

DENOSUMAB

Flor García A. S.º Farmacia del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca
Díez de Celis C. S.º Farmacia de la GAP de Ciudad Real

Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. No se ha establecido su eficacia frente a los bifosfonatos, considerados como tratamiento de primera línea, en base a variables clínicamente relevantes (incidencia de fracturas). Se desconoce su seguridad a largo plazo, especialmente sobre el sistema inmunológico. Su administración, dos veces al año, es cómoda y podría favorecer el cumplimiento, si bien, la vía subcutánea puede ser un inconveniente para determinados pacientes.

INDICACIONES

Denosumab (DNB) está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. También está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas^{1,2}.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es 60 mg administrados en una única inyección subcutánea, una vez cada 6 meses en el muslo, abdomen o parte posterior del brazo.

Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D^{1,2}.

MECANISMO ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

DNB es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. Al impedir la interacción RANKL/RANK se inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca disminución de la resorción ósea¹. La producción del RANKL está aumentada cuando los estrógenos están disminuidos, como pasa en la menopausia y en el caso de supresión hormonal, lo que lleva a un aumento de la resorción ósea².

La biodisponibilidad de DNB es del 78%. La concentración sérica máxima se alcanza a los 10 días (2-28 días) y la semivida de eliminación es de 26 días (6-52 días). 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 renal¹.

EFICACIA CLÍNICA

Osteoporosis posmenopáusica (OPM)

Se dispone de 4 ensayos clínicos fase III, aleatorizados y doble ciego, dos controlados con placebo (FREEDOM y DEFEND) y otros dos con alendronato (DECIDE y STAND).

El estudio FREEDOM³ incluyó 7.868 mujeres posmenopáusicas, sin enfermedades que afectasen al metabolismo óseo y sin tratamientos en los meses previos, que recibieron, de forma aleatoria, DNB 60 mg o placebo, cada 6 meses, durante 36 meses. Todas recibieron suplementos diarios de calcio (≥ 1 g) y vitamina D (≥ 400 IU). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (variable principal) fue estadísticamente menor en el grupo tratado con DNB vs placebo (2,3% vs 7,2% respectivamente; RAR=4,8% [IC95% 3,9 a 5,8] NNT=21). Entre las variables secundarias estudiadas más interesantes, las fracturas vertebrales clínicas se reducen

sólo un 1,8% tras 3 años de tratamiento y las de cadera en un 0,3%, en términos absolutos⁴.

Los ensayos DECIDE⁵ y STAND⁶, a pesar de utilizar como comparador activo alendronato 70 mg semanal por vía oral, miden como variable de eficacia el aumento en la DMO tras sólo 12 meses de tratamiento, lo que no permite obtener conclusiones clínicamente relevantes.

Pérdida ósea en hombres con cáncer de próstata

La eficacia de DNB en esta indicación se basa en un único ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁷. Se incluyeron 1.468 hombres con cáncer de próstata sometidos a privación androgénica. DNB produjo incrementos estadísticamente significativos en la DMO en columna lumbar a los 24 meses comparado con placebo (5,6% vs -1,0%; $p < 0,001$). Como variable secundaria se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años, pero no en fracturas de cualquier localización. Este hecho muestra el escaso valor de la DMO como variable intermedia o subrogada.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) fueron infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio superior, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor en articulaciones. La principal preocupación sobre el uso a largo plazo se refiere a sus posibles efectos sobre el sistema inmunológico, ya que el RANKL también se expresa en las células inmunitarias. Ninguno de los ensayos registró un aumento en la tasa de infecciones serias o tumores, a pesar de un aumento en la tasa de eczema y celulitis en el ensayo FREEDOM¹.

Es importante monitorizar los niveles de calcio y corregir la hipocalcemia mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia¹.

Se han notificado casos raros de osteonecrosis de los maxilares, por lo que en pacientes con factores de riesgo se debería realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con DNB y durante el mismo evitar procedimientos dentales invasivos¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los bifosfonatos son actualmente los fármacos más utilizados en el tratamiento farmacológico de la OPM. Su eficacia ha quedado ampliamente demostrada y en general son bien tolerados⁸. Por otro lado, la eficacia clínica de DNB en la reducción de fracturas clínicamente relevantes, como las de cadera, aún está por determinar. No existen ensayos comparativos de DNB frente a bifosfonatos que

midan la incidencia de fracturas y tampoco se ha estudiado su eficacia en mujeres previamente tratadas con bifosfonatos.

En cuanto a seguridad no se pueden descartar reacciones adversas típicas de los bifosfonatos, como osteonecrosis de los maxilares o fracturas atípicas, y a largo plazo está por determinar la incidencia de neoplasias e infecciones graves.

DNB puede aportar alguna ventaja en la adherencia al tratamiento por su comodidad posológica, si bien, a un coste muy superior.

Por último, la relación beneficio/riesgo de DNB en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata, aún está por determinar. Los bifosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes aunque no existe evidencia de su eficacia en la reducción de la incidencia de fracturas⁹.

CONCLUSIONES

1. En OPM, DNB ha demostrado reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (variable de dudosa utilidad clínica) y en menor medida las fracturas vertebrales clínicas y de cadera. No existen ensayos comparativos frente a bifosfonatos que midan la incidencia de fracturas.
2. En el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata, DNB no ha demostrado su eficacia en términos de prevención de fracturas.
3. El perfil de seguridad de DNB a largo plazo no es del todo conocido.
4. Su administración cada 6 meses puede suponer una ventaja y favorecer el cumplimiento terapéutico, si bien, la vía de administración puede ser un inconveniente para determinados pacientes.
5. El coste de DNB es superior al de los bifosfonatos e inferior al de otros tratamientos de segunda línea, por lo que puede considerarse en casos de intolerancia o contraindicación a bifosfonatos.

Presentaciones:	Prolia® 60 mg solución inyectable jeringa precargada (240,15 €)
Grupo terapéutico:	M05BX: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.
Condiciones de dispensación:	Receta médica.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Denosumab 60 mg/6 meses	480,30 €
Ác. Alendrónico 70 mg/semana	149,86 €
Ác. Ibandrónico 150 mg/mes	156 €
Raloxifeno 60 mg/día	269,06 €
Ác. Risedrónico 75 mg/2 veces mes	283,80 €
Ác. Risedrónico 35 mg/semana	287,70 €
*Ác. Zoledrónico 5 mg/año	342 €
Ranelato de estroncio 2 g/día	643,83 €
Calcitonina nasal 200 UI/día	823,92 €
H. Paratiroidea 100 mcg/día	5.164,62 €
Teriparatida 20 mcg/día	5.284,42 €

*Ac. Zoledrónico. Medicamento de uso hospitalario y administración vía intravenosa; por lo que hay que tener en cuenta los gastos asociados a la administración en el hospital. El coste tratamiento año se ha calculado a partir del PVL+IVA, teniendo en cuenta el descuento oficial del 7,5%.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Precios máximos aplicables a prescripción por principio activo. Julio 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Prolia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf [consultado marzo 2012].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Prolia. DCI: denosumab. Procedure N° EMEA H/C/001120; Publicación 18/03/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf [consultado marzo 2012].
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. NEJM 2009; 361: 756-65.
4. Erviti J. Denosumab en fracturas osteoporóticas. Lectura crítica del ensayo FREEDOM. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Vol 20, N.º 2. Marzo-abril 2012.
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, 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: 153-161.
6. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, 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: 72-81.
7. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. NEJM 2009; 361: 745-755.
8. Pérez L, Alonso A, Roig D, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin, 2011; 7(6): 359-379.
9. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, et al. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. Management guidelines on behalf of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, and the Urological Society of Australia and New Zealand. MJA, 2011; 194 (6): 301-306.

Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000