



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Centro de Información del Medicamento

DENOSUMAB

INTRODUCCIÓN

DENOSUMAB (DEN) es un anticuerpo monoclonal con efectos antirresortivos. Es el primero de una clase de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y la pérdida ósea asociada a diferentes condiciones clínicas.

INDICACIONES¹

DEN está indicado para el tratamiento de:

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de DEN es de 60 mg, que se administran por vía subcutánea cada 6 meses (DEN60) en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Los pacientes deben tomar suplementos calcio y vitamina D durante el tratamiento.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada (≥ 65) o insuficiencia renal. No se recomienda su uso en pacientes < de 18 años.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

DEN es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une y neutraliza la actividad del Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (RANKL, en inglés), impidiendo su acoplamiento con el receptor RANK, de forma que la actividad y la supervivencia de los osteoclastos se reduce, y se inhibe la resorción ósea mediada por estos. DEN no se incorpora en la estructura de hueso y su efecto es reversible².

La biodisponibilidad de DEN es del 78 %, alcanzando la Cmax en 10 días (2-28 días). El peso y la edad del paciente afecta a su exposición sistémica, pero sin consecuencias clínicas. Es improbable que DEN sufra un metabolismo hepático o excreción renal, más bien se metaboliza por una vía saturable mediada por su receptor y por un catabolismo no específico a través del retículoendotelial². La semivida de eliminación es de 26 días (6-52 días) durante un periodo de 3 meses, de forma que a los 6 meses no se detectan cantidades evaluables de DEN en el 53 % de los pacientes.

EFICACIA CLÍNICA¹

La evaluación de la eficacia de DEN incluyó cuatro ensayos para su indicación en OP³⁻⁶ y uno para la de pérdida ósea asociada a la terapia de privación androgénica en hombres con cáncer de próstata (TDA)⁷.

OP en mujeres posmenopáusicas:

El ensayo principal (FREEDOM) comparó la eficacia antifractura de DEN60 frente a Placebo (PLA), en 7.808 mujeres de entre 60-90 años; una puntuación T (T-score) de la densidad mineral ósea (DMO) en cadera y columna entre -2,5DE y -4,0DE; y una probabilidad del 18,6% de sufrir a los 10 años una fractura mayor y del 7,22% de padecerla de cadera³. La variable principal de eficacia fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas. También se determinaron la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera, y los cambios en la DMO. Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

A los 3 años, DEN redujo significativamente frente PLA el riesgo de nuevas fracturas vertebrales radiológicas, no vertebrales y de cadera:

	Ensayo FREEDOM						
	Nº de fracturas		Incidencia %		RAR % (IC95%)	RRR % (IC95%)	NNT (IC95%)
	DEN (n)	PLA (n)	DEN	PLA			
F. Vertebrales radiológicas*	86 (3702)*	264 (3691)*	2,3	7,2	4,8 (3,9-5,8)	68 (59-74)	21 (18-26)
F. No vertebrales†	238 (3902)†	293 (3906)†	6,5	8,0	1,5 (0,3-2,7)	20 (5-33)	67 (38-334)
F. Cadera‡	26 (3902)‡	43 (3906)‡	0,7	1,2	0,5 (0,1-0,9)	40 (3-33)	200

*Análisis de todos los sujetos con al menos una radiografía de seguimiento. †Análisis por intención de tratar. RAR: Reducción Absoluta del Riesgo. RRR: Reducción del Riesgo Relativo. NNT: Número de pacientes que es necesario tratar con DEN en lugar de PLA para prevenir una fractura durante tres años de tratamiento.

Otros 2 ensayos compararon los efectos sobre la DMO de DEN60 frente ALENDRONATO 70 mg semanal (ALE)^{4,5}, en mujeres posmenopáusicas con un T-score $\leq -2,0$ DE, que habían recibido bisfosfonatos previamente (al menos 6 meses antes en el ensayo STAND)⁴, o que no habían sido tratados con estos (al menos 2 años antes en el ensayo DECIDE)⁵.

A los 12 meses, el tratamiento con DEN60 se asoció con un incremento pequeño, pero estadísticamente significativo en la DMO en cadera⁴ y en el cuello femoral⁵ (variables principales respectivas de cada ensayo), respecto a PLA. Las diferencias absolutas se situaron entorno al 1%, lo que se juzgó de significación clínica incierta².

No existe una comparación directa entre DEN y los tratamientos establecidos, particularmente en materia de fractura.

Pérdida ósea asociada con la TDA en varones con cáncer de próstata:

Esta indicación se estableció a partir de un estudio en el que 1.468 varones con cáncer de próstata no metastásico y en TDA recibieron DEN60 o PLA⁷. La variable principal de eficacia fue el cambio en la DMO en columna lumbar, y como variables secundarias se determinó la DMO en otras localizaciones clínicas y la tasa de nuevas fracturas vertebrales. A los 3 años la DMO en columna, cadera total y el cuello femoral aumentó significativamente frente PLA y la incidencia de nuevas fracturas fue significativamente menor (en un 62%) que con PLA⁷.

Los bifosfonatos (ALE y ZOLEDRÓNICO) se han estudiado en estos pacientes, demostrando su eficacia en el aumento de la DMO frente PLA, pero todavía no lo han hecho sobre fracturas; además, no tienen esa indicación aprobada.

EFFECTOS ADVERSOS¹

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos fueron ($\geq 1\%$): infección del tracto urinario y respiratorio superior, ciática, cataratas (sólo en ensayos de pacientes con cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones cutáneas y dolor en las extremidades.

Con menos frecuencia se detectaron problemas más graves como infecciones cutáneas, sobre todo celulitis, y una mayor incidencia de infecciones profundas (endocarditis, artritis).

También se notificaron casos de osteonecrosis maxilar (ONM), principalmente en enfermos con cáncer. Aunque durante la extensión en abierto del estudio FREEDOM ocurrieron tres casos con DEN en OP⁸.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

DEN está contraindicado en pacientes con hipocalcemia y en caso de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes.

Antes de iniciar el tratamiento con DEN se debe corregir la hipocalcemia. Y, en general, asegurar el aporte adecuado de calcio y vitamina D para evitarla.

DEN se debe emplear con precaución en pacientes predispuestos a la hipocalcemia, monitorizando los niveles de calcio, particularmente en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o diálisis).

La supresión de la remodelación ósea aconseja vigilar la aparición de fracturas atípicas, retrasos en la consolidación de fracturas y, particularmente, ONM.

Se debe informar al paciente del riesgo de infecciones cutáneas, en particular celulitis. También de la necesidad de mantener una buena higiene bucal y de evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Así se debe realizar una revisión dental previa a los pacientes con factores de riesgo de desarrollar ONM.

INTERACCIONES¹

No se han realizado estudios de interacciones. DEN no se elimina por metabolismo hepático y la posibilidad de interacciones farmacocinéticas es baja. En cualquier caso, la farmacocinética y la farmacodinamia de DEN no se ve afectada por el tratamiento previo con ALE.

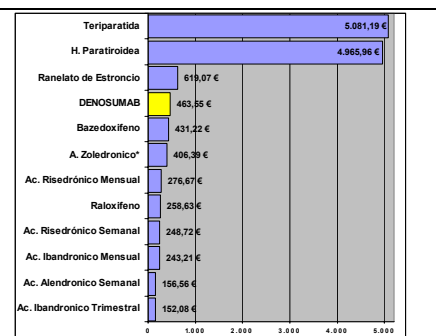
CONCLUSIONES

- En OP, DEN ha demostrado su eficacia antifractura frente PLA, por el momento. Y cuando se ha comparado con alternativas activas (ALE) el aumento de la DMO observado en todas las localizaciones tiene una relevancia clínica incierta.
- En la pérdida ósea asociada con la TDA, DEN es el único medicamento que ha demostrado su eficacia antifractura frente PLA

para esta indicación. No se ha comparado con las alternativas empleadas hasta ahora como ALE y ZOLE.

- DEN es un tratamiento relativamente bien tolerado, pero se desconocen sus efectos a largo plazo. En particular, sobre el sistema inmunológico, la aparición de infecciones y las consecuencias derivadas de la supresión del remodelado óseo. La hipocalcemia es un efecto raro pero grave que debe prevenirse.
- Su coste es considerablemente más elevado que el de los bifosfonatos orales, pero comparable con el de alternativas de segunda línea como BAZEDOXIFENO o RANELATO DE ESTRONCIO.
- La guía NICE posiciona DEN como una opción de tratamiento para la prevención primaria de fracturas osteoporóticas en mujeres que presenten un riesgo aumentado de fracturas, una determinada combinación de T-score, edad y número de factores clínicos independientes del riesgo de fractura, y que no puedan tomar bifosfonatos por intolerancia, contraindicación o incapacidad para seguir las instrucciones de administración de dichos medicamentos. Mientras que en prevención secundaria se recomienda en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura y que no pueden tomar los bifosfonatos⁹.
- DEN es una APORTACIÓN MODESTA AL ARSENAL TERAPÉUTICO existente para tratar la OP posmenopáusica, al constituir una alternativa para aquellas mujeres con un riesgo elevado de fractura y que presenten problemas o contraindicaciones con los bifosfonatos.

Principio activo	Presentación (PVP ¹)	DDD*	Coste€/año
DENOSUMAB	Prolia 60 mg 1 jer Prec (230,91)	0,33 mg	463,55
AC. ALENDRONICO	Alendronato 70 mg 4 Comp (12,01)	10 mg	156,56
AC. IBANDRONICO	Ibandronato 150 mg 1 Comp (19,99)	5 mg	243,21
	Ibandronato 150 mg 3 Comp (37,50)		152,08
AC. RISEDROÑICO	Risedronato 35 mg 4 Comp (19,08)	5 mg	248,72
	Risedronato 75 mg 2 Comp (22,74)		276,67
A. ZOLEDRONICO*	Aclasta® 5 mg sol. perf. 100 ml (406,39)	5 mg/año ¹	406,39
BAZEDOXIFENO	Conbriza® 20 mgg 28 comp (33,08)	20 mg	431,22
IFENO	Evista®; Optruma® 60 mg 28 comp (19,84)	60 mg	258,63
RANELATO DE ESTRONCIO	Protelos®; Osseor® 2 g 28 sob (47,49)	2 g	619,07
H. PARATIROIDEA	Preotact® 100 mcg/dosis 2 cart. 14 dosis (380,95)	0,1 mg	4.965,96
TERIPARATIDA	Forsteo® 20 mcg/80mcl 1 pluma 3ml (389,79)	20 mcg	5.081,19



¹ PVP: Fuente Nomenclator Digitalis septiembre 2012. *Dosis Diaria Definida, disponible en URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. ¹Dosis recomendada en ficha técnica de clasta®

BIBLIOGRAFÍA:

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Prolia. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. Prolia International Nonproprietary Name: denosumab Procedure No. EMEA/H/C/001120. European Medicines Agency. 2010. EMA/21672/2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adams S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
4. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstrol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. 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;24(1):153-61.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149-57
7. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessi C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55
8. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown J P, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JAR, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):694-701.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Technology Appraisal Guidance 204. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf>.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^o.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 687-12-003-7
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es>