

## DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE LA SEIOMM SOBRE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Josep Blanch<sup>1</sup>, Enrique Casado<sup>2</sup>, Núria Guañabens<sup>3</sup>, Cristina Carbonell<sup>4</sup>,  
Manuel Naves<sup>5</sup>, en representación de la Sociedad Española de Investigación  
Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

<sup>1</sup>Presidente de la SEIOMM. IMIM. Hospital del Mar. Barcelona.

<sup>2</sup>Secretario de la SEIOMM. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

<sup>3</sup>Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>4</sup>EAP Via Roma. Barcelona.

<sup>5</sup>Presidente electo de la SEIOMM. Hospital Universitario Central de  
Asturias. Oviedo.

### Correspondencia:

Enrique Casado Burgos  
Secretario de la SEIOMM  
seiommm@seiommm.org

## Introducción

La SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral) es una sociedad científica multidisciplinar sin ánimo de lucro cuyo objetivo es la divulgación de conocimiento sobre las enfermedades óseas y del metabolismo mineral, basándose en la mejor evidencia científica disponible. Ante cualquier información que pueda generar confusión sobre la eficacia y/o seguridad de algún tratamiento para la osteoporosis la SEIOMM tiene el deber de manifestar su posición.

Este documento tiene como objetivo aclarar dudas sobre la eficacia y seguridad de denosumab utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, en base a la evidencia científica disponible, con la pertinente objetividad e independencia que caracterizan a nuestra Sociedad.

Tras una exhaustiva revisión la SEIOMM considera que **denosumab es un fármaco eficaz y seguro a corto y largo plazo en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura**. Los beneficios en prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, incluida la de cadera, superan ampliamente los riesgos de complicaciones.

Denosumab **no crea dependencia ni síndrome de abstinencia**, sino que, a diferencia de los bisfosfonatos, tiene un efecto totalmente reversible, que tanto los médicos como los pacientes deberían conocer.

Confiamos que este documento sea de utilidad para los profesionales de la salud que tratan pacientes con osteoporosis y fracturas.

## Mensajes clave

- **Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano con efecto antirresortivo en el hueso**
- **Denosumab se comercializó en 2010 con el nombre de Prolia® (Denosumab 60 mg) para el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de fractura y en 2013 con el nombre de Xgeva® (Denosumab 120 mg) para la prevención y tratamiento de metástasis óseas y otras complicaciones esqueléticas en pacientes con mieloma múltiple y cáncer**
- **Denosumab 60 mg aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas**
- **Denosumab 60 mg aumenta la DMO en varones**
- **Denosumab 60 mg reduce la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata no metastásico y reduce el riesgo de fractura**
- **Denosumab 60 mg reduce la pérdida ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides en hombres y mujeres**
- **Denosumab tiene un buen perfil de seguridad, aunque puede producir hipocalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal**
- **Denosumab puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal**
- **Se han descrito algunos casos de osteonecrosis de mandíbula o maxilar y fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab**
- **Denosumab no incrementa el riesgo de ningún tipo de cáncer**
- **Se han descrito casos aislados de enfermedades autoinmunes (vasculitis y liquen plano) en pacientes tratados con denosumab**
- **Los pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico tratados con denosumab no presentan empeoramiento de la enfermedad de base**
- **Denosumab tiene un efecto reversible y su suspensión produce un rápido y marcado aumento del remodelado óseo**
- **El aumento del remodelado óseo que ocurre tras la discontinuación de denosumab 60 mg se acompaña de una rápida pérdida de DMO y en algunos casos aislados un incremento en el riesgo de fracturas vertebrales múltiples**
- **En pacientes en los que se suspenda el tratamiento con denosumab 60 mg se recomienda iniciar otro antirresortivo, p.e. un bisfosfonato**

## **Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano con efecto antirresortivo en el hueso**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal, totalmente humano, que posee una alta afinidad y especificidad por RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B), y que actúa impidiendo su unión a su receptor RANK en el osteoclasto<sup>1</sup>. Con esta unión se reduce el número y actividad de los osteoclastos, con el consecuente efecto antirresortivo. Tras su administración subcutánea, denosumab es probablemente absorbido por el sistema linfático y drenado posteriormente al sistema vascular. Tiene una biodisponibilidad del 50-100%, con una distribución similar al volumen plasmático y un aclaramiento dependiente del sistema retículoendotelial, sin aparente excreción renal<sup>2</sup>.

Denosumab reduce de forma intensa y rápida el remodelado óseo, consiguiendo ya a los 3 días de su administración una reducción del 85% del marcador de resorción telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX). Esta inhibición se mantiene durante 6 meses, situándose en el 45-80% al final de este período, y aumentando por encima de los niveles basales si no se administra una nueva dosis de tratamiento<sup>1</sup>.

Al ser un anticuerpo monoclonal completamente humano, denosumab presenta unas características farmacocinéticas adecuadas y una muy baja inmunogenicidad. Menos del 1% de los pacientes tratados con denosumab desarrollan anticuerpos de fijación, en ningún caso neutralizantes, y que no se asocian a toxicidad o pérdida de eficacia<sup>3</sup>.

## **Denosumab se comercializó en 2010 con el nombre de Prolia® (Denosumab 60 mg) para el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de fractura y en 2013 con el nombre de Xgeva® (Denosumab 120 mg) para la prevención y tratamiento de metástasis óseas y otras complicaciones esqueléticas en pacientes con mieloma múltiple y cáncer**

Denosumab se comercializó en 2010 en Europa como Prolia®, y actualmente tiene aprobada las siguientes indicaciones por la Agencia Europea del Medicamento<sup>1</sup>:

1. Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas.
2. Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.
3. Pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.

La dosis recomendada de Prolia® es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

En 2013 se comercializó Xgeva®, y actualmente tiene aprobadas las siguientes indicaciones<sup>4</sup>:

1. Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con mieloma múltiple y neoplasias avanzadas con afectación ósea.
2. Tratamiento del tumor óseo de células gigantes no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave en adultos y adolescentes con hueso maduro.

La dosis recomendada de Xgeva® es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. En el caso del tratamiento del tumor óseo de células gigantes se recomiendan dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

### **Denosumab 60 mg aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas**

En el estudio FREEDOM<sup>5</sup>, en el que participaron 7868 mujeres posmenopáusicas (un 23% con fracturas vertebrales), se observó que después de 3 años de tratamiento denosumab redujo en un 68% la incidencia de fracturas vertebrales morfológicas (objetivo primario del estudio) (RR=0,32 [IC95% 0,26-0,41, p<0,001]), en un 20% la incidencia de fracturas no vertebrales (HR=0,80; [IC95% 0,67-0,95, p<0,01]), en un 40% la incidencia de fracturas de cadera (HR=0,60 [IC95% 0,37-0,97, p<0,04]) y en un 69% la incidencia de fracturas vertebrales clínicas (HR=0,31 [IC95% 0,2-0,47; p<0,001]).

La eficacia antifractura de denosumab es independiente de la edad, el antecedente de fractura previa, el antecedente familiar de fractura de cadera o la DMO antes del tratamiento<sup>6</sup>, siendo la eficacia incluso superior en pacientes con mayor riesgo de fractura<sup>7</sup>. En un análisis posthoc en mujeres mayores de 75 años la reducción del riesgo de fractura de cadera fue del 62%<sup>8</sup>.

La eficacia de denosumab se mantiene a largo plazo. En la extensión del estudio FREEDOM, tras 10 años de tratamiento con denosumab se consiguió un incremento del 21,7% de la DMO de columna lumbar y un 9,2% de la DMO de cadera total<sup>9</sup>, con una incidencia baja de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>6</sup>.

Denosumab es superior los bisfosfonatos, en términos de ganancia de DMO en todas las localizaciones<sup>10-13</sup>.

Un metanálisis en red publicado en 2012 que compara la efectividad de los diferentes fármacos para prevenir las fracturas por fragilidad, demostró que denosumab comparado con placebo se asociaba a un menor riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (OR 0,33; 0,74 y 0,50;  $p < 0,05$ , respectivamente)<sup>14</sup>.

### **Denosumab 60 mg aumenta la DMO en varones**

En un estudio con 242 pacientes varones se observó que a los 12 meses denosumab conseguía mayor incremento de DMO que placebo tanto en columna lumbar (+5,7 frente a +0.9%;  $p < 0.0001$ ) como en cadera total (+2,4 frente a + 0.3%)<sup>15</sup>. Esta ganancia de DMO resultó independiente de la edad, la raza, la DMO basal, las concentraciones de testosterona o el recambio óseo.

### **Denosumab 60 mg reduce la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata no metastásico y reduce el riesgo de fractura**

En un estudio en fase III, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado con placebo realizado en 1468 varones tratados con terapia de privación androgénica, denosumab aumentó a los 2 años de forma significativa la DMO, tanto en columna lumbar (+ 6,7%), cadera total (+ 4,8%) como cuello femoral (+3,9%). Además, denosumab redujo la incidencia de fracturas vertebrales a los 12, 24 y 36 meses. A los 36 meses se observó una reducción del 62% (RR=0,38; IC 95% 0,19-0,78;  $p=0,006$ ), que se mantuvo significativa tras el ajuste por múltiples factores<sup>16</sup>.

### **Denosumab 60 mg reduce la pérdida ósea asociada a la terapia con inhibidores de la aromatasa en mujeres con cáncer de mama no metastásico**

La eficacia y seguridad de denosumab se investigó en mujeres con cáncer de mama no metastásico (252 mujeres entre 35-84 años) con osteopenia. Se observó que 2 años de tratamiento con denosumab conseguía aumentos significativos de DMO (7,6% en columna lumbar, 4,7% en cadera total, 3,6% en cuello femoral, 6,1% en radio distal;  $p < 0,0001$ ) con un buen perfil de seguridad<sup>16, 17</sup>.

## Denosumab 60 mg reduce la pérdida ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides en hombres y mujeres

La eficacia de denosumab fue estudiada en 795 pacientes (70% mujeres y 30% varones) con edades comprendidas entre 20 y 94 años que recibían tratamiento con glucocorticoides a dosis  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona oral o equivalente en un estudio de no inferioridad frente a risedronato<sup>18</sup>. Independientemente de si los pacientes iniciaban el tratamiento con glucocorticoides como si hacía más de 3 meses que lo recibían, denosumab conseguía mayores aumentos de DMO en columna lumbar que risedronato a los 12 meses (3,1% vs 0,8% [ $p < 0,001$ ] y 3,6% vs 2,0% [ $p < 0,001$ ]) y a los 24 meses (4,6% vs 1,5% [ $p < 0,001$ ] y 4,5% vs 2,2% [ $p < 0,001$ ]). El estudio no tuvo poder estadístico suficiente para demostrar diferencias en la incidencia de fracturas.

## Denosumab 60 mg tiene un buen perfil de seguridad

La información acumulada a lo largo de una década de investigación en ensayos clínicos y casi otra de post-comercialización avalan el perfil de seguridad de denosumab. En el estudio de registro, estudio FREEDOM<sup>5</sup>, con 7.808 mujeres y 3 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas entre las mujeres que recibieron denosumab y las que recibieron placebo en la incidencia total de eventos adversos o eventos adversos graves, ni en la incidencia general de cáncer, eventos cardiovasculares o infecciones. Únicamente se describió un ligero aumento en la incidencia de eczema (3%), caídas (4,5%), flatulencia (2,2%) y celulitis (0,3%).

En la extensión a 10 años del estudio FREEDOM<sup>9</sup> se observó que la tasa anual de efectos adversos ajustada por exposición en el grupo de pacientes con denosumab disminuyó de 165 a 96 por cada 100 pacientes-año, sin apreciarse cambios significativos en la tasa de efectos adversos graves, que pasó de 11 a 14 por cada 100 pacientes-año.

Se han publicado varios metanálisis que analizan la seguridad de denosumab describiéndose un discreto aumento del riesgo de infecciones graves en un análisis por intención de tratamiento (RR=1,25; 1,00-1,54)<sup>19</sup>, pero que no es significativo cuando se analiza por protocolo (RR=2,10; 0,64-6,90)<sup>20</sup>.

No existen diferencias significativas entre los efectos adversos de denosumab cuando se compara con bisfosfonatos. Una reciente revisión sistemática y metanálisis<sup>21</sup> que incluía 4.242 pacientes de 6 estudios, no encontró diferencias en los efectos adversos (RR=0,99; 0,95-1,03), ni efectos adversos graves (RR=1,02; 0,79-1,03). Específicamente, tampoco se observaron diferencias en infecciones severas (RR 1,05; 0,61-1,80), cáncer (RR=0,99; 0,66-1,50) o muerte (RR= 0,66; 0,16-2,63).

Cuando se compara con zoledronato, denosumab no se asocia a mayor riesgo de infecciones graves (HR=0,81; 0,55-1,21), ni enfermedad cardiovascular (HR=1,11; 0,60-2,03)<sup>22</sup>.

En un análisis posthoc de FREEDOM<sup>23</sup> no hubo diferencias significativas con placebo en las infecciones respiratorias (1,8%), gastrointestinales (0,9%) y urinarias (0,7%); y se observaron 3 casos de endocarditis (0,08%). No se encontró relación ni con el momento de administración del fármaco ni con el tiempo de exposición, y la mayoría respondieron adecuadamente a las pautas antibióticas habituales.

### **Denosumab puede producir hipocalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal**

En el estudio FREEDOM 4 pacientes (0,1%) tratadas con denosumab y 5 con placebo presentaron una disminución de los niveles de calcio sérico por debajo de 8 mg/dl<sup>5</sup>.

Sin embargo, el riesgo de esta complicación puede aumentar en pacientes con enfermedad renal crónica grave (aclaramiento de creatinina < 30 mg/dl), síndromes de malabsorción o hipoparatiroidismo.

En pacientes con enfermedad renal grave tratados con denosumab la incidencia de hipocalcemia se estima en un 14-15%<sup>24, 25</sup>, con un nadir a los 10 días después de la administración.

Debe corregirse siempre la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con denosumab, y en pacientes de riesgo se recomienda monitorizar el calcio especialmente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento y antes de cada dosis.

Todos los pacientes deben ser instruidos sobre los síntomas de hipocalcemia y la importancia de mantener los niveles de calcio en niveles adecuados mediante suplementos de calcio y vitamina D.

### **Denosumab puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal**

La excreción de denosumab no depende del filtrado renal, por lo que, a diferencia de los bisfosfonatos, no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>26, 27</sup>.

En mujeres posmenopáusicas con un filtrado renal disminuido (estadio 3 y 4) denosumab ha demostrado ser seguro y eficaz, tanto en ganancia de DMO como en reducción de fracturas<sup>28</sup>. En pacientes con enfermedad renal terminal (estadio 5), se han descrito casos de hipocalcemia severa, particularmente en aquellos pacientes con un alto recambio óseo. Estos casos pueden observarse en pacientes con un

hiperparatiroidismo secundario severo o en pacientes con cáncer y metástasis óseas<sup>25, 29, 30</sup>.

Cuando se utilice denosumab en pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorizar la calcemia, con un control más estrecho en pacientes con enfermedad renal terminal o en pacientes que reciben de forma concomitante agonistas del receptor sensor de calcio (cinacalcet). En algunos casos puede ser útil la administración de calcio y calcitriol para evitar el desarrollo de hipocalcemia<sup>30, 31</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal que reciben tratamiento prolongado con denosumab puede observarse un efecto rebote de hipercalcemia que se ha atribuido a una mayor actividad osteoclástica tras suspender el tratamiento y/o a la administración concomitante de calcio y calcitriol para evitar la hipocalcemia<sup>32</sup>.

### Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula o maxilar en pacientes tratados con denosumab

La osteonecrosis de mandíbula es una lesión isquémica del maxilar inferior descrita en pacientes que han recibido un tratamiento con antirresortivos o agentes antiangiogénicos, y en la que se produce una exposición de hueso con o sin fístula y que persiste al menos 8 semanas, descartándose radioterapia previa o metástasis<sup>33</sup>.

Al igual que con los bisfosfonatos, se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes en tratamiento con denosumab, la mayor parte de ellos en pacientes con cáncer tratados con Xgeva® (1-2% de los pacientes con este tratamiento). Estos pacientes reciben de 10 a 12 veces más dosis de denosumab que en el caso del tratamiento con Prolia® para la osteoporosis, donde la incidencia anual de esta complicación es mucho más baja (0,02%-0,04%)<sup>33</sup>.

Según los datos de un análisis de la extensión del estudio FREEDOM, el tratamiento a largo plazo (7-10 años) con denosumab muestra que la incidencia de osteonecrosis de mandíbula en pacientes sometidas a procedimientos dentales invasivos fue del 0,7% frente al 0,05% en pacientes no sometidas a ningún procedimiento de este tipo<sup>34</sup>. Todos los casos de osteonecrosis de mandíbula de este estudio, como la mayoría de los casos descritos en la literatura, presentaron una recuperación espontánea, favorecido por la corta vida media del fármaco (25-32 días) y su efecto reversible sobre el remodelado óseo después de su discontinuación.

Los factores que se han descrito asociados a la presentación de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con denosumab son: extracción dental o manipulación maxilar invasiva, enfermedad inflamatoria periodontal, edad avanzada, corticoides, diabetes, anemia, cáncer, quimioterapia y terapia antiangiogénica<sup>33</sup>.

Los pacientes que vayan a recibir denosumab deben ser advertidos de mantener una correcta higiene bucodental. En el caso de que vayan a someterse a algún procedimiento odontológico invasivo -exodoncia o implante- se les debe recomendar posponer el inicio del tratamiento con denosumab hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica<sup>35</sup>.

En pacientes que ya han iniciado el tratamiento con denosumab no se recomienda su discontinuación, aunque debería evitarse realizar el procedimiento justo después de la administración del fármaco, procurando no retrasar la siguiente dosis más allá de un mes<sup>36</sup>.

No existe evidencia que justifique la determinación de marcadores de resorción ósea, como CTX, para identificar a los pacientes con mayor riesgo de osteonecrosis por antirresortivos<sup>37</sup>.

### **Se han descrito algunos casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab**

Se han descrito muy pocos casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab. Estas fracturas son diafisarias o subtrocantéreas de fémur, que pueden en algunos casos precederse de una clínica de dolor en la ingle o en el muslo en las semanas previas.

En el estudio FREEDOM y su extensión, después de 7-10 años de tratamiento con denosumab en más de 2.000 pacientes se observaron 2 casos de fracturas atípicas de fémur<sup>9</sup>.

Desde entonces se han descrito algunos casos aislados en la literatura de esta complicación en pacientes tratados con denosumab, confirmando que su incidencia es realmente baja<sup>38</sup>.

Aunque la fisiopatología exacta de las fracturas atípicas en los pacientes tratados con antirresortivos no se conoce, se cree que podría deberse a la acumulación de microfracturas por la inhibición mantenida del remodelado óseo<sup>39</sup>.

### **Denosumab no incrementa el riesgo de ningún tipo de cáncer**

#### **Prolia**

En los 3 años del estudio FREEDOM no se observaron diferencias en la incidencia anual de neoplasias entre las mujeres con osteoporosis tratadas con Prolia® (denosumab 60 mg cada 6 meses) (1,8%) y las que recibieron placebo (1,6%) (p= NS)<sup>5</sup>.

En los 7 años del estudio de extensión, en el que ya no había grupo placebo, la incidencia anual de neoplasia de las pacientes tratadas con denosumab fue del 2,2%, porcentaje ligeramente superior al observado en el estudio FREEDOM, pero no superior al esperado en unas pacientes que eran de mayor edad<sup>9</sup>.

### **Xgeva**

Xgeva® (denosumab 120 mg una vez al mes), utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer, ha demostrado ser superior a ácido zoledrónico en la prevención de metástasis óseas<sup>40</sup>. Sin embargo en un análisis agrupado de 4 ensayos clínicos que incluían pacientes con neoplasias avanzadas y metástasis óseas se observó una mayor incidencia de nuevas neoplasias en los pacientes tratados con Xgeva®, en comparación con los pacientes tratados con ácido zoledrónico<sup>41</sup>. La incidencia acumulada al año fue del 1,1% en el caso de denosumab y del 0,6% en el caso de ácido zoledrónico, respectivamente. No se observó ningún patrón que pudiera relacionar el tratamiento con algún tipo de cáncer concreto.

Esta diferencia podría deberse más que a un aumento del riesgo de cáncer con denosumab a una disminución del riesgo con ácido zoledrónico, por su efecto antiproliferativo y por lo tanto protector contra el cáncer que se ha descrito en pacientes tratados con bisfosfonatos<sup>42</sup>. De hecho, la incidencia de nueva neoplasia observada en los pacientes tratados con Xgeva® no es superior a la incidencia de nueva neoplasia observada en la población general con cáncer de próstata, que se ha descrito en un 1,1-1,6% anual<sup>43</sup>.

**Aunque se han descrito casos aislados de enfermedades autoinmunes (vasculitis y liquen plano) en pacientes tratados con denosumab, los pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico no presentan empeoramiento de la enfermedad de base**

Se han descrito algunos casos (<1%) de complicaciones autoinmunes en pacientes tratados con denosumab desde su comercialización, principalmente vasculitis cutánea y liquen plano. En 2016 un informe de farmacovigilancia de la OMS había recogido 14 casos de liquen plano y 30 casos de vasculitis<sup>44</sup>.

RANKL pertenece a la superfamilia del TNF, por lo que se postula que denosumab podría ejercer un efecto paradójico sobre el sistema inmunitario, similar al de los inhibidores del TNF, facilitando de esta manera la aparición de algunas enfermedades autoinmunes<sup>44</sup>.

Existe evidencia de la eficacia de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas en pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente

artritis reumatoide<sup>45</sup> y lupus eritematoso sistémico<sup>46</sup>, sin que se hayan descrito efectos secundarios graves ni agravamiento de la enfermedad de base.

### **Denosumab tiene un efecto reversible y su suspensión produce un aumento del remodelado óseo**

El bloqueo que produce denosumab sobre RANKL es reversible, por lo que la discontinuación del tratamiento produce un rápido y marcado aumento del remodelado óseo, con elevación de los marcadores de formación y resorción, ya a partir de los 9 meses de la última dosis, alcanzando niveles incluso superiores a los previos al tratamiento, y que no se normalizan hasta pasados 24 meses<sup>47</sup>.

Este efecto reversible sobre el remodelado óseo también se ha observado con otros tratamientos para la osteoporosis como los estrógenos, los SERM (raloxifeno y bazedoxifeno) y teriparatida.

### **El aumento del remodelado óseo que ocurre tras la discontinuación de denosumab (Prolia) se acompaña de una pérdida de DMO y, en algunos pacientes, un mayor riesgo de fracturas vertebrales múltiples**

El aumento del remodelado que se observa tras la discontinuación del tratamiento con denosumab se asocia a una pérdida de DMO tanto en columna lumbar como en fémur, que al año se sitúa en niveles basales, aunque no por debajo<sup>47</sup>. Este “efecto rebote” del recambio óseo planteó la posibilidad de un aumento del riesgo inminente de fractura<sup>48</sup>. Sin embargo, el estudio más amplio que se ha realizado hasta la fecha, un análisis post-hoc de FREEDOM y su extensión que incluyó 1471 pacientes evidenció que la tasa de nuevas fracturas no fue superior en el grupo que discontinuó denosumab que en el que discontinuó placebo (fracturas vertebrales: 7,1 frente a 8,5 por 100 participantes-año; fracturas no vertebrales: 2,8 frente a 3,8 por 100 participantes-año, respectivamente). Sí que se observó que el grupo de pacientes con fractura vertebral tras la discontinuación de denosumab tenía mayor incidencia de fractura vertebral múltiple (60,7% frente a 38,7%)<sup>49</sup>. Este aspecto se ha confirmado en series cortas de pacientes que no superan el número de 11 casos<sup>50-55</sup>, y en el 4,9% de 82 pacientes de un estudio observacional en el que las pacientes habían discontinuado denosumab en el año previo y ninguna de las pacientes con fracturas vertebrales múltiples había recibido un fármaco alternativo tras la discontinuación<sup>56</sup>. En la mayoría de los casos estas fracturas aparecen entre los 2 y 10 meses de la discontinuación de denosumab y el mayor factor predictivo es la presencia de una fractura vertebral previa (antes o durante el tratamiento)<sup>49</sup>.

## En pacientes en los que se suspenda el tratamiento con denosumab (Prolia) se recomienda iniciar otro antirresortivo como un bisfosfonato para evitar el aumento del remodelado óseo

Las sociedades científicas han abordado el fenómeno de “efecto rebote” tras la suspensión de denosumab y ello ha motivado un artículo de posicionamiento de la European Calcified Tissue Society (ECTS), sociedad líder en patología metabólica ósea en Europa. La ECTS propone una re-evaluación de los pacientes en tratamiento con denosumab a los 5 años. Los pacientes con alto riesgo de fractura deberían completar 10 años de tratamiento o cambiar a un fármaco alternativo, en concreto a un bisfosfonato. En el caso de pacientes con bajo riesgo de fractura, denosumab podría ser discontinuado aunque debería administrarse un bisfosfonato potente para reducir o anular el “rebote” del remodelado óseo<sup>57</sup>.

Desde el ámbito científico, expertos en el tema recomiendan que no se magnifique la situación<sup>58</sup>.

### Conclusión

Tras esta exhaustiva revisión la SEIOMM considera que denosumab es un fármaco eficaz y seguro a corto y largo plazo en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura. Los beneficios en prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, incluida la de cadera, superan ampliamente los riesgos de complicaciones.

Denosumab no crea dependencia ni síndrome de abstinencia, sino que, a diferencia de los bisfosfonatos, tiene un efecto totalmente reversible, que tanto los médicos como los pacientes deberían conocer. De esta manera se comprenderá la importancia de una correcta adherencia al tratamiento, y por qué en caso de discontinuación del fármaco debe siempre administrarse otro tratamiento para la osteoporosis.

Desde la SEIOMM esperamos que este documento pueda servir para aclarar algunas de las dudas que se hayan podido generar en el seno de la comunidad científica médica y en la población sobre el uso de denosumab, y aunque creemos que no hay ningún motivo de alarma relacionada con su seguridad, nos comprometemos a seguir investigando en la eficacia y seguridad de denosumab y de todos los tratamientos de las enfermedades metabólicas óseas.

## Conflictos de interés

**Los autores de este documento declaran no haber percibido ninguna remuneración por la elaboración de este documento .**

**JB** ha recibido honorarios por conferencias y/o asesoría científica de Amgen. Ha recibido financiación para asistir a congresos de Amgen, Eli Lilly, Gebro y Lacer.

**EC** ha recibido honorarios por conferencias y/o asesoría científica de Amgen, Eli Lilly, UCB, Rubió, Alexion, Gebro e Italfármaco. Ha recibido financiación para asistir a congresos de Amgen, Eli Lilly y FAES.

**NG** ha recibido honorarios por conferencias y/o asesoría científica de Amgen, Eli Lilly, Alexion y UCB. Ha recibido financiación para asistir a congresos de Amgen, Eli Lilly y UCB.

**CC** ha recibido honorarios por conferencias y/o asesoría científica de Amgen, Rubió, Faes y Gebro. Ha recibido financiación para asistir a congresos de Amgen y Rubió.

**MN** ha recibido financiación para asistir a congresos de Amgen.

## Bibliografía

- [1] Amgen: Ficha técnica de Prolia.
- [2] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP: Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004, 93:2645-68.
- [3] Ternant D, Paintaud G: Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005, 5 Suppl 1:S37-47.
- [4] Amgen: Ficha técnica de Xgeva.
- [5] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361:756-65.
- [6] McClung MR, Boonen S, Torring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoeck HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR: Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012, 27:211-8.
- [7] McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA: Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012, 27:1480-6.
- [8] Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M: Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1727-36.
- [9] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwinski E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S: 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5:513-23.
- [10] Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009, 24:153-61.
- [11] Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, Moffett A, Siddhanti S, Ferreira I, Ghelani P, Wagman RB, Hall JW, Bolognese MA, Benhamou CL: Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013, 121:1291-9.
- [12] Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti

- S, Wagman RB, Brown JP: Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014, 58:48-54.
- [13] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster JY, Singer A, Wang C, Wagman RB, Cummings SR: Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101:3163-70.
- [14] Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM: Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:1871-80.
- [15] Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren O, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S: A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:3161-9.
- [16] Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 361:745-55.
- [17] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015, 386:433-43.
- [18] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WF: Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, 6:445-54.
- [19] Toulis KA, Anastasilakis AD: Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010, 21:1963-4.
- [20] von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, Xie F: Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011, 41:178-86.
- [21] Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH: Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104:1753-65.

- [22] Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song HJ, Kim SC: Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2017, 32:611-7.
- [23] Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, Smith S, Zack DJ, Zhou L, Grauer A, Ferrari S: Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 2012, 23:327-37.
- [24] Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF: Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016, 25:1274-8.
- [25] Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D: A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012, 27:1471-9.
- [26] Bover J, Bailone L, Lopez-Baez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, Cozzolino M: Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol* 2017, 30:677-87.
- [27] Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, Muci ML, Covic A, Mazzaferro S: Positioning novel biologicals in CKD-mineral and bone disorders. *J Nephrol* 2017, 30:689-99.
- [28] Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD: Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011, 26:1829-35.
- [29] Farinola N, Kanjanapan Y: Denosumab-induced hypocalcaemia in high bone turnover states of malignancy and secondary hyperparathyroidism from renal failure. *Intern Med J* 2013, 43:1243-6.
- [30] Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF: Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* 2015, 41:129-37.
- [31] Festuccia F, Jafari MT, Moioli A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, Sciacchitano S, Punzo G, Mene P: Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol* 2017, 30:271-9.
- [32] Hamano T, Nakano C: [Is denosmab really effective and safe in the care of CKD-MBD?]. *Clin Calcium* 2016, 26:1309-17.
- [33] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014, 72:1938-56.
- [34] Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, Tierney A, Wagman RB, McClung M: Invasive Oral Procedures and Events in Women With Postmenopausal Osteoporosis Treated With Denosumab for up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
- [35] Naranjo Hernandez A, Diaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acin MP, Arboleya Rodriguez L, Casado Burgos E, Castaneda S, Fiter Areste J, Gifre L, Gomez Vaquero C, Candelas Rodriguez G, Francisco Hernandez FM, Guanabens Gay N:

Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin* 2018.

- [36] Lewiecki EM: New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2018, 10:209-23.
- [37] Dal Pra KJ, Lemos CA, Okamoto R, Soubhia AM, Pellizzer EP: Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017, 46:151-6.
- [38] Ismail A, Hassan BA, Ibrahim AA, Mirbaha S, Baratloo A: Denosumab and atypical femoral fractures: A scoping literatura review. *Trauma Mon* 2018, 23:e42869.
- [39] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster DW, Ebeling PR, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Howe TS, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte MP: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014, 29:1-23.
- [40] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, Martin M, Vadhan-Raj S, Brown JE, Richardson GE, Saad F, Yardley DA, Zhou K, Balakumaran A, Braun A: Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer* 2016, 53:75-83.
- [41] Motellón JL: Comunicación dirigida a profesionales sanitarios XGEVA (denosumab): riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias. AEMPS, 2018.
- [42] Tassone P, Tagliaferri P, Viscomi C, Palmieri C, Caraglia M, D'Alessandro A, Galea E, Goel A, Abbruzzese A, Boland CR, Venuta S: Zoledronic acid induces antiproliferative and apoptotic effects in human pancreatic cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 2003, 88:1971-8.
- [43] Hegemann NS, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, Horl C, Combs SE, Holzel D, Gschwend JE, Stief C, Belka C, Engel J: Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol* 2017, 12:2.
- [44] Organization WH: WHO Pharmaceuticals Newsletters 2016.
- [45] Chiu YG, Ritchlin CT: Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2017, 17:119-28.
- [46] Crisafulli F, Fredi M, Bortoluzzi A, Cavazzana I, Furini F, Govoni M: Use of denosumab in patients with systemic lupus erythematosus: a real life multi-centric experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017, 76:1207.
- [47] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC: 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, 96:972-80.

- [48] Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K: Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2018, 103:50-4.
- [49] Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Topping O, Valter I, Wang AT, Brown JP: Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018, 33:190-8.
- [50] Anastasilakis AD, Makras P: Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016, 27:1929-30.
- [51] Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O: Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016, 27:1923-5.
- [52] Tripto-Shkolnik L, Rouach V, Marcus Y, Rotman-Pikielny P, Benbassat C, Vered I: Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation in Patients with Prolonged Exposure to Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2018, 103:44-9.
- [53] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O: Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res* 2017, 32:1291-6.
- [54] Florez H, Ramirez J, Monegal A, Guanabens N, Peris P: Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: A case collection and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2019.
- [55] Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR: Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int* 2018, 29:41-7.
- [56] McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM: Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017, 28:1723-32.
- [57] Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC: Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017, 105:11-7.
- [58] Anastasilakis AD, Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Makras P: Multiple Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation: Are We Exaggerating? *Calcif Tissue Int* 2018, 103:107-8.