



Menoguía

**Denosumab en mujeres  
posmenopáusicas**

Primera edición:

ISBN:

Edición, realización y producción:  
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Dep. legal:

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

## Denosumab en mujeres posmenopáusicas

### ■ Editor invitado

Antonio Cano Sánchez, *Valencia*

### ■ Autores

Francesc Baró Mariné, *Barcelona*  
Antonio Estévez González, *Sevilla*  
Francisco Quereda Seguí, *Alicante*  
José Manuel Silván Alfaro, *Sevilla*  
José Villero Anuarbe, *Cordoba*

### ■ Revisores

Javier Ferrer Barriendos, *Oviedo*  
Xavier Nogués Solán, *Barcelona*  
Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*



### Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres de riesgo de osteoporosis postmenopáusica, debido a la carga global de enfermedad en ese grupo.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)* considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio.	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1).
Moderada		Inconsistencia importante (-1). Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa.	Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2).
Baja	Estudio observacional	Datos escasos o imprecisos (-1).	Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1).
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1).	Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación.	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación.	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación.	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación.	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación.	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación.	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.



# Índice

---

Denosumab: información del fármaco .....	5
Introducción .....	9
Mecanismo de acción .....	10
Efecto en la DMO .....	10
Reducción del Riesgo de Fractura .....	11
Seguridad .....	13
Principios Generales .....	15
Uso en la práctica de Denosumab .....	17
Terapia para la Osteoporosis en Mujeres con Cáncer de Mama .....	19
Sumario y recomendaciones .....	22
Bibliografía .....	25
Información para las mujeres: Denosumab .....	27



# Denosumab: información del fármaco

## Nombres comerciales

Nombre comercial en España: Prolia (ES);

Disponibilidad de genérico: NO

Nombres comerciales en otros países

- Prolia (AR, AT, AU, BE, CH, CZ, DE, DK, EE, FR, GB, HK, HN, NL, NO, PL, SE, SG, TW);
- Xgeva (AR, AU, GB, IE)

Laboratorio: AMGEN EUROPE B.V.

## Categoría farmacológica

- Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea. Código ATC: M05BX04
- Anticuerpo Monoclonal

## Uso

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura;

## Otros usos

Tratamiento de la pérdida ósea en las mujeres que reciben terapia para el cáncer de mama con inhibidores de la aromatasa (IA).

Prevención de *eventos relacionados con el esqueleto* (por ejemplo, fracturas, compresión de la médula espinal, dolor óseo que requiere cirugía/radiación) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tratamiento de la osteoporosis en hombres con alto riesgo de fractura; tratamiento de la pérdida ósea en hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata no metastásico.

## Uso fuera de etiquetado

Tratamiento de la destrucción del hueso causada por artritis reumatoide.

## Disponibilidad del producto

Denosumab está aprobado por la EMA y la FDA.

## Dosificación

Información del excipiente presentada cuando esté disponible (limitado, en particular para los genéricos); consulte el etiquetado específico del producto.

Inyección, solución [libre de conservantes]:

Prolia™: 60 mg/ml (1 ml) [contiene caucho natural/látex natural en envasado]

Subcutánea (SubQ): 60 mg en dosis única, cada 6 meses.

## Administración

SubQ: Antes de la administración, mantener a temperatura ambiente en el envase original (dejar reposar ~15-30 minutos). La solución puede contener pequeñas cantidades de partículas proteicas translúcidas a blancas, no utilice si está turbio, descolorido (solución normal debe ser clara e incolora a amarillo pálido), o contiene partículas excesivas o materiales extraños. Evite una agitación vigorosa. Administrar mediante inyección SubQ en el brazo, el muslo o el abdomen.

Prolia®: Si se olvida una dosis, administrar tan pronto como sea posible, y luego continuar la dosis cada 6 meses desde la fecha de la última inyección.

## Consideraciones dietéticas

Asegurar suficiente calcio y vitamina D para prevenir o tratar la hipocalcemia. En el etiquetado del producto se recomienda Calcio 1000 mg/día y vitamina D  $\geq$  400 unidades/día (Prolia®).

Las mujeres > 50 años de edad deben consumir calcio elemento 1200-1500 mg/día y vitamina D 800-1000 unidades/día (MenoGuía AEEM 2012).

## Mecanismo de Acción

El denosumab es un anticuerpo monoclonal con afinidad por el factor nuclear kappa-ligando (RANKL). Los osteoblastos secretan RANKL; activa los precursores de osteoclastos RANKL y la posterior osteolisis que promueve la liberación de *factores de crecimiento derivados del hueso, como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta)*, e incrementa los niveles séricos de calcio. Denosumab se une al RANKL, bloquea la interacción entre RANKL y RANK (receptor situado en la superficie de los osteoclastos), y evita la formación de osteoclastos, dando lugar a disminución de la resorción ósea y el aumento de la masa ósea en la osteoporosis.

En los tumores sólidos con metástasis óseas, la inhibición del RANKL disminuye la actividad de los osteoclastos comportando menos *eventos relacionados con el esqueleto (ERE)* y menor destrucción ósea inducida por el tumor.



## Farmacocinética/Farmacodinamia

Inicio de acción: Disminuye marcadores de la resorción ósea por ~ 85% en los 3 días; reducciones máximas observadas en 1 mes.

Duración: Los marcadores de resorción ósea retornan a los valores basales en los 12 meses de suspender el tratamiento.

Biodisponibilidad: SubQ: 62%.

Vida media de eliminación: ~25-28 días.

Tiempo hasta el pico, suero: 10 días (rango: 3-21 días).

## Reacciones adversas

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 clínicos de fase II y III 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 para 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 de 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.

Se han publicado datos de extensión del ensayo FREEDOM a dos años desde su finalización en los que no se han observado efectos adversos diferentes a los observados en el ensayo original.

## Alertas

En junio 2012, se alertó del riesgo de hipocalcemia grave en pacientes tratados con denosumab (noticia junio 2012).

A finales de año en Suiza el laboratorio fabricante informó en una carta dirigida a los médicos (Noticia diciembre 2012). En un estudio de extensión del ensayo FREEDOM se notificaron dos casos confirmados de fractura atípica en pacientes tratados con denosumab 60 mg durante 2,5 años o más. Se estima una incidencia de 1 a 10 por 10.000 pacientes tratados.

Se recomienda informar a los pacientes y suspender el tratamiento en caso de sospecha de fractura atípica.

Se puede obtener más información en: [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/xgeva\\_hpc-cps-eng.php](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/xgeva_hpc-cps-eng.php).

## Contraindicaciones

Prolia®: Hipersensibilidad a denosumab o a cualquier componente de la formulación; hipocalcemia pre-existente; embarazo.





# Introducción

---

Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano para el *ligando* del receptor activador del factor nuclear kappaB (RANKL), un factor de diferenciación de los osteoclastos. Inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, disminuye la resorción ósea, aumenta la densidad mineral ósea (DMO), y reduce el riesgo de fractura.

Esta revisión tratará el uso de denosumab como tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica. Otros tratamientos para la osteoporosis se examinan en otras MenoGuías.

## Mecanismo de acción

El ligando del *receptor activador del factor nuclear kappaB* (RANKL), un miembro de la superfamilia del TNF de ligandos y receptores, es esencial para la función de resorción ósea de los osteoclastos. El RANKL interactúa con un receptor (RANK) en los precursores de los

osteoclastos y de los osteoclastos. La interacción RANKL/RANK resulta en la activación, migración, diferenciación, y la fusión de las células hematopoyéticas del linaje de osteoclastos para iniciar el proceso de resorción ósea.

## Efecto en la DMO

Denosumab mejora la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con baja DMO.

- En el *FREEDOM trial*, 7.868 mujeres posmenopáusicas (60 a 90 años) con osteoporosis (*T-score* entre -2,5 y -4,0 en columna lumbar o cadera total) fueron asignadas al azar a denosumab subcutáneo (60 mg cada seis meses) o a placebo. Después de tres años, denosumab mejoró la DMO de columna y cadera total comparado con placebo (9,2 frente al 0% y 4,0 frente al -2,0%, respectivamente). Además, los marcadores bioquímicos del recambio óseo se redujeron significativamente en las pacientes que usaron denosumab.
- En el *Freedom extension trial*, 4550 participantes (2.343 en tratamiento activo, 2.207 en placebo) permanecen en el estudio y reciben denosumab, 60 mg dos veces al año. En los dos primeros años de la extensión (representando cinco años de tratamiento continuo con denosumab en 1.946 pacien-

tes), ha habido ganancias adicionales en la DMO en columna lumbar y cadera (3,5 y 1,4%, respectivamente).

- Un segundo ensayo (*DECIDE*), comparó denosumab al alendronato en 1189 mujeres posmenopáusicas con baja DMO (*T-score*  $\leq -2,0$  en columna o cadera) (Brown et al 2009). Las pacientes fueron asignadas al azar a denosumab (60 mg por vía subcutánea cada seis meses) más placebo oral o alendronato oral (70 mg semanal), además de inyecciones subcutáneas de placebo cada seis meses. Después de un año, las ganancias de la densidad ósea en cadera total (3,5% frente a 2,6), el cuello femoral (2,4% frente a 1,8), y columna (5,3 frente a 4,2%) fueron ligeramente, pero de forma significativa, mayor con denosumab. Denosumab también se asoció con reducciones significativamente mayores en los marcadores bioquímicos de recambio óseo que alendronato.

Denosumab también es eficaz para la prevención de la osteoporosis.

- En un ensayo a dos años (DEFEND) de 332 mujeres posmenopáusicas con T-score en columna entre -1,0 y -2,5 que fueron asignadas al azar a denosumab (60 mg administrada por vía subcutánea cada seis meses) o placebo, denosumab mejoró la DMO vertebral, de cadera y radio en comparación con placebo (6,5 frente a -0,6, 3,4 frente a -1,1 y 1,4 frente a -2,1 %, respectivamente).

El denosumab es eficaz en mujeres posmenopáusicas que previamente fueron tratadas con bisfosfonatos.

- En un ensayo, 500 mujeres posmenopáusicas (T-score entre -2,0 y -4,0) que previamente habían recibido alendronato fueron asignadas aleatoriamente para cambiar a denosumab (60 mg por vía subcutánea cada seis meses) o para continuar con alendronato (70 mg a la semana). Después de 12 meses, hubieron pequeñas ganancias, aunque significativamente mayores, en la DMO en las mujeres asignadas a denosumab (cadera 1,9 frente a 1,0%, vertebral 3,0 frente a 1,8%).

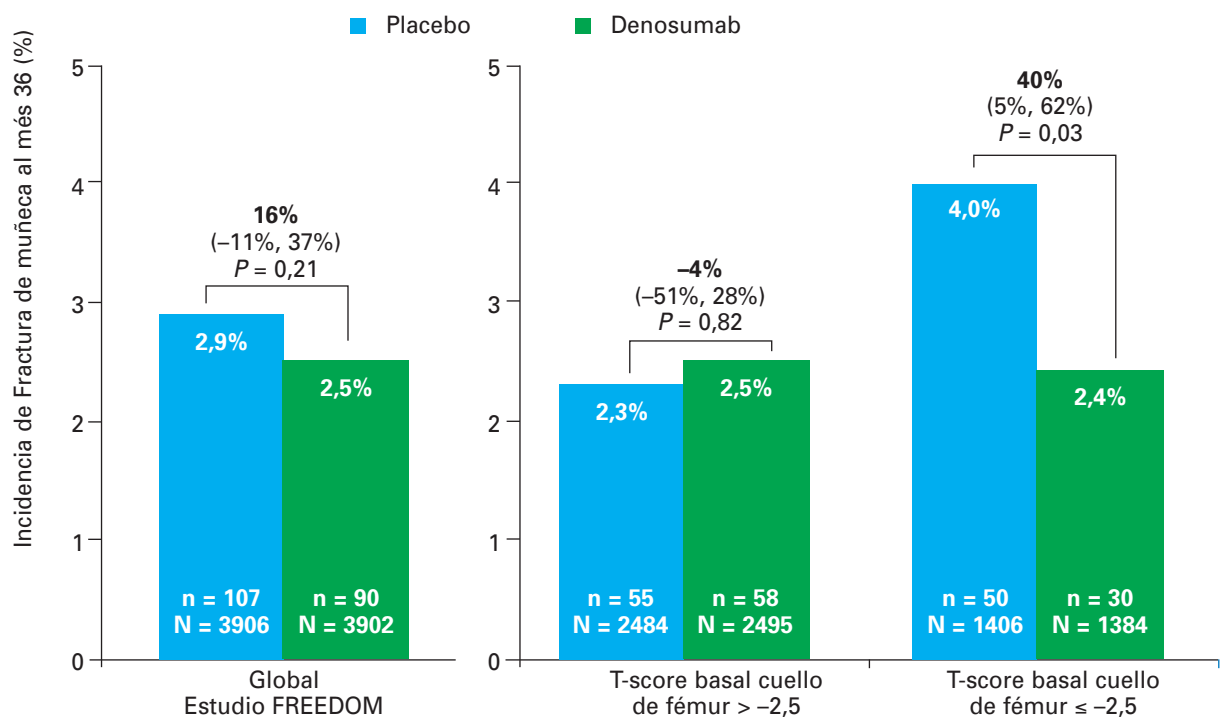
## Reducción del Riesgo de Fractura

En el FREEDOM *trial* (estudio presentado a la EMA para la autorización en esta indicación), además de mejorar la DMO, denosumab redujo el riesgo de fractura. Después de tres años de denosumab subcutáneo (60 mg cada seis meses), se observaron los siguientes beneficios significativos con denosumab en comparación con el placebo:

- Una menor tasa de nuevas fracturas vertebrales (incidencia acumulada 2,3 frente al 7,2%, riesgo relativo 0,32, IC del 95% 0,26-0,41).
  - Una menor tasa de fracturas de cadera (0,7 frente al 1,2%) y no-vertebrales (6,5 frente al 8,5%).
  - En el *ensayo de extensión*, la incidencia de fracturas se mantuvo baja en el grupo de denosumab a largo plazo (cinco años) (2,8 y 2,5% para nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente)
- Fracturas no vertebrales periféricas. Fractura de muñeca** - Las fracturas no-vertebrales son las fracturas más frecuentemente asociadas con baja masa ósea y son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad. Entre las fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la muñeca es el sitio más frecuente, y representa alrededor de un tercio de todas las fracturas osteoporóticas.
- Un análisis *post-hoc* de los datos de fractura de muñeca en el global de las mujeres participantes en el estudio FREEDOM (placebo, N = 3,906; denosumab, N = 3,902) mostró que la incidencia de fractura de muñeca (2,9% para placebo y 2,5% para denosumab) no se modificó significativamente (reducción del 16% en el riesgo relativo, p= 0,21) tras 36 meses de tratamiento. Sin embargo, denosumab incrementó significativamente la DMO bi- (área) y tridimen-

sional (volumen), el contenido mineral óseo, y el momento de inercia polar, medido a partir de qCT, tanto en radio cortical como trabecular, y en todos los sitios sometidos a análisis ( $p < 0,05$  en todos los casos). Hubo también un efecto de protección detectado sobre fracturas de muñeca, pero sólo cuando el análisis *post-hoc* se cen-

tró en mujeres con peores parámetros densitométricos. Concretamente, se detectó en la sub-cohorte definida por participantes con  $T\ score \leq -2,5$  en cuello femoral, donde se encontró una incidencia de 4.0% de fractura en placebo y 2.4% en denosumab (reducción de riesgo relativo del 40%,  $p = 0,03$ ).



**Figura 4.** Las fracturas de muñeca a 36 meses en el estudio FREEDOM y subgrupos estratificados por T-score de DMO de cuello femoral (FN) basal basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Los valores por encima de las barras son expresados como reducción del riesgo relativo y el 95% IC. Interacción subgrupo tratamiento por el riesgo,  $P = 0,06$ . N, número de participantes aleatorizadas; n, número de participantes con una o más fracturas de muñeca. Las participantes con T-score de FN omitidas al inicio del estudio ( $n = 39$ ) fueron excluidas del análisis.

*Modificada de:* Simon JA, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause*. 2013 Feb; 20(2):130-137.

## Seguridad

En los ensayos clínicos de osteoporosis, denosumab fue generalmente bien tolerado. En general, los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor de espalda, de extremidades y musculoesquelético, hipercolesterolemia y cistitis, que ocurrieron con la misma frecuencia en los grupos denosumab y placebo.

- En el estudio FREEDOM, el eczema (3,0 frente al 1,7%), la celulitis que requirió hos-

pitalización (0,3 frente a <1,0%), y la flatulencia (2,2 frente a 1,4%) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres asignadas a denosumab que a placebo.

- Hasta el sexto año del estudio de extensión, las tasas de infección de piel e hipocalcemia fueron bajas. El estudio de extensión se prolongará hasta 10 años.

Tabla 1. Seguridad de Denosumab en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas.

SUPRESIÓN DEL REMODELADO ÓSEO		EFECTO SOBRE TEJIDOS NO ESPECÍFICOS	
Efecto Adverso	Frecuencia	Efecto Adverso	Frecuencia
Osteonecrosis de Mandíbula	Muy Rara	Infecciones Urinarias y de Vías Respiratorias Altas	Poco común
Retraso en la consolidación de fracturas	Controvertido	Infecciones del Tracto Gastrointestinal y Oído	Rara
Hueso "congelado"	Controvertido	Rash / Dermatitis	Poco común
Fracturas Atípicas	Muy Rara	Eczema	Rara
		Cataratas	Poco Común
		Hipercolesterolemia	Poco Común
		Calcificaciones Vasculares	Controvertido
		Cáncer	Controvertido

Clasificación basada en el siguiente acuerdo: común (> 10%), poco común (1%-10%), rara (0,1%-1%), muy rara (< 0,1%) y controvertido (aplicado a efectos asociados a tratamientos a largo plazo, sin evidencias disponibles en la actualidad). Adaptada de Anastasilakis et al. 2012.

**Seguridad en relación con el hueso** – Los fármacos con un potente efecto antirresortivo han demostrado inducir diferentes efectos adversos sobre el tejido óseo. Denosumab puede agravar una hipocalcemia preexistente, por lo que es recomendable su corrección antes de iniciar el tratamiento mediante la adecuada suplementación de Calcio y Vitamina D. En particular debe prestarse especial atención a aquellas pacientes con riesgo de hipocalcemia, como son las que presentan un grado variable

de insuficiencia renal, en las que debe considerarse detenidamente el perfil riesgo-beneficio del empleo de Denosumab. En pacientes con función renal normal, complementadas adecuadamente con calcio y vitamina D, la hipocalcemia habitualmente no es una preocupación.

Denosumab suprime el remodelado óseo y se desconocen las consecuencias a largo plazo con respecto a los resultados adversos, como la osteonecrosis de la mandíbula (ONM), las fracturas atípicas, y el retraso en la curación de fracturas.

La osteonecrosis de mandíbula (ONM) es una complicación grave secundaria a la supresión del remodelado óseo.

- En el sexto año del ensayo de extensión, se observaron dos casos de osteonecrosis mandibular en el grupo a largo plazo lo que supone una incidencia del 0,09%, sin diferencia significativa con el grupo control.

Por razones similares se ha estudiado la aparición de diferentes efectos adversos tales como fracturas atípicas o retraso en la consolidación del callo de fractura.

- En el estudio abierto de extensión, han sido comunicados varios casos de fractura atípica de fémur en pacientes tratadas con Denosumab. La duración de la exposición a Denosumab en el momento del diagnóstico de fractura atípica de fémur fue corta, de 2 años y medio. Estos acontecimientos ocurren raramente ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) tomando como base las 8.928 pacientes que han estado expuestas a denosumab en estudios de pérdida ósea.
- No hay datos en seres humanos de los efectos de denosumab sobre la curación de fracturas. En estudios murinos, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y el remodelado del *callo de fractura*, pero mejoró la fuerza y la rigidez de la fractura curada.

En este sentido, ha sido enviada a los profesionales sanitarios una comunicación publicada en Febrero de 2013 por AMGEN, laboratorio propietario de la patente de Denosumab, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la que se advierte sobre los posibles efectos adversos del fármaco, entre los que se incluye el riesgo de presentar fracturas atípicas femo-

rales o retrasos en la consolidación del callo de fractura, consecuencia del potente grado de supresión del remodelado óseo.

**Seguridad en relación con acciones en otros tejidos** – RANKL y RANK se expresan en células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T activados, linfocitos B y células dendríticas. Del mismo modo, la activación del RANK por RANKL es esencial para el crecimiento de las células T. Estos mecanismos biológicos han conducido a atribuir a Denosumab una capacidad potencial para alterar la respuesta inmune y una consecuente susceptibilidad para inducir infecciones.

- Diferentes estudios han mostrado un incremento numérico del riesgo de presentar infecciones severas, que requirieron hospitalización, entre usuarias de denosumab, especialmente referidas a la piel (celulitis y erisipelas), otitis e infecciones urinarias cuando el análisis de los resultados se realizó por *intención de tratar*, si bien este aumento no alcanza la significación estadística al ser comparado con el grupo placebo.

Por otro lado, se sabe que la osteoprotegerina (OPG), cuyo efecto biológico remeda denosumab, se une al TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*), factor de supervivencia de las células tumorales, por lo que se ha postulado que denosumab pudiera interferir con el mecanismo natural de defensa contra la génesis tumoral.

- A pesar de que algún estudio mostrara un ligero incremento numérico de casos de cáncer de mama, ovario y tracto gastrointestinal los diferentes metanálisis realizados hasta el momento no han demostrado diferencias significativas al ser comparados estos datos con el grupo placebo.



# Principios Generales

## Preferencia y Satisfacción de la Paciente –

Se evaluó a partir de un total de 1693 participantes en los estudios DECIDE y STAND completaron un cuestionario PSQ de 34 ítems (*Preference and Satisfaction Questionnaire*) para evaluar preferencia y satisfacción tras 12 meses de tratamiento. La mayoría de las mujeres (1,583 de 1,693; 93.5%) respondieron el cuestionario. La preferencia se decantó significativamente por la inyección semestral frente a la tableta semanal ( $P < 0,001$ ). Igualmente, un 90% de las mujeres no manifestó problemas con la inyección cada 6 meses frente a un 62% en el caso de la tableta semanal.

**Evaluación pretratamiento** – La evaluación recomendada para las posibles candidatas a recibir denosumab es la misma que para todas las pacientes con osteoporosis. Deben descartarse causas secundarias de osteoporosis.

Las pacientes con hipocalcemia no deben recibir denosumab hasta que se corrija la hipocalcemia. Debe administrarse vitamina D a las pacientes deficitarias previo a administrar denosumab. Además, todas las pacientes deben ser suplementadas adecuadamente con calcio y vitamina D.

El denosumab suprime el remodelado óseo y por lo tanto puede contribuir a resultados adversos, como la osteonecrosis de mandíbula (ONM). Consideraciones previas al tratamiento son las mismas que las de los bisfosfonatos, que también suprimen el remodelado óseo y se han asociado con un mayor riesgo de ONM.

**Dosificación** – Denosumab (60 mg) se administra por inyección subcutánea una vez cada seis meses. Puede ser administrada en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen. Está disponible en una jeringa precargada de un solo

uso o un vial de un solo uso. El vial requiere de una aguja de calibre 27 con la jeringa para extraer e inyectar la dosis de 1 ml. Denosumab se debe almacenar en el refrigerador y mantenerlo a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos antes de su administración.

Denosumab no se excreta por vía renal y, por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis en la enfermedad renal crónica.

**Uso en enfermedad renal crónica** – Denosumab, a diferencia de los bisfosfonatos, no se elimina por el riñón y en consecuencia no hay ninguna restricción de uso en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min, para las que se consideran los bifosfonatos contraindicados.

- En el ensayo FREEDOM, no hubo criterios de exclusión dependiendo de la creatinina sérica. Sin embargo, las mujeres fueron excluidas si tenían hiperparatiroidismo, es decir, las mujeres con disfunción renal que resulta en hiperparatiroidismo secundario no fueron tratadas con denosumab.
- En un análisis *post-hoc*, estratificado por nivel de función renal, denosumab fue eficaz en la reducción del riesgo de fractura y no se asoció con un aumento de los eventos adversos, incluyendo cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), entre mujeres con insuficiencia renal (TFG  $\geq 30$  ml/min).

La falta de datos publicados sobre la seguridad en esta población sugiere cautela cuando se utiliza el agente en este grupo, así como la certeza de que las pacientes de esta categoría con fracturas tienen osteoporosis y no algún tipo de enfermedad ósea renal. También se requiere una monitorización más cuidadosa de los niveles séricos de calcio.

**Seguimiento** – Las pacientes con enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, incluidas las pacientes que reciben diálisis) tienen un mayor riesgo de hipocalcemia tras la administración de denosumab que las pacientes con funcionalismo renal normal. El calcio se debe medir en estas pacientes aproximadamente 10 días después de la administración de denosumab. No se requiere la monitorización del calcio sérico en pacientes con función renal normal.

Puesto que las infecciones graves y reacciones cutáneas fueron más frecuentes en el grupo denosumab que en el de placebo, las pacientes deben ser advertidas de que acudan si desarrollan síntomas de una infección o una reacción de la piel.

El seguimiento de la respuesta de la densidad ósea a la terapia con denosumab es similar a la vigilancia de otros tratamientos para la osteoporosis. La frecuencia de las mediciones de DMO es variable, pero no se considera un seguimiento de la DMO en menos dos años.

**Discontinuación de la terapia** – No hay datos sobre la duración ideal del tratamiento con denosumab o en la terapia secuencial con otros agentes para la osteoporosis.

Los efectos de denosumab sobre la densidad ósea y el remodelado óseo son reversibles con la discontinuación de la terapia.

- En un estudio de extensión de un ensayo abierto Fase 2 en el que las mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar para recibir denosumab (dosificación variable), alendronato (70 mg a la semana) o placebo, tras 24 meses las pacientes que recibieron tratamiento con denosumab continuaron (60 mg cada seis meses) durante 24 meses (n = 231), suspendieron el tratamiento

durante 24 meses (n = 47), o abandonaron el tratamiento durante 12 meses y luego reiniciaron denosumab por 12 meses (n = 41). Las sujetos asignadas a alendronato (n = 47) suspendieron el tratamiento y fueron seguidas, y el grupo placebo se continuó (n = 46). El 64% de la cohorte original completó 48 meses de tratamiento.

El tratamiento continuado con denosumab (cuatro años) aumentó la DMO en columna (09,04 a 11,08%) y cadera total (4,0 a 6,1%); mientras que la suspensión de denosumab durante 24 meses resultó en disminución de DMO en columna vertebral (– 6,6%) y cadera total (– 5,3%) comparables a los logros alcanzados previamente durante 24 meses de tratamiento. Los marcadores de recambio óseo aumentaron en tres a seis meses tras la interrupción de denosumab a valores por encima de la basal, pero fueron similares a los valores basales en 24 meses de suspender el tratamiento.

En las mujeres posmenopáusicas que reiniciaron denosumab 12 meses después de suspender el tratamiento, hubo un incremento en la DMO en columna (9,0%) y cadera total (3,9%) durante la fase de retratamiento de 12 meses. Reiniciar el tratamiento también dio lugar a una rápida disminución en los marcadores de recambio óseo, tales que los valores fueron similares a los del grupo de tratamiento continuo. Por lo tanto, denosumab tiene un efecto de *encendido y apagado* (“on/off”) más rápido en el hueso que los bisfosfonatos. La interrupción resulta en pérdida ósea en un tiempo relativamente corto, mientras que la suspensión de los bisfosfonatos no conduce a la pérdida ósea inmediata. No existen datos para determinar si el riesgo de fractura se incrementa durante la pérdida de masa ósea que se produce después de la interrupción.

## Uso en la práctica de Denosumab

**Terapia para la Osteoporosis** — Actualmente no hay ensayos *frente a frente* que comparen la eficacia antifractura de denosumab con otros tratamientos disponibles para la osteoporosis. La reducción de fractura vertebral observado con denosumab es similar a las reducciones reportadas para teriparatida subcutánea y ácido zoledrónico por vía intravenosa, y mayor que la que se informó para alendronato por vía oral. Sin embargo, estos datos se basan en ensayos clínicos en diferentes poblaciones de pacientes, no en ensayos de comparación *frente a frente*.

En cambio, sí hay datos que avalan que comparado con alendronato, denosumab ofrece de manera significativa una mayor cumplimentación (menor número de abandonos) y mayor aceptabilidad (mejor tolerancia).

Por otro lado, un reciente metanálisis que compara la efectividad de diferentes tratamientos en la prevención de fracturas osteoporóticas sitúa a denosumab junto a teriparatide y bisfosfonatos como los fármacos con mayor capacidad de reducir el riesgo de fractura, estableciendo diferencias significativas con otras sustancias de uso habitual en osteoporosis, tales como bazedoxifeno, raloxifeno y ranelato de estroncio.

**Uso a largo plazo** – El efecto prolongado sobre la densidad mineral ósea (DMO) demuestra un aumento progresivo que se mantiene en el tiempo, especialmente en columna lumbar, si bien este incremento también se mantiene a nivel de cadera.

No se ha demostrado un incremento significativo de los efectos secundarios con el empleo de denosumab a largo plazo.

Con respecto al efecto sobre el hueso una vez que es retirado, al contrario que ocurre con otros antireabsortivos, la suspensión de Denosumab permite una pronta recuperación del turnover óseo de tal forma que tanto los marcadores de remodelado óseo como la DMO y el riesgo de fractura a los 24 meses del cese del tratamiento, así como los estudios morfométricos óseos son similares a los presentados por el grupo placebo.

**Coste-efectividad** – Los estudios sobre coste-efectividad son complejos y a menudo sometidos a discusión, dado que se basan en modelos de simulación teórica y que tienen en cuenta en el “debe” y en el “haber” valoración de constantes que varían entre los diferentes autores.

En cualquier caso, desde el 2010 han sido publicados varios estudios sobre coste-efectividad de Denosumab en diferentes poblaciones europeas. En todos ellos, denosumab se presenta como un fármaco coste-efectivo, dado que, a pesar de tener un coste económico más elevado que otros fármacos empleados en osteoporosis, su efectividad en la prevención de nuevas fracturas, unido a la buena cumplimentación y tolerancia del tratamiento y por tanto a la adherencia le permite ser considerado como tál.

Recientes estudios que manejan el índice FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), herramienta desarrollada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura en pacientes, evidencian que Denosumab se muestra coste-efectivo en la población británica que presenta un índice de riesgo > 20% o en aquellas personas osteoporóticas que no toleran alendronato y que presentan un índice de riesgo < 20%.

**Individualización de la Terapia** – Diferentes autores han intentado establecer el perfil de mujer osteoporótica candidata a ser tratada con Denosumab, no existiendo un consenso generalizado al respecto.

- Denosumab no se encuentra recomendado para la prevención de la osteoporosis, y tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la *European Medicines Agency* (EMA) aprueban su uso para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura (historia previa de fractura osteoporótica o presencia

de múltiples factores de riesgo de fractura) o en pacientes en los que otras terapias no han sido efectivas o no son toleradas por la paciente.

En la práctica clínica, en ausencia de datos definitivos que comparen diferentes tratamientos en osteoporosis, la decisión sobre el empleo de denosumab debe ser individualizada (Tabla 2). El riesgo de fractura individual, la presencia de condiciones comórbidas y la preferencia personal son importantes para sopesar los beneficios y riesgos potenciales de las terapias para la osteoporosis.

Tabla 2. Perfil de paciente osteoporótica candidata al uso de denosumab

- Pacientes diagnosticadas de *novi* con osteoporosis severa ( $DMO \leq 2,5$  DS) y factores de riesgo (\*)
- Pacientes osteoporóticas no respondedoras a tratamiento previo antirresortivo
- Paciente osteoporóticas con intolerancia a bisfosfonatos
- Preferencia de la paciente

## Otros posibles usos

- **Mujeres sometidas a tratamiento para el cáncer de mama** – Denosumab aumenta la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas con osteopenia que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa adyuvante.
- **Metástasis óseas** – En un ensayo que evaluó ácido zoledrónico en comparación con denosumab para el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, denosumab fue tan eficaz como el ácido zoledrónico en la reducción del riesgo de complicaciones relacionados con el esqueleto, como la fractura, el dolor, y la hipercalcemia.
- **Pacientes bajo tratamiento para mieloma múltiple** – En estudios preliminares, denosumab redujo significativamente el *turnover* óseo en pacientes con mieloma múltiple y lesiones óseas radiológicamente confirmadas.
- **Hombres que reciben terapia de privación de andrógenos** – Denosumab también ha demostrado prevenir la osteoporosis y las fracturas vertebrales en hombres con cáncer de próstata no metastásico que reciben terapia de privación de andrógenos.

## Terapia para la Osteoporosis en Mujeres con Cáncer de Mama

Denosumab también está aprobado por la FDA y EMA para aumentar la masa ósea en mujeres con alto riesgo de fractura que reciben terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa (AI) para el cáncer de mama.

- El ensayo clínico aleatorizado de denosumab 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses en mujeres posmenopáusicas con osteopenia que recibían inhibidores de la aromatasa adyuvante no fue diseñado con fracturas como criterio de valoración. Denosumab incrementó la DMO de columna lumbar en un 5,5% y un 7,6% a los 12 y 24 meses respectivamente. Además, el aumento significativo de DMO en el grupo con denosumab se observó en todos los sitios evaluados, incluyendo el tercio distal del radio con predominio de hueso cortical.

Los resultados del ensayo HALT-BC son comparables a los realizados con ácido zoledrónico en estudios de población y diseño similar.

- Otro estudio fase III (ABCSG-18 trial) está activado en este tipo de población reclutando pacientes en tratamiento con IA para aleatorizar a denosumab o a placebo. El objetivo principal de este ensayo es la aparición de la primera fractura clínica. Este estudio pretende incluir 2.800 pacientes.

Hallazgos preclínicos ha sugerido que la inhibición del RANKL por denosumab, además de disminuir la pérdida ósea también pudiera controlar la progresión de la enfermedad.

- Actualmente, está en marcha un estudio fase III para estudiar el efecto de denosumab frente a placebo en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos pero con alto riesgo de recurrencia (D-CARE, NCT01077154). El objetivo principal es testar si denosumab prolonga el Intervalo *libre de metástasis óseas* en pacientes en estadios II-III.

Tabla 1. Ensayos clínicos con Denosumab. Prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de mama.

ENSAYO	AUTOR	Nº PACIENTES	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	RESULTADOS
HALT-BC	Ellis et al	252	CM temprano con DMO baja y con I.A.	Denosumab 60 sc / 6 meses / 4 dosis <i>versus</i> placebo	Denosumab: DMO + 4,8% a los 12 meses Placebo: -0,7%
ABCSG-18 (NCT00556374)		3.400 (en curso)	CM temprano con DMO baja y con I.A.	Denosumab 60 sc / 6 meses / 4 dosis <i>versus</i> placebo	Objetivo principal: Tiempo hasta 1ª fractura Fecha: 12-2014
D-CARE (NCT01077154)		4.500 (en curso)	CM alto riesgo (estadios II-III)	Denosumab 120 sc / mensual / 6 meses; luego cada 3 meses durante 4.5 años <i>versus</i> placebo	Objetivo principal: Intervalo libre de Enfermedad. Fecha: Octubre 2016

Aunque de menor interés para ginecólogos, disponemos de amplios datos de Denosumab en hombres con pérdida ósea asociada a supresión hormonal por cáncer de próstata no metastásico.

- Denosumab aumenta la DMO y disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de los marcadores de remodelado óseo en hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal.

En los estudios clínicos de denosumab en pacientes con cáncer de mama o de próstata que reciben ablación hormonal, las tasas globales de efectos adversos son similares entre denosumab y placebo.

### Estudios en cáncer avanzado

Los avances en el tratamiento del cáncer han prolongado significativamente la supervivencia y esto influye en que el número de pacientes con metástasis óseas esté aumentando.

Aproximadamente el 70% de las pacientes con cáncer de mama avanzado tendrán metástasis óseas. El tratamiento de estas metástasis tiene cada vez mayor importancia para prevenir los *eventos relacionados con el esqueleto* (ERE). El ERE es un término general que se refiere a las consecuencias de las metástasis

óseas del cáncer: fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, dolor óseo o lesiones que requieren radioterapia o cirugía para prevenir o tratar fracturas. Los ERE producen un aumento de la morbimortalidad y de los costes.

Hasta ahora, los bisfosfonatos intravenosos han sido la primera opción de prevención y tratamiento de ERE en pacientes con metástasis óseas. La inhibición de los osteoclastos se puede obtener también dirigiéndose al *ligando* del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL). La FDA, y más recientemente la EMA, han aprobado denosumab para la prevención de ERE en pacientes con metástasis de tumores sólidos (Tabla 2).

- Un estudio testó la seguridad y la eficacia de denosumab (120 mg/mes) comparado con ácido zoledrónico (4 mg/mes) en 2.046 mujeres con metástasis óseas de Denosumab fue estadísticamente superior a ácido zoledrónico en atrasar el tiempo de aparición del primer ERE en un 18% (P < 0,001) y también en atrasar el primer y los siguientes ERE en un 23% (P: 0,001). La supervivencia global, el intervalo *libre de enfermedad* y los acontecimientos adversos fueron similares en ambos grupos.

	DENOSUMAB	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
Administración	Inyección subcutánea	Infusión intravenosa
Prevención primer ERE	Mayor en Cáncer de mama y Próstata	Igual en otros tumores
Osteonecrosis	No diferencias significativas	No diferencias significativas
Hipocalcemia	Mayor. Sin diferencias significativas	Menor. Sin diferencias significativas
Toxicidad renal	Menor sin diferencias significativas	Mayor sin diferencias significativas
Reacciones agudas	Menos	Más
Seguridad a largo plazo	Desconocida	Satisfactoria
Progresión / Supervivencia global	No diferencias significativas	No diferencias significativas
Coste por tratamiento	Mayor	Menor

**Tabla 2.** Resumen de la Eficacia y Seguridad entre Denosumab y ácido Zoledrónico en prevención de ERE.

*Tomado de:*

Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of Denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(8):663-669.

Iranikhah M, et al. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastasis from solid tumor. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(3):274-84.

Están apareciendo nuevos datos, y hay gran entusiasmo, por el potencial de los inhibidores de los osteoclastos en afectar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Hasta la fecha, los datos son mixtos.

- Están en marcha otros ensayos clínicos que investigan la inhibición de los osteoclastos como una terapia contra el cáncer. En la actualidad, es el estándar de cuidado usar los inhibidores de los osteoclastos sólo como está aprobado por la FDA, a menos que sea como parte de un ensayo clínico.

El manejo de las pacientes con cáncer de mama metastásico que afecta al hueso integra terapias antineoplásicas, con terapias locales, tales como la cirugía y/o radioterapia, inhibidores de los osteoclastos, e intervenciones de soporte, como analgesia. Existen medicamentos que dis-

minuyen las complicaciones óseas en pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama.

No hay consenso sobre el papel de los agentes de modificación ósea en el cáncer de mama metastásico ya que no hay pruebas suficientes en relación con la eficacia para apoyar un agente modificador óseo sobre otro. Sin embargo, puede haber una ventaja en el control de ERE con el denosumab para aquellas con metástasis óseas recién diagnosticados de cáncer de mama para las que la terapia con un inhibidor de los osteoclastos esté indicado. Cuando se selecciona un inhibidor de los osteoclastos para el tratamiento de las metástasis óseas, la elección de un agente sobre otro puede estar influenciada por la disponibilidad, perfil de toxicidad, y la preferencia del paciente, la conveniencia del médico, y el coste.



## Sumario y recomendaciones

- Además de las medidas no farmacológicas, se recomienda que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida ( $T\text{-score} \leq -2,5$ ) o fractura por fragilidad (cadera o vertebral) sean tratadas con un agente farmacológico (Grade 1A).
- Para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con baja masa ósea (osteopenia), también sugerimos la terapia farmacológica (Grade 2B). Debe buscarse un punto de corte razonable que pueda ser coste-efectivo (por ejemplo, valorando la probabilidad a 10 años de fractura de cadera o fractura osteoporótica mayor combinada).
- A falta de datos definitivos que comparen tratamientos para la osteoporosis, las decisiones de tratamiento para las pacientes con osteoporosis deben ser individualizados. El riesgo individual de fractura, la presencia de condiciones comórbidas y la preferencia personal son importantes para sopesar los beneficios y riesgos potenciales de las terapias antiosteoporosis.

### Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al 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 en el hueso trabecular y cortical.

La eficacia de denosumab en mujeres postmenopáusicas ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, fase III, pero sólo uno de ellos estudió el efecto de denosumab en la incidencia de fracturas. No existen publicados ensayos clínicos comparativos frente a comparador activo que evalúen los efectos en la prevención de fracturas. Los estudios frente a comparador activo (alendronato) disponibles miden variables subrogadas o intermedias (densidad mineral ósea [DMO]) como variable principal.

- Denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.
- Está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con un riesgo elevado de fractura. Sugerimos su uso en aquellas con múltiples factores de riesgo de fractura, para mujeres que tienen antecedentes de fractura y en pacientes en las que fallaron o que sean intolerantes a otras terapias disponibles.
- Se recomienda asociarlo con calcio y vitamina D. Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia. Pueden ocurrir infecciones, especialmente infecciones de la piel (dermatitis, erupciones cutáneas, eczemas) y se ha informado de raros casos de osteonecrosis mandibular.
- Denosumab mantiene la eficacia durante el tratamiento a largo plazo. La extensión abierta del FREEDOM trial (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*) compara la eficacia a largo plazo de denosumab con la de placebo en 4.550 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En una reciente actualización, la incidencia de fracturas se mantuvo baja en el largo plazo (cinco años) (2,8 y 2,5% de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente). El FREEDOM *extension study* continuará hasta totalizar 10 años.



- Su administración de dos veces al año puede mejorar significativamente el cumplimiento, en comparación con los medicamentos que se toman por vía oral ya sea semanal o mensual. Aunque pueda parecer que su coste es alto, su administración semestral hace que sea equivalente a la de productos de uso diario, semanal o mensual.
- A falta de datos definitivos que comparen tratamientos para la osteoporosis, las decisiones de tratamiento para las pacientes con osteoporosis deben ser individualizadas. El riesgo individual de fractura, la presencia de condiciones comórbidas y la preferencia personal son importantes para sopesar los beneficios y riesgos potenciales de las terapias para la osteoporosis.
- Además, denosumab puede tener un papel en pacientes que no toleren o no respondan a otros tratamientos y en aquellas con insuficiencia renal.

**Consideraciones previas al tratamiento** – Las pacientes que tienen hipocalcemia no deben recibir denosumab hasta que se corrija la hipocalcemia. Las pacientes con deficiencia de vitamina D deben ser reemplazadas con vitamina D antes de administrar denosumab. Además, todas las pacientes deben ser suplementadas adecuadamente con calcio y vitamina D.

### Monitorización

- Las pacientes con enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 30 ml / min, incluidas las pacientes que reciben diálisis) tienen un mayor riesgo de hipocalcemia tras la administración de denosumab que las pacientes con función renal normal. El calcio se debe medir en estas pacientes aproximadamente 10 días después de la administración de denosumab.

No se requiere la monitorización de calcio sérico en pacientes con función renal normal.

- Debido a que las infecciones serias y las reacciones cutáneas fueron más frecuentes en el grupo denosumab que en el grupo placebo, las pacientes deben ser advertidas de que acudan si desarrollan síntomas de una infección o una reacción de la piel.
- El seguimiento de la respuesta de la densidad ósea a la terapia denosumab es similar a la vigilancia de otros tratamientos para la osteoporosis. La frecuencia de las mediciones de DMO es variable, pero no se considera realizar una DMO de seguimiento en menos de dos años.

### Metastasis óseas

Las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama metastásico son frecuentes y se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. La inhibición de osteoclastos ha demostrado reducir la morbilidad de la enfermedad metastásica ósea, en particular, los *eventos relacionados con el esqueleto* (ERE), que incluyen la fractura, la necesidad de cirugía o radiación ósea, la compresión de la médula espinal, y la hipercalcemia paraneoplásica.

Los inhibidores de los osteoclastos, los bifosfonatos y el denosumab, disminuyen los ERE y mejoran tanto el dolor y calidad de vida, no afectan a la mortalidad. Denosumab está aprobado por la FDA y EMEA para la prevención de ERE en pacientes con metastatasis óseas de tumores sólidos excepto en pacientes con mieloma múltiple.

- Se recomienda el uso de la terapia de inhibición de los osteoclastos para las mujeres con cáncer de mama y evidencia de destrucción ósea en las radiografías simples, TC o RM (Grade 1A).
- En pacientes con diagnóstico reciente de metástasis óseas por cáncer de mama para las que estén indicado el tratamiento con un inhibidor de los osteoclastos, sugerimos considerar a denosumab como el agente preferido en base a datos de ensayos clínicos que muestran que denosumab

mejoró el tiempo para el primer y los subsiguientes ERE en comparación con ácido zoledrónico (Grade 2B).

- La selección de la terapia debe ser personalizada teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad, incluyendo hipocalcemia y disfunción renal, así como las preferencias de la paciente, comodidad, disponibilidad y el coste.

Si bien existen pocos datos sobre el perfil de eficacia y toxicidad de la terapia de inhibición de los osteoclastos a largo plazo, el riesgo de ERE continúa durante todo el curso de la enfermedad. Por lo tanto, en general se recomienda continuar la terapia de inhibición de los osteoclastos, en ausencia de toxicidad intolerable, por tiempo indefinido, si es coherente tanto con la paciente y con los objetivos del tratamiento conjuntas del clínico.

## INTERVENCIONES DENTALES DURANTE EL TRATAMIENTO

### Antes de comenzar el tratamiento:

- Se debe realizar una valoración en todas las pacientes del estado de su salud buco-dental.
- En caso de que se compruebe que la paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinada por un odontólogo.
- En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar denosumab.

### Durante el tratamiento con denosumab:

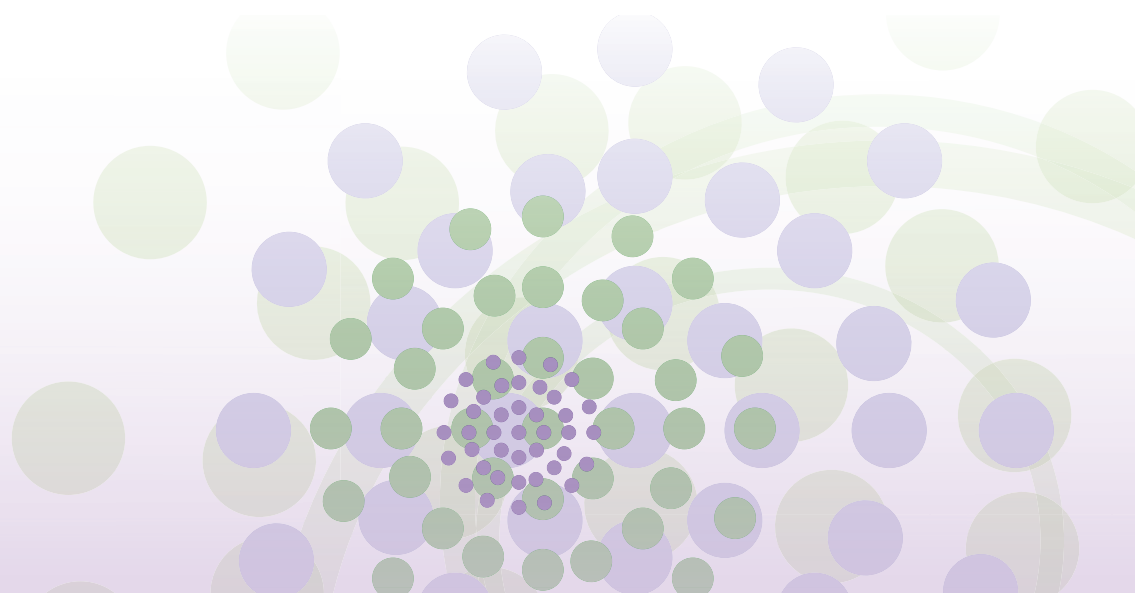
- Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).
- No hay datos que sugieran que la interrupción de denosumab previa a los procedimientos dentales reduzca el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

# Bibliografía

- Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2009; 41:721.
- Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012; 27:1471.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:972.
- Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1727.
- 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.
- Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:2737.
- Brown JP, Roux C, TÅrning O, Ho PR, Beck Jensen JE, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Apr; 28(4):746-52
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756.
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4875.
- European Medicines Agency, Prolia (denosumab). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human\\_med\\_001324.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true) (Accessed on May 18, 2013).
- Ficha técnica de Prolia®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf) (consultado 08/05/2013).
- CHMP assessment report for Prolia. Procedure No. EMEA/H/C/001120. London, 18 March 2010. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001120/WC500093529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf)
- Plan de riesgos FDA: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). BL 125320 Prolia (denosumab).
- Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013 Jan; 49(2):416-30
- Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24:196.
- Highlights of prescribing information, Prolia (denosumab). [www.pi.amgen.com/united\\_states/prolia/prolia\\_pi.pdf](http://www.pi.amgen.com/united_states/prolia/prolia_pi.pdf) (Accessed on May 01, 2013).
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:1829.
- Jilani A, Garrett Z, Sutcliffe F, Stevens A. NICE guidance on denosumab for prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. *The Lancet Oncology* - (24 October 2012)
- 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.
- Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:818.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1832.
- Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7 Suppl 7:S1.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008; 43:222.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354:821.
- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone

- mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013 Jan; 24(1):227-35.
27. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. 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; 27:694.
  28. Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, Suárez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013 Feb; 39(1):97-104.
  29. Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, McClung MR, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause.* 2013 Feb; 20(2):130-137.
  30. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132.
  31. Ström O, Jönsson B, Kanis JA. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int.* 2013 Apr; 24(4):1491-502.
  32. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med.* 2006; 354:860.

# Información para las mujeres: Denosumab



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle  
del contenido de la MenoGuía para pacientes



## Información para las mujeres: Denosumab

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2013 AEEM.

**Autor:** Rafael Sánchez Borrego (*Barcelona*)

**Editor Invitado:** Antonio Cano Sánchez (*Valencia*)

**Actualización de la información:** Noviembre 2013

No se pretende ni se recomienda que el contenido de esta información sustituya al asesoramiento, diagnóstico o tratamiento médico. Siempre busque el consejo de su propio médico u otro profesional de la salud cualificado sobre cualquier cuestión o problemas médicos. El uso de esta información se rige por las condiciones de uso de AEEM 2013 ©.

### Advertencia

- Este medicamento viene con una hoja de información para pacientes. Léalo con cuidado. Léalo de nuevo cada vez que deba utilizar este fármaco.

### ¿Para qué se utiliza este fármaco?

- Está indicado para tratar los huesos blandos, quebradizos (osteoporosis).
- Se utiliza para detener la pérdida ósea.
- Se usa como tratamiento de algunos tipos de cáncer.

### ¿Qué debo decirle a mi médico antes de utilizar este fármaco?

- Si usted es alérgica al denosumab o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Si usted es alérgico al látex, hable con su médico.
- Si usted es alérgico a alguna droga, alimentos u otras sustancias. Dígale a su médico

acerca de los síntomas de la alergia y si ha presentado en alguna ocasión como erupciones, urticaria, picor, dificultad para respirar, sibilancias, tos, hinchazón de la cara, los labios, la lengua, o la garganta, o cualesquier otro signo.

- Si tiene niveles bajos de calcio.
- Si está embarazada o puede estar embarazada.
- Si está en periodo de lactancia.

### ¿Qué debo hacer o saber mientras tomo este medicamento?

- Informe al dentista, cirujano, u otro profesional médico que usa este medicamento.
- Si usted tiene síndrome de mala absorción o le han extirpado alguna parte de su intestino, coménteselo a su médico.
- Si le han practicado una cirugía de tiroides o paratiroides, hable con su médico.
- Muy malas las infecciones se han reportado con el uso de esta droga. Si usted tiene cualquier tipo de infección, está tomando

antibióticos o en el pasado reciente, o si tiene muchas infecciones, consulte con su médico.

- Ha revisado su análisis de sangre. Hable con su médico.
- Hágase una prueba de densidad ósea. Hable con su médico.
- Hágase un examen dental antes de comenzar este medicamento.
- Cuide su estado dental. Acuda al dentista de forma regular.
- Utilice un método anticonceptivo en el que pueda confiar para prevenir el embarazo mientras usa este medicamento.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de este medicamento?

Todos los medicamentos pueden causar efectos secundarios. Sin embargo, muchas personas no tienen ningún efecto secundario o sólo efectos secundarios menores. Llame a su médico si cualquiera de estos efectos secundarios o cualquier otro efecto secundario le molesta:

- Es posible que tenga más probabilidades de contraer una infección. Lávese las manos con frecuencia. Manténgase alejado de personas con infecciones, resfriados o gripe.
- Dolor de espalda.
- Dolor muscular.
- Se siente cansado o débil.
- Elevado nivel de colesterol.
- Irritación de la piel.
- Niveles bajos de calcio.
- Niveles bajos de fosfato.
- Dolor de cabeza.

- Tos.
- Dolor de estómago o vómitos.
- Daño al hueso de la mandíbula rara vez puede ocurrir.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de este medicamento?

Si usted tiene alguno de estos efectos secundarios:

- Signos de una reacción alérgica, como erupción cutánea, urticaria, picazón, enrojecimiento, hinchazón, ampollas o descamación con o sin fiebre, respiración sibilante, opresión en el pecho o garganta, problemas para respirar o hablar, ronquera inusual, o hinchazón de la boca, la cara, los labios, la lengua, o la garganta.
- Signos de infección. Entre otros, fiebre de 38° C o más alta, escalofríos, dolor importante de garganta, dolor de oídos o sinusitis, tos, mayor cantidad de flema o modificación en el color del esputo, micción dolorosa, heridas en la boca, llaga que se no se cura, picor en región anal.
- Dolor fuerte en la mandíbula.
- Dolor fuerte de estómago.
- Cualquier dolor nuevo o extraño en la ingle, la cadera o en el muslo.
- Entumecimiento u hormigueo en la boca.
- Entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies.
- Irritación grave de la piel.
- Estos no son todos los efectos secundarios que pueden ocurrir. Si tiene alguna pregunta acerca de los efectos secundarios, llame a su doctor. Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios.



## ■ ¿Cuál es la mejor forma de usar este medicamento?

- Si sus síntomas o problemas de salud no mejoran o si empeoran, consulte a su médico.
- No comparta sus medicamentos con otras personas ni tome medicamentos de nadie.
- Muéstrelle una lista de todos sus medicamentos (recetados, productos naturales, vitaminas,...) a su médico.
- Consulte a su médico antes de iniciar cualquier otro medicamento, con receta o sin receta, productos naturales, o vitaminas.
- Si usted tiene alguna pregunta acerca de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico u otro profesional sanitario.

## Notas

A series of horizontal dotted lines for writing notes, contained within a rounded rectangular border.



