

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	DENOSUMAB
Nombre comercial y presentaciones	▲ PROLIA ® 60mg jeringa precargada 1ml sol inyectable (Amgen Europe B.V.)
Grupo terapéutico	M05BX (Otros medicamentos que afectan a la estructura ósea y mineralización)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Condiciones de conservación	Refrigeración (2-8º) Proteger de la luz
Excipientes declaración obligatoria	Sorbitol
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	23/06/2010
Fecha de comercialización	Octubre 2011
Fecha de evaluación	Octubre 2011

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (células del organismo que participan en la rotura del tejido óseo). Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad subcutánea de denosumab es el 78%. Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab (C_{máx}) de 6 µg/ml (intervalo 1-17 µg/ml) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días). Después de la C_{máx}, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). Denosumab está compuesto de aminoácidos y carbohidratos. Los anticuerpos monoclonales se eliminan, en general, por catabolismo y procesos mediados por receptores, por lo que es improbable su eliminación por metabolismo hepático o excreción renal.

En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis.

No se observaron acumulaciones o cambios en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses.

La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afectaran de forma significativa a la farmacocinética de denosumab.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo. La administración la realizará una persona que haya sido formada en técnicas de inyección. Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si su ingesta diaria o la exposición al sol no fuera adecuada. El aporte de calcio y vitamina D (dieta + suplementos) debe estar asegurado para llegar a 1.200 mg de calcio elemento y 800 UI de vitamina D₃ en personas con exposición normal al sol. La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada con el tratamiento conjunto².

EFICACIA CLÍNICA

Se han seleccionado aquellos ensayos clínicos, fase III, aleatorizados y doble ciegos. Todos los ensayos clínicos descritos en este informe fueron financiados por la industria farmacéutica y los autores tienen importantes conflictos de interés.

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

La eficacia de denosumab en mujeres posmenopáusicas fue estudiada en 4 ensayos clínicos aleatorizados³⁻⁶, fase III, pero solo uno de ellos estudia el efecto de denosumab en la incidencia de fracturas. No existen publicados estudios clínicos comparativos frente a comparador activo que evalúen los efectos sobre las fracturas. Los estudios frente a comparador activo (alendronato) miden variables subrogadas o intermedias (densidad mineral ósea [DMO]) como variable principal.

En el estudio FREEDOM³ (estudio presentado a la EMA para la autorización en esta indicación) se investigó la eficacia de denosumab 60 mg/6 meses sc durante 3 años en 7.868 mujeres posmenopáusicas (n=3.902 grupo denosumab, n=3.906 grupo placebo) con o sin fractura previa, de entre 60 y 90 años y con puntuaciones T-scores basal en columna lumbar o en cadera total de entre -2,5 y -4,0. La probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años estimada fue del 18,60% para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% para fractura de cadera¹, sin embargo, tras los 3 años de seguimiento del estudio, el grupo placebo experimentó un 1,2% de fracturas de cadera, lo que significa que el riesgo de fractura de cadera se sobrestimó considerablemente. Se excluyeron del estudio las mujeres con otras enfermedades o con tratamientos que pudieran afectar al sistema óseo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en las características basales de la muestra: edad media 72,3 ± 5,2 años, DMO media -2,8 en columna lumbar y -1,9 en cadera total y prevalencia de fracturas vertebrales 23,6%, aunque no se ofrecen datos de comorbilidades, ni tratamientos concomitantes que nos asegure que ambos grupos estén bien balanceados ni se ofrecen datos detallados de las pérdidas o abandonos del estudio. Todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (≥ 1.000 mg) y vitamina D (≥ 400 UI). El objetivo primario valoró la reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años.

Efecto sobre las fracturas vertebrales: a los tres años de tratamiento denosumab redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (denosumab 2,3% vs placebo 7,2%; RR= 0,32 [IC95% 0,26-0,41, p<0,001], NNT=21). El análisis sobre

las fracturas vertebrales incluyó todos los sujetos que tenían al menos una radiografía de seguimiento.

Efecto sobre las fracturas en otras localizaciones: El análisis de estas variables secundarias se realizó por intención de tratar. A los tres años de tratamiento denosumab redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales (denosumab 6,5% vs placebo 8,0%, HR=0,80 [IC 95% 0,67-0,95, p<0,01] RAR=0,015, NNT=67), fracturas de cadera (denosumab 0,7% vs placebo 1,2%; HR 0,60 [IC 95% 0,37-0,97, p<0,04], RAR=0,005, NNT=200) y fracturas clínicas vertebrales (denosumab 0,8% vs placebo 2,6%; HR 0,31 [IC 95% 0,2-0,47; p<0,001] RAR=0,018, NNT=56).

Las reducciones en el riesgo de fracturas se observaron desde el primer año de tratamiento y fueron similares a lo largo de los tres años del estudio.

Los otros tres estudios valoran el efecto de denosumab en la DMO y en los marcadores óseos: uno utilizando como comparador placebo⁴ y los otros dos comparados frente alendronato^{5,6}.

En el ensayo DEFEND⁴ se estudió el efecto en la DMO de denosumab (60 mg/6 meses sc) comparado frente placebo en 332 mujeres posmenopáusicas con osteopenia (T-score entre -1 y -2,5). A los dos años, denosumab demuestra un incremento estadísticamente significativo en la DMO frente a placebo (6,5 vs. -0,6%; p < 0,0001).

En el estudio DECIDE⁵ se analizó el efecto de denosumab frente alendronato en la DMO en 1.189 mujeres posmenopáusicas con baja DMO (T-score < -2,0 en columna lumbar o cadera total). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir denosumab 60 mg/6 meses sc más placebo oral administrado semanalmente (n=594) o alendronato 70 mg/semana oral más placebo/6 meses sc (n=595). En este estudio se demostró la no inferioridad de denosumab frente alendronato en el porcentaje de cambio en la DMO en cadera total a los 12 meses: 3,5% grupo denosumab vs 2,6% grupo alendronato (p< 0,0001), diferencia absoluta de tratamiento 1,0% (IC 95% 0,7-1,2, NNT= 100) (margen de no inferioridad -1,22%). En el análisis de superioridad (variable secundaria), denosumab mostró ser superior a alendronato en esta variable (p< 0,0001). Se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

Por último, el estudio STAND⁶ fue realizado en 504 mujeres post-menopáusicas tratadas previamente durante al menos 6 meses con alendronato para valorar el efecto del cambio en la DMO en cadera total a los 12 meses tras aleatorizarlas a recibir alendronato 70 mg/semana oral (n=251) o denosumab 60 mg/6 meses sc (n=243). Denosumab demostró la no inferioridad frente alendronato en el porcentaje de cambio en la DMO en cadera total: 1,90% grupo denosumab vs 1,05% grupo alendronato, diferencia absoluta de tratamiento 0,85% (IC 95% 0,44-1,25, NNT= 118) (margen de no inferioridad -0,35%). En el análisis de superioridad (variable secundaria), denosumab mostró ser superior a alendronato en esta variable (p< 0,0001). Se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata

La eficacia de denosumab en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata no metastásico se ha investigado en un estudio⁷ fase III, doble ciego, multicéntrico donde los pacientes fueron aleatorizados a recibir denosumab 60 mg/6 meses sc (734 pacientes) o placebo (734 pacientes) durante 3

años. Los pacientes incluidos presentaban un riesgo incrementado de fractura definido como edad ≥ 70 años o < 70 años, con puntuaciones T-score de la DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral $< -1,0$ o antecedentes de fractura osteoporótica. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio (≥ 1.000 mg/día) y vitamina D (≥ 400 UI/día). La variable principal fue el cambio porcentual en la DMO respecto al valor basal en columna lumbar a los 2 años, el efecto sobre las fracturas fue analizado a través de variables secundarias.

Las características basales de la muestra fueron similares entre los dos grupos, si bien en el grupo placebo existe una proporción ligeramente superior de pacientes con fractura vertebral basal (n=174 [23,7%] grupo placebo vs n=155 [21,1%] grupo denosumab) y de antecedentes de fractura osteoporótica (n=196 [26,7%] grupo placebo vs n=163 [22,2%] grupo denosumab). La edad media de los pacientes fue 75 años (rango 48-97 años) (83,0% de los pacientes ≥ 70 años). Un 74,3% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una puntuación 0 en la escala ECOG (el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria). La DMO media basal fue: -0,4 en columna lumbar, -0,9 en la cadera total y -1,4 en el cuello femoral.

Efecto sobre la DMO: Al cabo de 2 años, el cambio porcentual de la DMO en columna lumbar según puntuación T-score fue de 5,6% grupo denosumab vs -1,0% grupo placebo (p<0,001).

Denosumab aumentó significativamente la DMO en todas las localizaciones evaluadas al cabo de 2 y 3 años en comparación con placebo (en todos los casos p < 0,001).

Efecto sobre las fracturas: En fracturas vertebrales, denosumab redujo significativamente la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años (3,9% grupo placebo vs 1,5% grupo denosumab; RR: 0,38 IC95% 0,19-0,78, p=0,006). En fracturas de cualquier localización a los 3 años no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el denosumab y placebo (5,2% grupo denosumab vs 7,2% grupo placebo; RR: 0,72 IC95% 0,48-1,07, p=0,10), lo cual reafirma el poco valor de la DMO como variable intermedia o subrroraga.

No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la primera fractura clínica entre los dos grupos de tratamiento.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

La seguridad de denosumab se evaluó en 10.534 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (hasta 5 años de duración) y pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal en ensayos clínicos de fase II y III controlados con placebo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en estos ensayos clínicos de fase II y III fueron:

- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Infección del tracto urinario y del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas (principalmente en pacientes que recibían tratamiento contra el cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones cutáneas y dolor en las extremidades.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): diverticulitis, celulitis que en ocasiones requirió hospitalización, infección del oído y eccema.
- Muy raras ($< 1/10.000$): hipocalcemia.

Se han descrito casos de neoplasia y pancreatitis en los estudios publicados aunque no se ha podido confirmar su asociación con el uso de denosumab, ni establecer su relación causal^{8,9}.

Contraindicaciones¹

- Hipocalcemia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones especiales de uso¹

- Hipocalcemia: todos los pacientes a tratamiento con denosumab deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o diálisis: estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir hipocalcemia por lo que se recomienda monitorizar los niveles de calcio.
- Infecciones cutáneas (principalmente celulitis)
- Osteonecrosis de los maxilares (ONM), principalmente en pacientes con cáncer. En pacientes con factores de riesgo (diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes [p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello], una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades [p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección] y tratamiento previo con bisfosfonatos) se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con denosumab. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.
- Reacciones alérgicas: La cubierta de la aguja de la jeringa precargada de Denosumab® contiene caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar Denosumab

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas¹

La influencia de Denosumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Utilización en grupos especiales¹

Embarazo: No se dispone de datos adecuados. No está recomendado el uso de denosumab en mujeres embarazadas.

Lactancia: Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna.

Fertilidad: No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis. En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) se requiere control de niveles de calcio.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia.

Edad avanzada (edad ≥ 65): No se requieren ajustes de dosis.

Población pediátrica (edad < 18 años): No se ha establecido la seguridad y la eficacia.

Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacciones.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

(Principios Activos de Referencia: *Ácido alendrónico, ácido risedrónico*)

1. Eficacia

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:

En los estudios donde se valoró el efecto sobre la DMO, denosumab demostró su superioridad frente alendronato en el aumento de la DMO (variable subrogada) en cadera total^{5,6}. Hay que tener en cuenta que la DMO sola, tiene un valor limitado para predecir el riesgo de fracturas¹⁰.

El efecto de denosumab sobre la tasa de fractura no se ha comparado directamente con el de otros tratamientos antirresortivos. Denosumab ha demostrado, frente a placebo, reducción en la incidencia de nuevas de fracturas vertebrales radiológicas, no vertebrales y de cadera, al igual que alendronato, risedronato y zolendronato IV.

No existen datos de eficacia en prevención de fracturas más allá de tres años.

Conclusión: Similar

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata:

No existe ningún fármaco aprobado para la indicación concreta del tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata. No hay estudios comparativos frente tratamiento activo. Los bisfosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes y aunque han demostrado su efecto en el incremento de la DMO, al igual que denosumab, no tienen evidencia en la reducción de la incidencia de fracturas¹¹.

En el estudio de Smith et al⁷ denosumab demostró el aumento de la DMO frente placebo pero no se ha establecido su impacto en términos de prevención de fracturas. Según los criterios de la OMS, los pacientes incluidos en el estudio serían clasificados como normales según su DMO (DMO media: -0.4 en columna lumbar, -0.9 en la cadera total).

El ensayo no fue diseñado para valorar objetivos de eficacia de tratamientos oncológicos, ej. supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global; ni para valorar su efecto en prevención de fractura.

No existen datos de eficacia a largo plazo.

Conclusión: Similar

2. Seguridad

La principal incertidumbre en términos de seguridad se establece en los efectos a largo plazo de denosumab y su posible efecto sobre la inmunidad, debido a que el RANKL se expresa, no sólo en osteoclastos, sino también en células inmunitarias¹².

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:

Se han descrito casos de neoplasia e infección grave en los estudios publicados. Estas complicaciones obligan a vigilar estrechamente a los pacientes tratados con denosumab, sobre todo si se tiene en cuenta que una vez comercializado el fármaco será prescrito a pacientes con comorbilidad y con factores predisponentes, que pueden haber sido criterios de exclusión en los ensayos clínicos realizados¹².

Al igual que ocurre con bisfosfonatos, se han notificado raramente casos de ONM en ensayos clínicos realizados con denosumab 60 mg/6 meses en pacientes con osteoporosis¹³. No está claro si existe asociación entre denosumab y la aparición de fracturas atípicas

En el estudio FREEDOM se encontró una mayor incidencia, estadísticamente significativa, en el grupo denosumab de eccemas, flatulencia y celulitis³.

En los estudios DECIDE⁵ y STAND⁶ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

		Denosumab		Alendronato	
		STAND ⁵ n=253	DECIDE ⁴ n=593	STAND ⁵ n=249	DECIDE ⁴ n=586
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM ^a	RAM	197 (77,9%)	480 (80,9%)	196 (78,7%)	482 (82,3%)
	RAM graves	15 (5,9%)	34 (5,7%)	16 (6,4%)	37 (6,3%)
	Muertes	1 (0,4%)	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM	3 (1,2%)	8 (1,3%)	2 (0,8%)	10 (1,7%)
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	No información		No información	
	Ancianos (SI/NO)	No ajuste de dosis		No ajuste de dosis	
	Embarazo (SI/NO)	Categoría C		Categoría C	
	Lactancia (SI/NO)	No información		No información	
	Insuficiencia renal	No ajuste dosis. Control de niveles de calcio en IR grave		IR leve-moderada: no ajuste de dosis IR grave: no recomendado	
	Insuficiencia hepática	No información		No información	
INTERACCIONES		No información		- Aminoglucósidos - Antiácidos de magnesio y/o aluminio - Anticolinérgicos - Naproxeno - Ranitidina - Suplementos de calcio o hierro - Alimentos	
EFECTO CLASE DE	Infecciones	111 (43,9%)	221 (37,3%)	93 (37,3%)	207 (35,3%)
	Anticuerpos anti-denosumab	Posible efecto de clase pero no descrito en los ECA		NO	
	Osteonecrosis maxilar	Raro		Raro	
	Alteraciones gastrointestinales	58 (22,9%)	164 (27,7%)	60 (24,1%)	168 (28,7%)
	Neoplasia	9 (3,6%)	21 (3,5%)	9 (3,6%)	15 (2,6%)

	Denosumab		Alendronato	
	STAND ⁵ n=253	DECIDE ⁴ n=593	STAND ⁵ n=249	DECIDE ⁴ n=586
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	La administración la realizará una persona que haya recibido formación en técnicas de inyección.			
PLAN DE RIESGOS	<ul style="list-style-type: none"> · NO por parte de la EMA · SI por parte de la FDA¹⁴ (hipocalcemia, infecciones graves, alteraciones cutáneas y osteonecrosis) 		NO, pero existen publicadas diversas alertas de seguridad por riesgo de osteonecrosis del maxilar y riesgo de fracturas atípicas	

Conclusión: Inferior

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata:

En el estudio de Smith MR et al⁷ se encontró una mayor incidencia en el grupo denosumab de cataratas e infección.

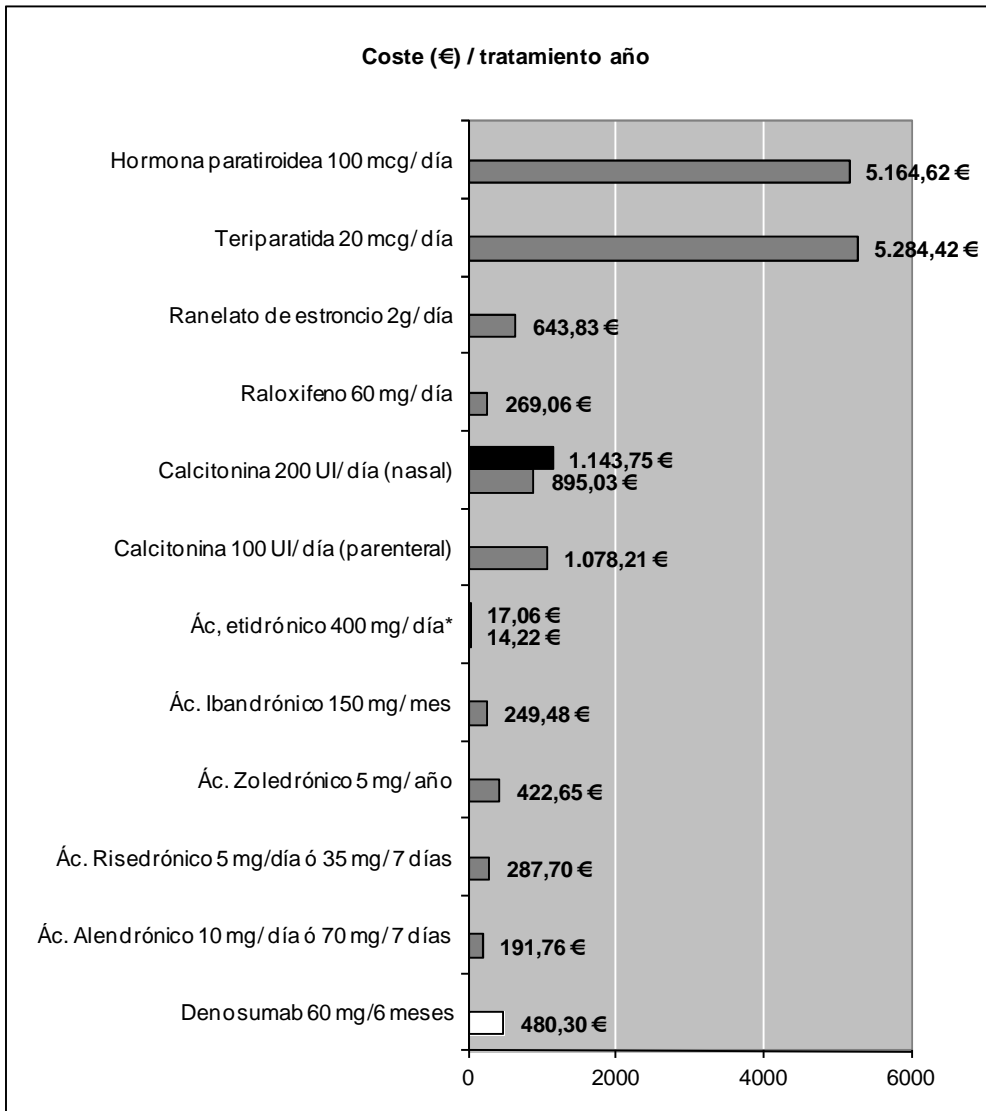
Conclusión: Inferior

3. Pauta

Actualmente, existen presentaciones farmacéuticas de alendronato y de risedronato para administración por vía oral de forma diaria, semanal e incluso de ritmo mensual, en el caso de risedronato. Denosumab se administra por vía subcutánea cada 6 meses lo que puede suponer una mayor comodidad para el paciente¹⁵.

4. Coste

Especialidad	Precio
Prolia® 60 mg jeringa precargada 1ml sol. inyectable	240,15 €



*Se administrarán 400 mg/24 horas durante 14 días, interrumpiendo la administración del medicamento hasta completar los 3 meses.

□ Fármaco evaluado ■ Precio de la especialidad más barata ■ Precio de la especialidad más cara.

Precios actualizados a octubre de 2011.

Conclusión: Superior comparado con bisfosfonatos.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste anual (€)
Denosumab	Prolia® 60 mg jeringa precargada 1ml sol. inyectable	240,15	60mg/6meses	480,30
Acido alendrónico	Ac alendrónico semanal 70mg 4comp	14,71*	1comp/semana	191,88
Acido risedrónico	Ac. Risedrónico semanal 35mg 4comp	22,07	1comp/semana	287,81

*precio menor

Fuente nomenclator integra noviembre 2011.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

La osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas óseas. La DMO desciende de forma natural con el tiempo tras alcanzar el pico de masa ósea en torno a los 30 años de edad. Este descenso es más acusado en las mujeres tras la menopausia.

El tratamiento de la prevención de fracturas por fragilidad debe comenzar por medidas generales como son: dieta con niveles adecuados de calcio y vitamina D adecuado, vida activa, una exposición a la luz solar de al menos 10 minutos diarios y la prevención de las caídas en personas mayores.

El tratamiento farmacológico debe instaurarse sólo tras la valoración del riesgo de fractura.

Los fármacos disponibles para la prevención de fracturas osteoporóticas son: bisfosfonatos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), calcitonina, ranelato de estroncio y derivados de la hormona paratiroidea. Los bisfosfonatos, y en concreto alendronato, son, actualmente, los fármacos de elección en la prevención de fracturas osteoporóticas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas^{16, 17}. Los bisfosfonatos (alendronato, risendronato y zolendronato), al igual que denosumab han demostrado su eficacia, aunque modesta, en mujeres posmenopáusicas para reducir el riesgo de fractura vertebral, fractura no vertebral y fracturas de cualquier localización (vertebral, no vertebral, y cadera). La eficacia de todos estos fármacos en fracturas vertebrales se obtiene fundamentalmente a partir de estudios donde las fracturas se diagnostican por métodos radiológicos morfométricos, cuya trascendencia clínica es incierta.

No existen datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bisfosfonatos. Tampoco se ha estudiado su eficacia en mujeres que no hayan respondido a bisfosfonatos. En relación a la seguridad de denosumab, además de no poder descartarse reacciones adversas típicas de los bisfosfonatos, como ONM o fracturas atípicas, se han descrito casos de neoplasia e infección grave en los estudios publicados. La eficacia y seguridad a largo plazo está aun por determinar.

La tasa de pacientes que realmente no responde al tratamiento con fármacos antirresortivos es baja; en la mayoría de casos se trata de pacientes que acaban abandonándolo. Por este motivo, quizás valdría más la pena asegurar un adecuado cumplimiento y seguimiento clínicos¹⁸. Denosumab puede presentar ventajas en cuanto al cumplimiento ya que se administrará cada 6 meses, aunque su coste es muy superior al de alendronato y risedronato.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata

La deprivación androgénica es el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes que presentan cáncer de próstata localmente avanzado¹¹. Este tratamiento puede causar a largo plazo disminución de la DMO, lo que podría aumentar el riesgo de sufrir fractura patológica en estos pacientes.

Los bisfosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes y aunque han demostrado su efecto en el incremento de la DMO, no tienen evidencia en la reducción de la incidencia de fracturas, por lo que no se recomienda su uso rutinario¹¹.

Actualmente, ácido risedrónico, ácido zoledrónico y teriparatida tienen aprobada su indicación en el tratamiento de la osteoporosis en hombres con elevado riesgo de fracturas. No existe ningún fármaco aprobado para la indicación concreta del tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata. La FDA no ha aprobado denosumab para esta indicación por falta de evidencia¹⁹.

Denosumab ha demostrado aumentar la DMO. No está clara la traducción de la baja DMO, sin otros factores de riesgo asociados, en términos de fractura. No se ha demostrado el efecto de denosumab en prevención de fracturas o aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes. La relación beneficio/riesgo a largo plazo está por determinar.

CONCLUSIONES

- Denosumab ha sido autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.
- **Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:**
El efecto de denosumab sobre la tasa de fractura no se ha comparado directamente con el de otros tratamientos antirresortivos.. No existen datos de prevención de fracturas más allá de tres años.
Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata:
No hay estudios comparativos frente tratamiento activo. Los bisfosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes y aunque han demostrado su efecto en el incremento de la DMO, al igual que denosumab, no tienen evidencia en la reducción de la incidencia de fracturas¹¹. No existen datos a largo plazo.
- La principal incertidumbre en términos de seguridad se establece en los efectos a largo plazo de denosumab y su posible efecto sobre la inmunidad, debido a que el RANKL se expresa, no sólo en osteoclastos, sino también en células inmunitarias¹².

Frase resumen: No existen datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bisfosfonatos, y su seguridad a largo plazo está aun por demostrar.

CALIFICACIÓN:

- *Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: **No supone un avance terapéutico***
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata : **No supone un avance terapéutico**

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, FEA, Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu Garcia, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Florencio García, Director del Área de Continuidad Asistencial, SALUD. Julián Gómez, FEA, Medicina Interna, Hospital Miguel Servet. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sáinz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Prolia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf (consultado 08/10/2010)
2. Hillel N Rosen. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UPTODATE®. Last update: maig, 2011.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11.
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2149-57.
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009 Jan;24(1):153-61.

6. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010 Jan;25(1):72-81.
7. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361 (8): 745-55
8. NPS RADAR Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. December 2010.
9. US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (August 13 2009). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM176623.pdf> (acceso 03 noviembre 2011)
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
11. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008
12. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):818-20. Epub 2009 Aug 11.
13. CHMP assessment report for Prolia. Procedure No. EMEA/H/C/001120. London, 18 March 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf
14. Plan de riesgos FDA: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). BL 125320 Prolia (denosumab)
15. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; Sep 17. [Epub ahead of print]
16. NICE technology appraisal guidance 160 (amended January 2010) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended)
17. NICE technology appraisal guidance 161 (amended January 2010) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended)
18. Compston J. Monitoring bone mineral density during antiresorptive treatment for osteoporosis. *BMJ* 2009; 338: 1511-13. ID 86138
19. Ficha técnica de Prolia® FDA.

