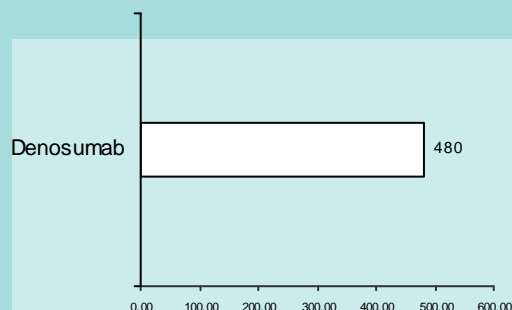


DENOSUMAB

en hombres con cáncer de próstata con privación hormonal

- **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.**
- **No hay estudios comparativos frente tratamiento activo. No tiene evidencias en la reducción de la incidencia de fracturas. No existen datos a largo plazo.**
- **En términos de seguridad, la principal incertidumbre 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 inmunitarias.**

Coste anual del tratamiento (€)



Presentación

▲Prolia® (Amgen Europe B.V.)
60mg jeringa precargada 1ml sol inyectable (240,15€)

Excipiente de declaración obligatoria: sorbitol

Dispensación: Receta médica
Comercializado en octubre 2011
Evaluado en octubre 2011

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPEÚTICO	APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPEÚTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPEÚTICA	

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.

INDICACIONES¹

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

anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor RANK (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.

POSOLÓGIA¹⁻²

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

La eficacia 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 \geq 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 frac-

tura 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 previa (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 subrogada.

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 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.

Utilización en grupos especiales¹

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.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La privación 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.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Miren Arantzazu García, Florencio García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Francisco Javier Tortosa.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.

- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.

- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales