

# DENOSUMAB

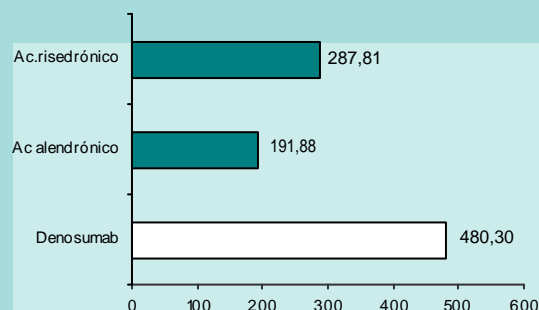
En osteoporosis posmenopáusica

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.

Su efecto 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.

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 (€)

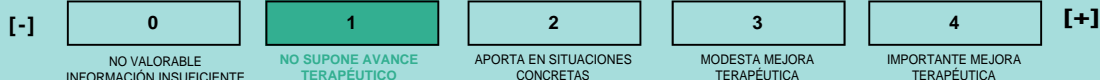


## Presentación

**▲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



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.

## INDICACIONES<sup>1</sup>

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 ACCIÓN<sup>1</sup>

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. 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.

## POSOLOGÍA<sup>1-2</sup>

60 mg en una única inyección subcutánea 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 D<sub>3</sub> en personas con exposición normal al sol. La eficacia de estos fármacos ha

sido demostrada con el tratamiento conjunto<sup>2</sup>

## EFICACIA CLÍNICA

Estudiada en 4 ensayos clínicos aleatorizados<sup>3-6</sup>, 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 comparador activo (alendronato) miden variables subrogadas o intermedias (densidad mineral ósea [DMO]) como variable principal.

En el estudio FREEDOM<sup>3</sup> (estudio presentado a la EMA para la autorización en esta indicación) se investigó la eficacia de denosumab 60 mg/6 meses ps durante 3 años en 7.868 mujeres pos-

menopáusicas (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-score 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 cadera<sup>1</sup>, 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. Todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio ( $\geq 1.000$  mg) y vitamina D ( $\geq 400$  UI).

**Efecto sobre las fracturas vertebrales a los 3 años:**(objetivo primario) 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).

**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 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 placebo<sup>4</sup> y los otros dos comparados frente alendronato<sup>5,6</sup>. En estos dos estudios<sup>5,6</sup> se demostró la no inferioridad de denosumab frente a alendronato en el porcentaje de cambio en la DMO en cadera total a los 12 meses.

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>º</sup> José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Miren Arantazu García, Florencio García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M<sup>º</sup> Jesús Lallana, M<sup>º</sup> Belén Pina, Nadeia Sainz, Francisco Javier Tortosa.

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

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

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<sup>8,9</sup>.

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipocalcemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

**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  $\geq 65$ ):** No se requieren ajustes de dosis.

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

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

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, 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 instau-

rarse 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<sup>16, 17</sup>. 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. 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 osteonecrosis de mandíbula 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, es importante asegurar un adecuado cumplimiento y seguimiento clínicos<sup>18</sup>. Denosumab puede presentar ventajas en cuanto al cumplimiento ya que se administra cada 6 meses, aunque su coste es muy superior al de alendronato y risendronato.

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

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

