

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

# DENOSUMAB VERSUS BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POST MENOPÁUSICAS

*Denosumab versus Bisphosphonates for the Treatment of  
Osteoporosis in Post-menopausal Women*

Informe de Respuesta Rápida N°308

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Julio de 2013

Miembro de la International Network of Agencies  
for Health Technology Assessment

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Anastasia Secco  
Dra. Analía López  
Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 308**

#### ***Denosumab versus bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas***

**Fecha de realización:** Julio de 2013  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel. /Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

### **Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

### **Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

### **Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Demián Glujovsky  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dra. Analía López  
Dra. Virginia Meza  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Lic. Daniela Moraes Morelli  
Dra. Anastasia Secco  
Dr. Alejandro Regueiro  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Marina Romano  
Lic. María Urtasun Lanza  
Dra. Pilar Valanzasca

### **Para Citar este informe:**

Secco A, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Denosumab versus bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 308, Buenos Aires, Argentina. Julio 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Denosumab versus bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas

#### Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura, lo que implica un aumento en el riesgo de fracturas. Se estima que existen alrededor de 200 millones de personas afectadas por esta enfermedad a nivel mundial y que ocurren 1,5 millones de fracturas anuales por esta causa.

Respecto al tratamiento, se recomienda indicar suplementos de calcio y vitamina D, así como fármacos antirresortivos como bifosfonatos, terapia de reemplazo hormonal y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Otros medicamentos disponibles son los análogos de la hormona paratiroidea y el ranelato de estroncio; el denosumab constituye una nueva opción terapéutica.

#### Tecnología

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANK ligando (RANKL), el cual es esencial para la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Ha sido aprobado por FDA, EMA y ANMAT para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.

Se administra en forma subcutánea, en dosis de 60 mg cada 6 meses.

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del denosumab en comparación con bifosfonatos para disminuir el riesgo de fracturas por osteoporosis post menopáusica.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED, en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

#### Resultados

No se encontraron estudios comparativos entre denosumab y bifosfonatos que evalúen como resultado primario la disminución del riesgo de fracturas. Se incluyeron cinco meta-análisis, un ECA que compara denosumab con placebo, dos GCP y cuatro Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

El único meta-análisis directo fue publicado en el 2012 y comparó denosumab con alendronato; el mismo incluyó cuatro ECAs con 1.942 mujeres post menopáusicas. Tres de estos cuatro ECAs

evaluaron disminución del riesgo de fracturas como objetivo secundario, no encontrándose diferencias significativas entre ambas drogas (OR: 1,42; IC 95%, 0,84-2,40).

Cuatro meta-análisis indirectos analizaron diferentes drogas para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica. Uno de ellos, publicado en el 2013, incluyó 34 estudios, y mostró superioridad del denosumab comparado con alendronato y con risedronato en la disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales con un RR: 0,58 (IC 95%, 0,42- 0,79) y RR: 0,53 (IC 95%, 0,38- 0,73) respectivamente; no encontrándose diferencias significativas con el ácido zoledrónico, ni con etidronato. Con respecto a las fracturas no vertebrales y de cadera no se encontraron diferencias significativas entre denosumab y cada uno de los bifosfonatos mencionados. Otro estudio publicado en el mismo año, incluyó 31.393 mujeres postmenopáusicas y evaluó la aparición de nuevas fracturas vertebrales. Se observó un riesgo mayor en los pacientes tratados con alendronato versus denosumab (OR: 1,6; IC 95%: 1,17-2,27), así como en los tratados con risedronato versus denosumab (OR: 1,84; IC 95%: 1,29-2,63).

En 2012, un meta análisis que incluyó 139.647 pacientes (86% mujeres) no encontró diferencias entre denosumab y bisfosfonatos en la disminución del riesgo de fracturas de ningún tipo, por osteoporosis post menopáusica. En 2011, un meta análisis que incluyó 59.209 mujeres post menopáusicas, mostró superioridad del denosumab con respecto al alendronato y risedronato en la prevención de fracturas vertebrales con un OR: (0,63, IC 95%, 0,38- 0,97) y OR: 0,53(IC 95%, 0,32- 0,82), respectivamente; no hallándose diferencias al compararlo con etidronato, ibandronato y ácido zoledrónico; tampoco se obtuvieron diferencias en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera con respecto a los bifosfonatos analizados. Un ECA que incluyó 7.868 pacientes seguidos por tres años, comparó denosumab con placebo, observándose una disminución significativa en el riesgo de fracturas vertebrales (OR: 0,32; IC95%, 0,26-0,41), de cadera (OR: 0,60; IC95%, 0,37-0,97) y no vertebrales (OR: 0,80IC95%: 0,67-0,95) en el grupo tratado con denosumab.

Las GPC de la Asociación Médica de Columbia del 2011 consideran que no hay información suficiente para evaluar su superioridad con respecto a alendronato. Una GPC del 2010 de la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda el denosumab como una de las drogas de primera línea de tratamiento.

Diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias recomiendan la utilización de denosumab en mujeres post menopáusicas con un riesgo aumentado de fracturas que no pueden cumplir con el tratamiento con bifosfonatos orales, tienen contraindicación, o intolerancia a los mismos.

Respecto de las políticas de cobertura, tres financiadores de E.E. U.U, cubren denosumab en pacientes con osteoporosis post menopáusica con falla, contraindicación o intolerancia a

bifosfonatos. No se encontraron Evaluaciones Económicas de denosumab en Argentina; el precio actual de una jeringa pre-llenada es de \$2163,10. (Pesos Argentinos, Mayo 2013)

**Conclusiones**

No existe evidencia comparativa suficiente que indique superioridad del denosumab respecto a los bifosfonatos, en el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica. Su indicación estaría limitada a los casos con alto riesgo de fractura, (según criterios específicos) e intolerancia, contraindicación o falla al tratamiento con bifosfonatos.

**ABSTRACT****Denosumab versus Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis in Post-menopausal Women****Introduction**

Osteoporosis (OP) is a disease characterized by a decrease in bone mass and impairment of the bone micro-architecture resulting in an increased fracture risk. It is estimated that there are approximately 200 million people affected by this disease worldwide and there are approximately 1.5 million fractures due to this cause.

As regards treatment, it is recommended to indicate calcium and vitamin D supplements as well as anti-resorptive drugs such as bisphosphonates, hormone replacement therapy and selective estrogen-receptor modulators. Other available drugs include the parathyroid hormone analogs and the strontium ranelate; denosumab becomes a new therapeutic choice.

**Technology**

Denosumab is a human monoclonal antibody that binds with good affinity and specificity to the RANK ligand (RANKL), which is essential for osteoclast formation, activation and survival. It has been approved by the FDA, EMA and ANMAT for the treatment of osteoporosis in post-menopausal women at high risk of fractures.

It is administered subcutaneously at 60 mg doses every 6 months.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspect for denosumab versus bisphosphonates in decreasing the risk of fractures due to post-menopausal osteoporosis.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main literature databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews, meta-analyses, controlled randomized clinical trials (RCTs), health technology assessments and economic evaluations, clinical practice guidelines (CPG) and coverage policies from other health systems.

**Results**

No studies comparing denosumab and bisphosphonates which assessed the decrease in fracture risk as primary outcome have been found. Five meta-analyses, one RCT comparing denosumab versus placebo, two CPG and four Health Technology Assessments were found.

The only direct meta-analysis found was published in 2012 and compared denosumab with alendronate; it included four RCTs with 1,942 post-menopausal women. Three out of these four RCTs assessed the decrease in fracture risks as secondary objective; no significant differences have been found between both drugs (OR: 1.42; 95% CI 0.84 – 2.40).

Four indirect meta-analyses analyzed different drugs for the treatment of post-menopausal

osteoporosis. One of them, published in 2013, included 34 studies and showed superiority of denosumab compared with alendronate and with risedronate in decreasing the risk of new vertebral fractures with a RR: 0.58 (95% CI, 0.42- 0.79) and RR: 0.53 (95% CI, 0.38- 0.73) respectively; no significant differences were found versus zoledronic acid or etidronate. As regards non-vertebral and hip fractures, no significant differences have been found between denosumab and each of the above mentioned bisphosphonates. Another study published in the same year included 31,393 post-menopausal women and assessed the appearance of new vertebral fractures. A higher risk was observed in patients treated with alendronate versus denosumab (OR: 1.6 95% CI: 1.17- 2.27), as well as in those treated with risedronate versus denosumab (OR: 1.84 95% CI: 1.29- 2.63).

In 2012, one meta-analysis that included 139,647 patients (86% women) did not find differences between denosumab and bisphosphonates in decreasing the fracture risk of any kind, due to post-menopausal osteoporosis. In 2011, one meta-analysis including 59,209 post-menopausal women, showed the superiority of denosumab over alendronate and risedronate in preventing vertebral fractures with an OR: (0.63, 95% CI, 0.38- 0.97) and OR: 0.53(95% CI, 0.32- 0.82), respectively; no differences have been found when comparing it with etidronate, ibandronate and zoledronic acid. There were not differences in reducing the risk of non vertebral and hip fractures when compared with the analyzed bisphosphonates either. One RCT including 7,868 patients who were followed up for three years, compared denosumab with placebo and showed a significant decrease in the risk of vertebral (OR: 0.32; 95% CI, 0.26-0.41), hip (OR: 0.60; 95% CI, 0.37-0.97), and non-vertebral fractures (OR: 0,80 95% CI: 0.67-0.95) in the denosumab-treated group.

The 2011 Columbia Medical Association's CPG considered there is not enough information to assess its superiority over alendronate. A 2010 American Endocrinology Society's CPG recommends denosumab as one of the first-line treatment drugs.

Different health technology assessment agencies recommend the use of denosumab in post-menopausal women at increased risk of fractures who cannot follow oral bisphosphonate treatment; they have contraindications or intolerance to them.

As regards coverage policies, three U.S. health sponsors cover denosumab in patients with post-menopausal osteoporosis with failure, contraindication or intolerance to bisphosphonates. No Economic Evaluation has been found in Argentina. The current cost of a pre-filled syringe is \$2,163.10. (Argentine pesos, May 2013)

### **Conclusions**

There is not enough comparative evidence to indicate the superiority of denosumab over bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporosis. Its indication would be limited to those cases at high risk of fracture (according to specific criteria) and intolerance, contraindication or failure to bisphosphonate treatment.

## RESUMO

### **Denosumab versus bifosfonatos para tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas.**

#### **Introdução**

A osteoporose (OP) é uma doença caracterizada por uma diminuição da massa óssea e deterioração de sua micro arquitetura, o que implica um aumento no risco de fraturas. Estima-se que existem em torno de 200 milhões de pessoas afetadas por essa doença a nível mundial e ocorrem 1,5 milhões de fraturas anuais por essa causa.

Em relação ao tratamento, recomenda-se indicar suplementos de cálcio e vitamina D, assim como fármacos anti-reabsortivos como bifosfonatos, terapia de substituição hormonal e moduladores seletivos dos receptores estrogênicos. Outros medicamentos disponíveis são os análogos do hormônio paratireóideo e o ranelato de estrôncio, o denosumab constitui uma nova opção terapêutica.

#### **Tecnologia**

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que se une com grande afinidade e especificidade ao RANK ligante (RANKL), o qual é essencial para a formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. Foi aprovado por FDA, EMA e ANMAT para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco elevado de fraturas. Se administra em forma subcutânea, em dose de 60 mg cada 6 meses.

#### **Objetivo**

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados as políticas de cobertura do denosumab comparado com bifosfonatos para diminuir o risco de fraturas por osteoporose pós-menopáusicas.

#### **Métodos**

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias e econômicas, guias de práticas clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

#### **Resultados**

Não se encontraram estudos comparativos entre denosumab e bifosfonatos que avaliem como resultado primário a diminuição do risco de fraturas. Incluíram-se cinco meta-análise, um ECA que compara denosumab com placebo, duas GPC e quatro avaliações de tecnologias em saúde.

A única meta-análise direta foi publicada em 2012 e comparou denosumab com alendronato; a mesma incluiu quatro ECAs com 1.942 mulheres pós-menopáusicas. Três desses ECAs avaliaram diminuição do risco de fraturas como objetivo secundário, não encontrando-se

diferenças significativas entre ambas drogas (OR: 1,42; IC95% 0,84 a 2,40).

Quatro meta-análises indiretas analisaram diferentes drogas para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Uma delas, publicada em 2013, incluiu 34 estudos e mostrou superioridade do denosumab comparado com alendronato e com risedronato na redução do risco de novas fraturas vertebrais com um RR: 0,58 (IC95% 0,42 a 0,79) e RR: 0,53 (IC95% 0,38 a 0,73) respectivamente; não se encontrando diferenças significativas com o ácido zoledrônico, nem com etidronato. Em relação às fraturas não vertebrais e de quadril não se encontraram diferenças significativas entre denosumab e cada um dos bifosfonatos mencionados. Outro estudo publicado no mesmo ano, incluiu 31.393 mulheres pós-menopáusias e avaliou a aparição de novas fraturas vertebrais. Observou-se um risco maior nas pacientes tratadas com alendronato versus denosumab (OR: 1,6; IC95% 1,17 a 2,27), assim como não tratados com risedronato versus denosumab (OR: 1,84; IC95% 1,29 a 2,63).

Em 2012, uma meta-análise que incluiu 139.647 pacientes (86% mulheres) não encontrou diferenças entre o denosumab e bifosfonatos na diminuição do risco de fraturas de nenhum tipo, por osteoporose pós-menopáusia. Em 2011, uma meta-análise que incluiu 59.209 mulheres pós-menopáusias, mostrou superioridade do denosumab em relação ao alendronato e risendronato na prevenção de fraturas vertebrais com um OR 0,63 (IC95% 0,38 a 0,97) e OR 0,53 (IC95% 0,32 a 0,82), respectivamente; não encontrando diferenças ao compará-lo com etidronato, ibandronato e ácido zolendrônio; tampouco se obtiveram diferenças na redução do risco de fraturas não vertebrais e de quadril em relação aos bifosfonatos analisados.

Um ECA que incluiu 7.868 pacientes, seguidos por três anos, comparou denosumab com placebo, observando uma diminuição significativa no risco de fraturas vertebrais (OR 0,32; IC95% 0,26 a 0,41), de quadril (OR 0,60; IC 95% 0,37 a 0,97) e não vertebrais (OR 0,80; IC95% 0,67 a 0,95) no grupo tratado com denosumab.

Os GPC da Associação Médica de Columbia de 2011 consideram que não há informação suficiente para avaliar a superioridade do denosumab em relação ao alendronato. Um GPC de 2010 da Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda o denosumab como uma das drogas de primeira linha de tratamento.

Diferentes agências de avaliação de tecnologias em saúde recomendam a utilização de denosumab em mulheres pós-menopáusias com um risco aumentado de fraturas que não podem cumprir com o tratamento com bifosfonatos orais, têm contra-indicação ou intolerância aos mesmos.

Em relação às políticas de cobertura, três financiadores de EE.UU. cobrem denosumab em pacientes com osteoporose pós-menopáusia com falha, contraindicação ou intolerância a bifosfonatos. Não se encontraram avaliações econômicas de denosumab na Argentina; o

preço atual de uma seringa pré-cheia é de \$ 2.163,10 (pesos argentinos, maio/2013).

**Conclusões**

Não existe evidencia comparativa suficiente que indique superioridade do denosumab em relação aos bifosfonatos no tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Sua indicação estaria limitada aos casos com alto risco de fatura (segundo critérios específicos) e intolerância, contra-indicações ou falha ao tratamento com bifosfonatos.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura y de la resistencia del hueso, lo que implica un aumento en el riesgo de fracturas<sup>1</sup>.

Se estima que existen alrededor de 75 millones de personas afectadas por esta enfermedad en Estados Unidos, Europa y Japón y 200 millones a nivel mundial. Aproximadamente ocurren 1,5 millones de fracturas por osteoporosis por año, lo que conlleva a más de 500 mil hospitalizaciones, 800 mil consultas a servicios de urgencia, 2,6 millones de consultas médicas y alrededor de 180 mil cuidados domiciliarios<sup>2-4</sup>.

En la Argentina, una de cada cuatro mujeres mayores de 50 años presenta densitometría ósea (DMO) normal, dos tienen osteopenia y una osteoporosis y; se calcula que para el 2025, habrá 3,3 millones de mujeres mayores de 50 años con osteopenia y 1,65 millones con osteoporosis. Además, la tasa media anual de fracturas de caderas es de 298 cada 100.000 mujeres mayores de 50 años, y 118 en varones. De esta manera son más de 34.000 fracturas de cadera que ocurren cada año en esta población. En cuanto a la mortalidad, se han realizado algunos estudios que indican una mortalidad intrahospitalaria post fractura de cadera entre 5 y 10%, mientras que entre 7 y 33% de los pacientes fracturados mueren durante el año posterior a la fractura<sup>5</sup>

A pesar de ser más frecuente en las mujeres post menopáusicas, los hombres también pueden padecer osteoporosis, estimándose que una de cada dos mujeres y uno de cada cuatro hombres mayores de 50 años, pueden experimentar una fractura secundaria a osteoporosis durante el transcurso del resto de sus vidas.

Además de la post menopausia, existen otros factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, como el bajo peso, fracturas previas, tabaquismo, alcoholismo, artritis reumatoidea, baja ingesta de calcio, deficiencia de vitamina D, hipogonadismo, falla ovárica prematura y diversos fármacos<sup>3-6</sup>.

Con respecto al diagnóstico, él mismo se realiza a través de la DMO de columna lumbar y de cadera, basado en el T y Z score. Se denomina T score al número de desvíos standard por encima y por debajo de la densidad mineral ósea de adultos sanos entre 20 y 29 años de edad de la misma raza y sexo. Se clasifica como normal: - 1 o mayor, osteopenia: menor a -1 pero mayor a -2.5 y osteoporosis: -2.5 o menor. El Z score se utiliza en personas menores a 50 años y se define como el número de desvíos standard por encima o por debajo de la densidad mineral ósea esperada para cada categoría de edad y sexo. Valores menores a -2.0 se consideran baja densidad mineral ósea en ese grupo en particular<sup>6</sup>.

Además de la información aportada por la DMO, es de fundamental importancia la detección y manejo de los factores de riesgo para fracturas. Por este motivo, La Organización Mundial de la

Salud (OMS) desarrolló una herramienta para la evaluación del riesgo de fractura a 10 años: WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX. Herramienta de evaluación del riesgo de fractura de la OMS). La misma incorpora la edad, sexo, peso corporal, altura, fracturas previas, historia familiar de fracturas por osteoporosis, tabaquismo, consumo de alcohol, historia de tratamiento con glucocorticoides, diagnóstico de artritis reumatoidea, causas secundarias de osteoporosis y a la densitometría de cadera, para estimar el riesgo de fractura a 10 años. De esta manera, se clasifica a los pacientes en grupos de bajo, moderado y alto riesgo.<sup>4-6</sup>

Es importante remarcar las consecuencias clínicas, sociales y económicas de esta entidad, la cual acarrea una alta carga social, con afectación de la calidad de vida. Las fracturas pueden producir discapacidad, dolor crónico, disminución de la productividad, con elevados costos directos e indirectos, e incluso aumento de la mortalidad<sup>4-8</sup>.

En relación al tratamiento, se recomienda asegurar la presencia de niveles adecuados de calcio y vitamina D, así como la realización de actividad física y medidas para prevenir las caídas. Cuando el riesgo de fractura es elevado, se debe iniciar tratamiento farmacológico con agentes que actúen contra la pérdida de masa ósea. Los fármacos antirresortivos tradicionalmente más utilizados han sido los bifosfonatos, la terapia de reemplazo hormonal y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Otros medicamentos disponibles son los análogos de la hormona paratiroidea y el ranelato de estroncio; siendo el denosumab una nueva opción terapéutica<sup>4-6,9</sup>

## **2. LA TECNOLOGÍA**

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG2 que está compuesto por dos cadenas pesadas y dos livianas. Su producción se lleva a cabo en ratones transgénicos en los que los genes de la inmunoglobulina murina se sustituyen por genes de la inmunoglobulina humana, lo que permite producir anticuerpos que se consideran humanos; siendo la principal ventaja de ello, su baja inmunogenicidad.

El fármaco se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, una citoquina miembro de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF), la cual es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. El inhibidor fisiológico del RANKL es la OPG (osteoprotegerina), un receptor soluble que compite con el RANK por la unión con el RANKL neutralizando los efectos de este último.

La unión del denosumab con el RANKL impide la interacción de este con su receptor, el cual se encuentra situado en la superficie de los osteoclastos maduros y sus precursores. Como consecuencia, se produce una disminución en la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, tanto a nivel del hueso trabecular como cortical.

En cuanto a la farmacocinética, se plantean como mecanismos de eliminación una vía saturable mediada por la célula diana del fármaco y un catabolismo no específico mediado por células del sistema reticuloendotelial. Una dosis única de denosumab, hasta 3 mg/kg, resulta en un descenso rápido, marcado (hasta un 84%) y dosis dependiente de los marcadores de recambio óseo.

La dosis es de 60 mg cada seis meses, administrado en forma subcutánea en muslo, abdomen y miembros superiores. Ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.<sup>11-13</sup>.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del denosumab en comparación con bifosfonatos para disminuir el riesgo de fracturas por osteoporosis post menopáusica.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED, en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud, con la siguiente estrategia de búsqueda: (denosumab[Supplementary Concept] OR denosumab[tiab] OR Prolia[tiab] OR Xgeva[tiab]) AND (Osteoporosis[Mesh] OR Osteoporos\*[tiab] OR Bone Loss[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

### **5. RESULTADOS**

No existen estudios comparativos directos entre denosumab y los diferentes bifosfonatos, que evalúen como objetivo primario la disminución del riesgo de fracturas. Por este motivo, se incluyeron: un meta-análisis que evalúa riesgo de fracturas dentro de los objetivos secundarios, cuatro meta-análisis indirectos, un ECA que compara denosumab con placebo, dos GPC y cuatro Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

Lin y colaboradores publicaron en el 2012, un meta- análisis directo que compara denosumab y alendronato. El mismo incluyó cuatro ECAs con 1.942 mujeres post menopáusicas, con una media de edad entre 60,3–68,2 años. Todas presentaban disminución de la densidad mineral ósea (T-

score entre -1,4 y -2,6) y fueron seguidas durante un año. Tres de los cuatro ECAs incluidos evaluaron disminución del riesgo de fracturas como objetivo secundario, no encontrándose diferencias significativas entre ambas drogas. (OR: 1,42; IC 95%, 0,84-2,40)<sup>18</sup>.

Freemantle y colaboradores, publicaron en el 2013, un meta-análisis que incluyó datos de 34 estudios. Las drogas incluidas en el estudio fueron: denosumab, ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatide, ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato. El estudio fue conducido en tres fases: una revisión sistemática para identificar los ECAs relevantes, un meta-análisis considerando como resultado principal la reducción en la aparición de fracturas y comparando diferentes drogas con placebo y, una comparación indirecta para evaluar el riesgo de fracturas en mujeres post menopáusicas tratadas con denosumab versus pacientes que recibían otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. Este último análisis mostró superioridad del denosumab comparado con alendronato y con risedronato en la disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales con un RR: 0,58 (IC 95%, 0,42- 0,79) y RR: 0,53 (IC 95%, 0,38- 0,73), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas con el ácido zoledrónico (RR: 1,08; IC 95%, 0,78- 1,51), ibandronato (RR: 0,64; IC 95%, 0,41- 1,01) ni con etidronato (RR: 0,70; IC 95%, 0,24-2,02). Con respecto a las fracturas no vertebrales y de cadera no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre denosumab y ninguno de los bifosfonatos mencionados<sup>14</sup>.

Migliore y colaboradores publicaron en el mismo año, otro meta-análisis indirecto que incluyó 9 ECAs, con 31.393 mujeres post menopáusicas, con un seguimiento mínimo de tres años, y que tenía como objetivo primario evaluar la reducción en el número de fracturas vertebrales. Tres de los ECAs incluidos compararon alendronato versus placebo, dos risedronato con placebo, dos ácido zoledrónico con placebo, uno ibandronato con placebo y uno denosumab con placebo. La comparación entre los diferentes fármacos mostró que el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se encontraba aumentado 1,6 veces en los pacientes tratados con alendronato en lugar de denosumab (OR: 1,6; IC 95%: 1,17- 2,27). Por otro lado, el riesgo de fracturas vertebrales de los pacientes tratados con risedronato se encontró significativamente aumentado en comparación con denosumab (OR: 1,84; IC 95%: 1,29- 2,63)<sup>15</sup>.

Murad y colaboradores publicaron en el 2012, un meta-análisis que incluyó 139.647 pacientes (116 ECAs), 86% mujeres, con una media de edad de 64 años y una media de tiempo de seguimiento de 24 meses. Si bien el estudio incluyó hombres, la mayoría de los datos provienen de mujeres post menopáusicas, por lo tanto las conclusiones relacionadas a la eficacia relativa de las diferentes drogas sobre el resultado fracturas por fragilidad, aplican sólo a estas pacientes. El estudio compara las siguientes drogas: teriparatide, denosumab, raloxifeno, ácido zoledrónico, risedronato, ibandronato, alendronato, vitamina D, calcio, calcio más vitamina D, bazedoxifeno. Con respecto al sub-análisis que compara el denosumab con los diferentes bifosfonatos, no se

encontraron diferencias significativas en la disminución del riesgo de fracturas de ningún tipo<sup>16</sup>.  
(Tabla 1)

Denosumab vs bifosfonatos	Fracturas vertebrales OR (IC 95%)	Fracturas de cadera OR (IC 95%)	Fracturas no vertebrales. OR (IC95%)
Ácido zoledrónico	1,03 (0,52- 2,08)	1,02 (0,54- 1,93)	0,93 (0,70- 1,27)
Risedronato	1,39 (0,73- 2,38)	0,96 (0,50- 1,78)	0,92 (0,69- 1,21)
Ibandronato	1,86 (0,90- 3,32)	0,98 (0,36- 2,79)	1,20 (0,57- 2,33)
Alendronato	1,49 (0,80- 2,71)	0,90 (0,45- 1,78)	1,07 (0,81- 1,41)

Hopkins y colaboradores publicaron en el 2011, un meta-análisis que incluyó 59.209 pacientes (30 estudios) que reporta el índice de fracturas con nueve fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas: alendronato (seis estudios), denosumab (un estudio), etidronato (ocho estudios), ibandronato (cuatro estudios), raloxifeno (un estudio), risedronato (siete estudios); ranelato de estroncio ( dos estudios), teriparatide (un estudio) y ácido zoledrónico (un estudio). La media de edad de las mujeres incluidas en el estudio fue entre 52 y 72 años, entre 2,7 y 31,9 años de post menopausia y la duración de los ECAs incluidos en el análisis fue entre 1 y 4 años. En el sub-análisis de denosumab con respecto a los bifosfonatos, el mismo mostró superioridad al alendronato y risedronato en la prevención de fracturas vertebrales con un OR:0,63(IC 95%, 0,38- 0,97) y OR: 0,53(IC 95%, 0,32- 0,82), respectivamente; no hallándose diferencias significativas al compararlo con etidronato, ibandronato y ácido zoledrónico. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera con respecto a los bifosfonatos analizados<sup>17</sup>.

Cummings y colaboradores publicaron en el 2009, un estudio en el cual se incluyeron 7.868 mujeres post menopáusicas, con una edad entre 60 y 90 años y una densidad mineral ósea T score menor a -2,5 pero no menor a -4,0 en la columna lumbar o cadera total. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir 60 mg de denosumab o placebo, en forma subcutánea cada 6 meses, durante 36 meses. El objetivo primario fue la reducción en la aparición de nuevas fracturas vertebrales. Los objetivos secundarios fueron la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera. Comparado con placebo, denosumab redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales (HR: 0,32; IC 95%, 0,26- 0,41;  $p < 0,001$ ), de cadera (HR: 0,60; IC 95%, 0,37 – 0,97;  $p = 0,04$ ) y de fracturas no vertebrales (HR, 0,80; IC 95%, 0,67- 0,95;  $p = 0,01$ ). Durante el estudio no hubo aumento en el

riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la curación de fracturas, o hipocalcemia, así como tampoco casos de osteonecrosis de mandíbula, ni reacciones adversas relacionadas con la aplicación subcutánea de la droga en estudio<sup>10</sup>.

Las GPC de la Asociación Médica de Columbia (Gran Bretaña) del 2012 consideran que no hay información suficiente para evaluar superioridad de denosumab con respecto a alendronato<sup>19</sup>. Por otro lado, una GPC del 2010 de la Sociedad Americana de Endocrinología, recomienda al denosumab como una de las drogas de primera línea de tratamiento<sup>9</sup>.

Una ETS del Instituto Nacional de Asistencia de Salud y Excelencia (INICE) recomienda la utilización de denosumab en mujeres post menopáusicas con un riesgo aumentado de fracturas que no pueden cumplir con el tratamiento con bifosfonatos orales, o tienen contraindicación, o intolerancia a los mismos<sup>20</sup>. La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH) plantea que podría ser costo-efectivo, comparado con bifosfonatos, en las mismas condiciones recomendadas por el NICE<sup>21</sup>. La agencia de investigación y calidad de salud de Estados Unidos (AHRQ) remarca que si bien existe un alto nivel de evidencia sobre la disminución del riesgo de fracturas, no se ha demostrado que el denosumab sea superior a otras drogas<sup>22</sup>.

Respecto de las políticas de cobertura, tres financiadores de E.E.U.U, cubren denosumab en pacientes con osteoporosis post menopáusica y alto riesgo de fracturas, que además presenten falla, contraindicación o intolerancia a bifosfonatos<sup>23-25</sup>.

No se encontraron Evaluaciones Económicas de denosumab en Argentina. El precio actual de una jeringa pre-llenada es de \$2163,10 (Pesos Argentinos, mayo de 2013). El precio del alendronato es entre \$100 y \$150 mensuales. (Pesos Argentinos, mayo de 2013).

## **6. CONCLUSIONES**

No existe evidencia suficiente que avale la superioridad del denosumab respecto a los bifosfonatos, en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Su indicación estaría limitada a los casos con alto riesgo de fractura, según criterios previamente definidos, e intolerancia, contraindicación o falla al tratamiento con bifosfonatos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fernández LS, Rosario MP, J Martínez-López JA, et al. Denosumb for the treatment of osteoporosis: A systematic literatura review. *Reumatol Clin.* 2013; 9 (1):42–52.
- 2- Von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical Efficacy of Denosumb and Safety in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta- Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41:178-186
- 3-Redondo S, Medina-Moreno U, Navarro-Dorado J, el al. Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* marzo 2012 | volumen 10 n°.1.
- 4- Pareja KL. Denosumab, strong evidence in the case against osteoporosis  
Pharmacotherapy Conference Pharmacotherapy Education and Research Center University of Texas at Austin College of Pharmacy University of Texas Health Science Center at San Antonio January 21, 2011.
- 5-Schurman I, Bagur A, Claus-Hermbergh H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 55-74.
- 6- Levis S, Theodore G. AHRQ’s comparative effectiveness Review of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of the 2007 Report.
- 7- Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health- related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from FREEDOM trial. *Osteoporos Int* (2012) 23:1361–1369.
- 8- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta- Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* March 2010, 95(3):1174–1181.
- 9- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for diagnoses and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl 3).
- 10-Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* august 20, 2009: 361;8.
- 11-U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new injectable osteoporosis treatment for postmenopausal women. *FDA News.* Rockville, MD: FDA; June 1, 2010. Availableat:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm214150.htm>. Accessed June 4, 2013.
- 12- CHMP assessment report for Prolia. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, 18 March 2010.
- 13-ANMAT. Disposición 3540. 18 de mayo de 2011.
- 14- Freemantle N, Cooper, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* (2013) 24:209–217.
- 15- Migliore A, Broccoli S, Massafra U, et al. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*2013; 17: 658-667.
- 16-Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab,* June 2012, 97(6):1871–1880.
- 17-Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12: 209.

- 18-**Lin T, Wang C, Cai XZ, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*, April 2012, 66, 4, 399–408.
- 19-**Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention BCGuidelines.ca. 2012.
- 20-**Scotland G, Waugh N, Royle P, et al. Denosumab for the Prevention of Osteoporotic Fractures in Post-Menopausal Women. A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (11): 951-961.
- 21-** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab and Zoledronic Acid for Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost Effectiveness, and Guidelines. 11 September 2012.
- 22-**Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Agency for Healthcare Research and Quality  
U.S. Department of Health and Human Services. Marzo 2012. Número 53. Marzo 2012.
- 23-** Aetna. Clinical Policy Bulletin: Denosumab (Prolia and Xgeva)  
Number: 0804. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0804.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0804.html) Accessed June 4, 2013.
- 24-** Blue of California. Medicare part d coverage criteria. Updated 04/2013.
- 25-** PROLIA™ (denosumab) Pharmacy Coverage Policy. Catamaran. 10/16/2012