



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

Denosumab (DCI)

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Denosumab (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Prolia® (Amgen)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
M05BX - Otros fármacos que afectan estructura y mineralización ósea	
COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO	
Principio Activo (pauta)	Coste anual en €
Teriparatida (20 mcg/día)	5.285,20 €
Hormona paratiroidea (100 mcg/día)	5.164,75 €
Ranelato de estroncio (2 g/día)	642,40 €
Denosumab (60 mg/6 meses)	485,45 €
Risedrónico (5 mg/día o 35 mg/semana)	288,35,00 €
Raloxifeno (60 mg/día)	270,10 €
Ibandrónico (150 mg/mes)	255,50 €
Alendrónico (10 mg/día o 70 mg/semana)	171,55 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

Ver informe completo

RESUMEN

- Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas, sólo se ha evaluado en ensayos clínicos frente a placebo. Se necesitaría tratar a 21 mujeres postmenopáusicas con denosumab, frente a placebo, para prevenir una fractura vertebral detectada radiológicamente cada tres años (NNT=21).
- Denosumab se ha evaluado frente a alendrónico en el aumento de la densidad mineral ósea, variable subrogada con valor limitado para predecir el riesgo de fracturas.
- Se ha asociado con frecuencia a erupciones cutáneas, infecciones urinarias y respiratorias; y, a celulitis, menos frecuentes aunque pueden ser graves. Se han notificado casos de hipocalcemia, osteonecrosis mandibular, y se han descrito neoplasias y pancreatitis, sin establecer por ahora su relación causal. Su perfil de seguridad a largo plazo aún no ha sido establecido.
- Se administra (junto a calcio y vitamina D) vía subcutánea cada 6 meses, lo que podría suponer una ventaja para el paciente, si bien su coste resulta superior al del tratamiento con bifosfonatos.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- El tratamiento de elección para la prevención de fracturas osteoporóticas incluye el seguimiento de medidas no farmacológicas: ingesta con los alimentos de calcio y vitamina D3 y exposición a la luz solar; ejercicio físico regular; y prevenir las caídas. Alendrónico (diario o semanal) se considera la opción de tratamiento para la prevención primaria de fracturas por fragilidad osteoporótica, en población de alto riesgo y en prevención secundaria de pacientes con antecedentes de fractura osteoporótica.
- La ausencia de datos comparativos de eficacia, en la prevención de fracturas, frente a bifosfonatos y la falta de información sobre seguridad a largo plazo, sugieren que denosumab **no supone un avance terapéutico** frente a las alternativas terapéuticas disponibles.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

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.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.cadime.es



¿QUÉ ES DENOSUMAB?

Denosumab (DE) es un nuevo anticuerpo monoclonal, autorizado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que presentan un elevado riesgo de fracturas. También ha sido autorizado para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal secundaria al tratamiento del cáncer de próstata, en hombres con riesgo elevado de fracturas (1).

DE disminuye la resorción ósea por inhibición de la RANKL, una proteína esencial para la activación y funcionalidad de los osteoclastos. Se administra en una única inyección subcutánea de 60 mg cada 6 meses, añadiendo suplementos de calcio y vitamina D a la dieta, si la ingesta diaria o la exposición al sol son inadecuadas para asegurar 1.200 mg de calcio elemento y 800 UI de vitamina D₃ (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

La osteoporosis es una afección ósea generalizada, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de su microarquitectura. Constituye uno de los factores de riesgo para la aparición de fracturas óseas. La definición de osteoporosis densitométrica corresponde a una diferencia $<-2,5$ desviaciones estándar (DS) de la densidad mineral ósea (DMO), mediante densitometría DEXA (absorciometría de rayos X dual), respecto a una población de referencia joven (*T-Score*). La DEXA de cadera y columna vertebral se considera la prueba de elección para evaluar la DMO (2-4); sin embargo, esta determinación tiene baja sensibilidad (sobre el 40%, con lo que el 60% de las fracturas se producirán en pacientes con pruebas negativas) y bajo valor predictivo positivo (probabilidad de sufrir fracturas en pacientes con pruebas positivas) (5,6).

Las guías de práctica clínica recomiendan la identificación de personas en riesgo de fractura, manteniendo como objetivo la prevención de las fracturas y sus consecuencias, más que tratar la DMO. Incorporar otros factores (edad avanzada, bajo peso, antecedentes personales o familiares de fractura osteoporótica y riesgo de caídas, tabaquismo, consumo de alcohol y tratamientos farmacológicos concomitantes) aumenta la sensibilidad de la evaluación del riesgo de fractura y mejora las estrategias de intervención (7-10).

El tratamiento de elección de la osteoporosis incluye el seguimiento de medidas no farmacológicas: correcta ingesta de calcio (1000-1500 mg/d) y vitamina D₃ (400-800 UI/d); exposición correcta a luz solar; realizar ejercicio físico regular (mínimo 45 min/4-5 veces por semana); y, prevenir las caídas (7-9).

En población de alto riesgo para la prevención primaria de fracturas por fragilidad osteoporótica, y en prevención secundaria en pacientes con antecedentes de fractura osteoporótica, se recomienda alendrónico (10 mg/día o 70 mg/semanal oral) como principal opción de tratamiento; risedronato (5mg/día o 35mg/semana oral.) como alternativa, en pacientes incapaces de cumplir las instrucciones de administración de alendrónico, que tienen una contraindicación o son intolerantes a alendrónico; ranelato de estroncio (2 g/día oral) en intolerancia o contraindicación a los anteriores; y, teriparatida en pacientes con antecedentes de fractura osteoporótica, cuando además exista respuesta insatisfactoria a los anteriores (7,8).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

No se han publicado estudios clínicos que evalúen de forma directa frente a bifosfonatos, los efectos de DE sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas.

El estudio *FREEDOM*, ensayo clínico aleatorio, evaluó la eficacia de DE (60 mg cada 6 meses) frente a placebo, sobre la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y su perfil de seguridad y tolerancia (variables principales), así como la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera (variables secundarias) a los 3 años. Participaron 7.868 mujeres postmenopáusicas con o sin fractura previa, con puntuaciones *T-Score* basal entre -2,5 y -4,0. Se excluyeron mujeres con enfermedades que afectaran al metabolismo óseo, que habían tomado bifosfonatos orales durante más de tres años (o en caso afirmativo, tras 12 meses sin tratamiento) u otros tratamientos antirresortivos en los últimos 5 años, y aquellas con fracturas vertebrales graves o moderadas. Todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (≥ 1.000 mg) y

vitamina D (≥ 400 UI). No se aportaron datos de comorbilidades o tratamientos concomitantes que aseguren un buen balance de ambos grupos, ni información detallada de pérdidas o abandonos (11).

En el resto de ensayos, uno frente a placebo (12) y otros dos frente a alendrónico (13,14) se utilizó como variable principal, la DMO (variable subrogada o intermedia). El estudio *DECIDE*, evaluó DE frente alendrónico, en 1.189 mujeres postmenopáusicas con baja DMO (*T-Score* $<-2,0$ en columna lumbar o cadera total) que recibieron DE 60 mg/6 meses subcutánea (más placebo oral administrado semanalmente) o alendrónico 70 mg/semana oral (más placebo/6 meses subcutáneo) (13). El estudio *STAND*, también frente a alendrónico, se realizó en 504 mujeres post-menopáusicas, tratadas previamente con alendrónico durante al menos 6 meses, aleatorizadas para recibir alendrónico 70 mg/semana oral o DE 60 mg sc./6 meses (14).

La EMA recomienda que los ensayos con fármacos para la prevención de fracturas osteoporóticas, se realicen en población de alto riesgo de fractura y que evalúen como variable principal la disminución de fracturas vertebrales (radiográficas o clínicas) y fracturas no vertebrales, y no sólo la variación de la DMO (15).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En el estudio *FREEDOM* (11), al final del estudio, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas fue de 2,3% en el grupo con DE y de 7,2% en el grupo placebo (RR=0,32 IC95% 0,26-0,41; NNT=21). DE redujo la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales un 6,5% vs 8,0% con placebo (HR=0,80 IC 95% 0,67-0,95; NNT=67), y las fracturas de cadera un 0,7% vs 1,2% con placebo (HR=0,60 IC 95% 0,37-0,97; NNT=200). (NNT: Número de pacientes que necesitan ser tratados con DE 60mg cada seis meses, frente a placebo, para reducir una fractura cada 3 años de tratamiento).

En los dos ensayos frente a alendrónico, a los 12 meses de tratamiento, DE se asoció con un modesto, aunque significativo, incremento absoluto de la DMO en cadera total del 1% (IC 95% 0,7-1,2; NNT=100) en el estudio *DECIDE* (13) y del 0,85% (IC 95% 0,44-1,25, NNT=118) en el estudio *STAND* (14), desconociéndose la significación clínica de este hallazgo.

¿Y SU SEGURIDAD?

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos (11), fueron infecciones del tracto urinario y respiratorio superior, y erupciones cutáneas. También se notificaron diverticulitis y celulitis, menos frecuentes, aunque en ocasiones requirieron hospitalización; casos de hipocalcemia, raros y reversibles. Las pacientes tratadas con DE deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D, para evitar la hipocalcemia.

BIBLIOGRAFÍA

1- Product Information Prolia. EMEA/H/C/001120-II/0012. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/> 2- Gueredo Parra E, coordinador. Fractura de cadera en el anciano. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2002. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/> 3- Actualización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Bol Ter Andal. 2008; (24)4:12-4. Disponible en: <http://www.cadime.es/> 4- Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19:399-428. 5- Osteoporosis Postmenopáusica: ¿Estamos previniendo las fracturas? INFAC. 2006;14(10) 6- 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. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/02. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/> 7- Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). NICE technology appraisal guidance 160; Jan 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. Manchester: NICE. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/> 8- Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). NICE technology appraisal guidance 161; Jan 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. Manchester: NICE. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/> 9- Vilaseca Canals J, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la selección razonada de medicamentos. 4ª ed. Barcelona:

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM), puede aparecer en la terapia con antirresortivos, incluido el denosumab (1). El riesgo de desarrollo parece ser mayor a altas dosis, pero se han notificado casos en pacientes tratados con 60mg cada 6 meses para osteoporosis.

Su seguridad a largo plazo aun no ha sido establecida. Existe incertidumbre acerca de sus efectos adversos sobre el sistema inmunitario y sobre el riesgo de infección, habiéndose descrito casos de neoplasias (16) y pancreatitis, sin que se haya podido establecer su relación causal (17).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste anual del tratamiento con DE alcanzaría los 485 €, superior a otros bifosfonatos como alendrónico (171 €/año) o risedronato (288 €/año).

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Por el momento sólo se dispone de datos comparativos de eficacia de DE en prevención de fracturas, frente a placebo (11). DE ha mostrado una modesta mejora frente alendrónico, sólo en el aumento de la DMO (13,14), variable con valor limitado para predecir el riesgo de fracturas (6) y tampoco se ha estudiado en mujeres que no hayan respondido a bifosfonatos.

No se dispone de información sobre eficacia y seguridad de DE a largo plazo. Además de asociarse a las reacciones adversas típicas de los bifosfonatos como la ONM, se han descrito casos de hipocalcemia, neoplasias e infección grave que obligan a vigilar estrechamente a los pacientes tratados, sobre todo con comorbilidad y factores predisponentes, que pueden haber sido excluidos en los ensayos clínicos realizados (18).

Su administración por vía subcutánea cada 6 meses, podría suponer mayor comodidad para algunos pacientes (19); sin embargo, actualmente hay disponibles presentaciones farmacéuticas de alendrónico o risedronato orales, de administración diaria, semanal e incluso mensual; así como otros bifosfonatos de administración parenteral anual (zoledrónico) y trimestral (ibandronato).

En resumen, no existen datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bifosfonatos, su seguridad a largo plazo no está establecida, sólo presenta una hipotética ventaja en su administración semestral y tiene un coste superior a las alternativas disponibles. Todo ello sugiere que denosumab **no supone un avance terapéutico** para disminuir el riesgo de fractura.

SEMFYC, 2010. Disponible en: www.guiterapeutica.net 10- Papaioannou A et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010. Disponible en: <http://www.cmaj.ca> 11- Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65. 12- Bone HG et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2149-57. 13- Brown JP 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;24(11):153-61. 14- Kendler DL et al. 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. 15- Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis; Nov 2006. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/> 16- Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Denosumab [Proposed trade name: PROLIA] Amgen, Inc.; Aug 2009. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/> 17- Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. NPS RADAR [Internet]. 2010; (Dec):3-9. Disponible en: <http://www.nps.org.au/> 18- Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):818-20. 19- Freemantle N 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; 23(1):317-26.