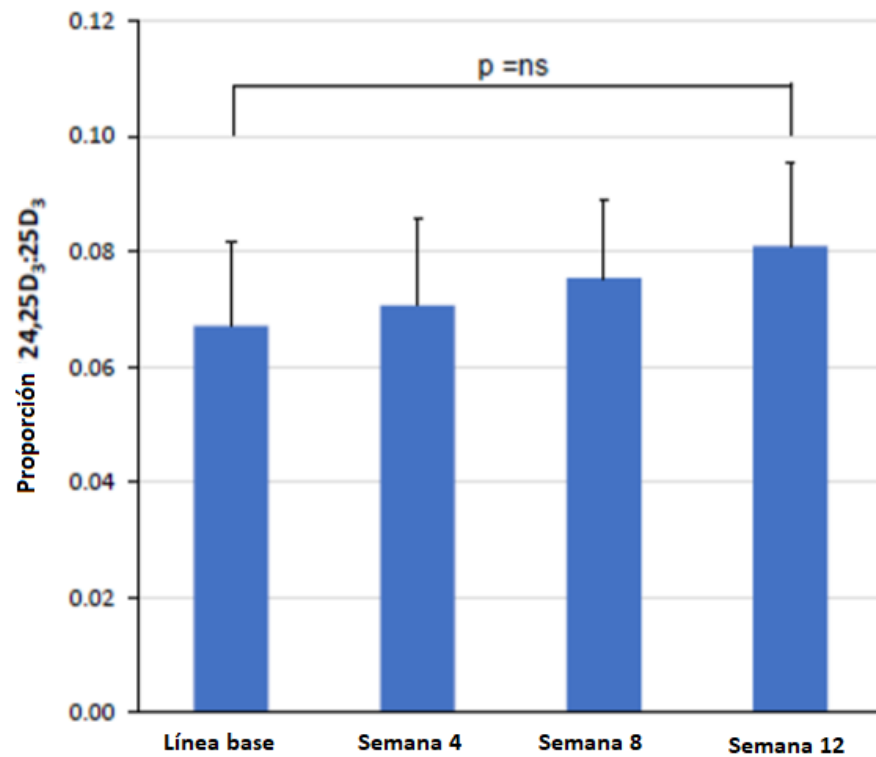


Figura 3. Cambio en la media (SD) del suero de calcio

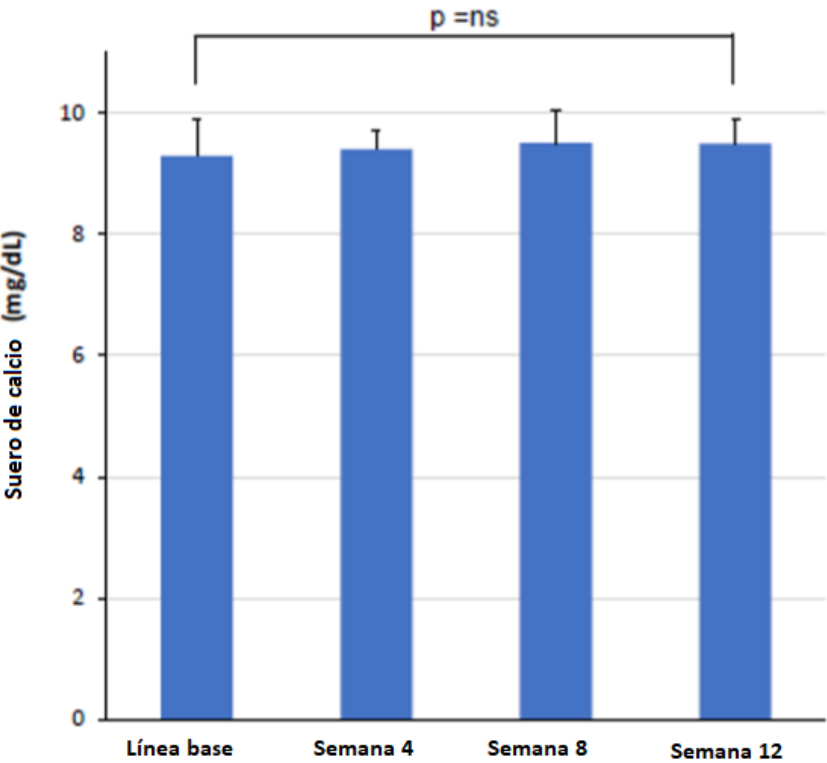


Figura 4. Cambio en la media (SD) del suero de fosforo

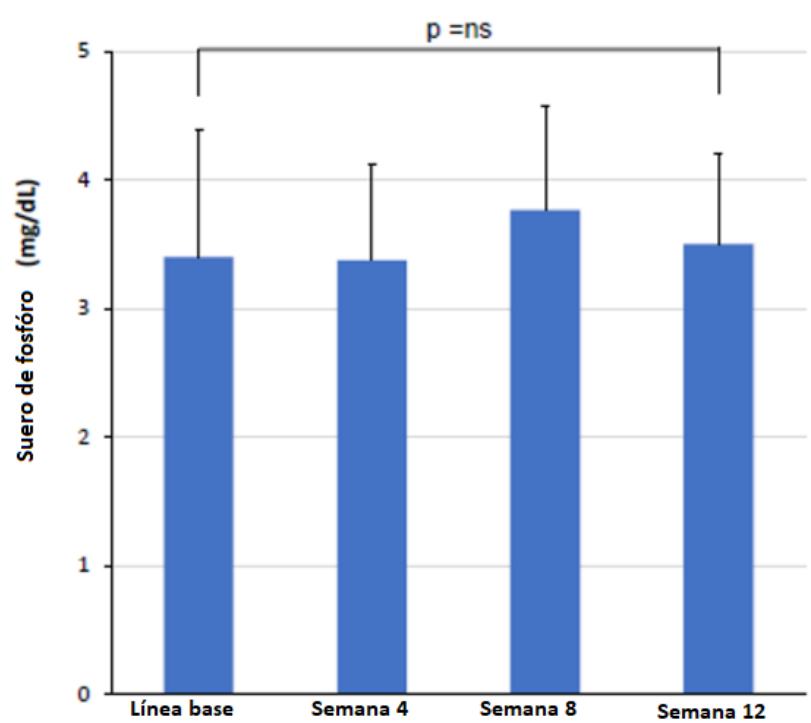
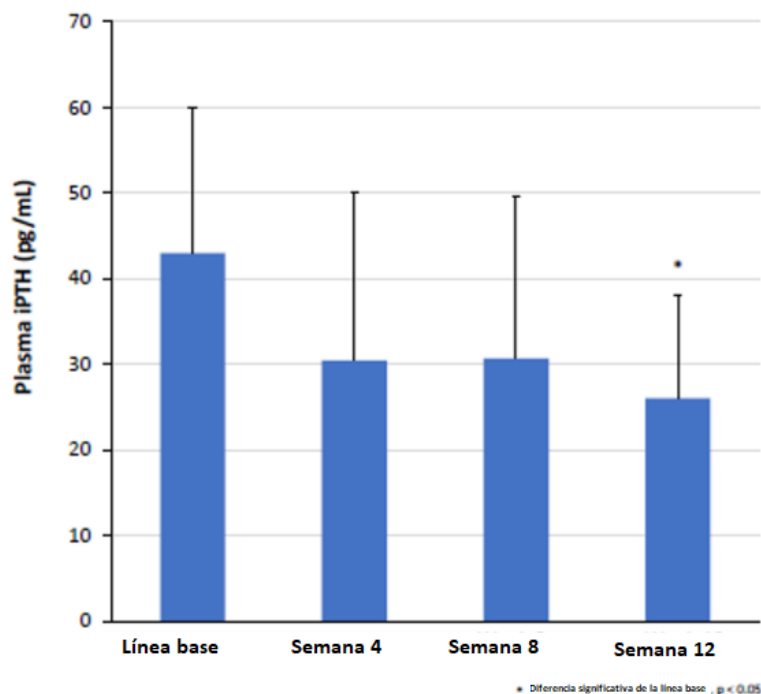


Figura 5. Cambio en la media (SD) del plasma iPTH



Resumen de los Resultados

- Nueve sujetos completaron 12 semanas de tratamiento. Cuatro sujetos terminaron su participación antes de esto por las siguientes razones: retiró el consentimiento (n=3); y, disminución del recuento de plaquetas (n=1)
- En los 9 sujetos que completaron 12 semanas de tratamiento:
 - La media de $25D_3$ en suero aumentó de 37 ± 12 (SD) ng/ml al inicio del estudio a 122 ± 48 ng/ml al final del tratamiento (EOT) ($p < 0.0001$) (**Figura 1.**)
 - Los valores para $25D_3$ en EOT variaron de 69 a 189 ng/ml.
 - El suero medio 24,25-dihidroxitamina D_3 ($24,25D_3$) aumentó aproximadamente en proporción al suero medio $25D_3$, de $2,6 \pm 1,2$ ng/ml al inicio del estudio a $9,7 \pm 3,6$ ng/ml en EOT ($p < 0,0001$). La relación de $24,25D_3$: $25D_3$ no cambió significativamente (**Figura 2**).
 - El suero corregido medio Ca y el suero P no cambiaron significativamente durante el tratamiento con ERC (**Figuras 3 y 4**). No se observó hipercalcemia (suero confirmado de Ca $> 10,3$ mg/dL) durante el período de tratamiento.
 - La iPTH plasmática media disminuyó de 43 ± 17 pg/ml al inicio del estudio a 26 ± 13 pg/ml a EOT ($p < 0,05$) (**Figura 5**)

Conclusiones

- El tratamiento con ERC aumentó significativamente el suero medio 25D₃ y 24, 25D₃ y redujo la iPTH plasmática media.
- El tratamiento ER no aumentó significativamente el Ca u O en suero, ni la proporción de suero 24,25D₃ en relación con el valor basal en ningún momento durante el período de tratamiento de 12 semanas.
- La falta de un cambio significativo en la proporción de 24,25D₃ a 25D₃ indica que el tratamiento con ERC no aumentó excesivamente la expresión del citocromo P-450 24 (CYP24A1), la enzima inducida por vitamina D en los tejidos diana que cataboliza 25D₃ por 24-hidroxilación, cediendo 24,25D₃.
- La evaluación gradual del suero medio 25D con ERC a niveles superiores a 100 ng / ml parece ser tolerada por la voluntad en pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata que están en tratamiento antitumorales con Z o D.
- Se justifica una evaluación clínica adicional de ERC a dosis de 90 mcg/día o más en esta población de pacientes.

Referencias

1. Brodowicz T, et al. *Cancer Treat Rev* 2017;61:23-24
2. Chen F. Pu F. *Oncol Res Treat* 2016;39:453-459
3. Jone G, et al. *J Lipid Res* 2014;55:13-31
4. Sprague SM, et al. *J Nephro* 2016;44:316-325
5. Garland CF. et al. *Ann Epidemiol* 2009;10:468-483

Divulgaciones

Dr. Strugnell, Dr. Asfhfag. Ms. Seidel, and Dr. Bishop son empleados de la la División de Salud Renal OPKO. Dr. Schwartz es un investigador clínico para la División de Salud Renal OPKO. Dr. Petkovich es un consultor para la División de Salud Renal OPKO.

PARA MAYOR INFORMACION POR FAVOR CONTACTAR:

Stehen A. Strugnell, PhD, OPKO Health, Inc. 4400 Biscayne Blvd. Miami, FL 33137

E-mail: sstrugnell@opko.com