



Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer

Denosumab: de la evidencia científica a la práctica clínica.

**Conferencia ofrecida por la Dra. Cristina Carbonell.
Congreso SAMEM: Miércoles 29 de Febrero de 2012.**

La Osteoporosis (OP) y su principal manifestación clínica, las fracturas constituyen un problema de salud de primer orden, tanto por su elevada prevalencia como por las importantes consecuencias para el paciente, la familia y el sistema sanitario.

El tejido óseo está en constante renovación. El hueso viejo es destruido y remplazado por hueso nuevo, este proceso que se conoce como remodelado óseo. En las dos últimas décadas se han producido notables avances en el conocimiento de la biología ósea que han permitido comprender mejor la patogénesis de la OP y ofrece nuevas dianas terapéuticas (1). La OP se producirá por un desequilibrio en el remodelado, por aumento de la resorción o disminución de la formación o ambos, con un balance óseo final negativo y alteración de las propiedades estructurales y del material óseo, como la microarquitectura, el grado de mineralización y el acumulo de microlesiones.

En este proceso de remodelado óseo, intervienen células (osteoclastos y osteoblastos) y diferentes factores hormonales, locales y sistémicos y citoquinas. La reciente identificación del sistema RANK-RANKL-OPG ha mejorado notablemente nuestro conocimiento sobre el remodelado y la interacción entre osteoclastos y osteoblastos. (2)

El RANKL (ligando del receptor activador nuclear del factor κ B) es un miembro de la familia de los TNF (tumor necrosis factor) expresado por los osteoblastos y sus precursores, y es un elemento necesario y suficiente para la osteoclastogénesis. El RANKL se une a su receptor, RANK, que lo expresan los osteoclastos y sus precursores. Cuando se produce esta unión, se promueve la formación y activación de los osteoclastos a la vez que se aumenta su supervivencia, inhibiendo su apoptosis. Se cierra de este modo el ciclo acoplado entre formación y resorción. Son los propios osteoblastos los que promueven la resorción.

Por otro lado, los osteoblastos producen un receptor soluble, la osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL, por lo que su acción es inhibidora de la actividad osteoclástica. Es, por tanto, la relación entre RANKL y OPG lo que determina la cantidad de resorción ósea. El osteoblasto produce, además, el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), que se une al receptor C-Fms de los osteoclastos, siendo también necesario para la osteoclastogénesis y complementario a la acción del sistema RANK-RANKL.

Diferentes hormonas y otras sustancias intervienen en la regulación de todo el proceso, así sabemos que la producción de RANKL en los osteoblastos se estimula por la vitamina D (calcitriol), PTH, TNF β , glucocorticoides, PGE-2, IL-1, IL-11, hormona tiroidea, FGF-2 y IGF-1, entre otros, inhibiendo muchas de estas moléculas la expresión de OPG. Los estrógenos, por el contrario, inhiben la producción de RANKL y M-CSF y estimulan la producción de OPG y TGF- β .

La molécula RANKL es en resumen, un mediador imprescindible para la formación, el funcionamiento y la supervivencia de los osteoclastos, las células causantes de la resorción ósea. (3)

En la menopausia el descenso de los niveles de estrógenos supone un aumento del número y actividad de los osteoclastos a través del mecanismo mediado por el RANKL por lo que remodelado óseo está aumentado, la resorción mediada por los osteoclastos supera la formación mediada por los osteoblastos., resultando una pérdida de masa ósea. El remodelado óseo es especialmente elevado en el periodo justo tras la menopausia

Los estudios preclínicos demostraron que la inhibición del RANKL aumentaba la masa ósea trabecular y cortical, y la resistencia del hueso. La inhibición del RANKL en humanos puede conseguirse con Denosumab. Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la molécula RANK Ligando, de manera que reduce la resorción ósea.

Vamos a repasar los principales ensayos clínicos, para evaluar el papel de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.

En es estudio en fase 2 para evaluar eficacia y seguridad de denosumab en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea, controlado con placebo, y con un grupo control con alendronato (70 mg/semana) , el tratamiento con denosumab durante 2 años, aumentó de manera significativa la DMO (densidad mineral ósea) en todas las localizaciones medidas (4,5). Los datos de este estudio confirmaban que la pauta y dosis adecuada era 60mg cada 6 meses.(18). En este estudio se incluyeron 412 mujeres con edad media de 63 años y t-score entre -1,8 DE y -4 DE (la DMO media en columna lumbar era -2,14 i en cuello femoral de -1,44 DE). El aumento de la DMO a los 2 años en columna lumbar era de 7,37% y de 5,11 en cadera total ambos con significación estadística. Los marcadores de remodelado experimentaron un descenso acusado, rápido, y reversible a los 6 meses. Referente a la seguridad decir que el porcentaje de pacientes con efectos adversos durante los dos primeros años fue similar en los tres grupos (placebo, denosumab y alendronato). Este estudio se extendió a 4 años, mostrando el aumento progresivo de la DMO en las localizaciones medidas, la reducción mantenida de los marcadores de remodelado y el mismo perfil de seguridad. Recientemente se ha publicado la extensión a 6 años, pero con los dos últimos en abierto mostrando que el grupo que sigue el tratamiento continuado con denosumab experimenta aumento progresivo de la DMO y los que

habían tomado placebo durante dos años y luego recibieron denosumab, experimentaron aumentos de la DMO similares a los observados durante los 2 primeros años de denosumab en el estudio inicial.

El estudio de registro es el estudio FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis)(6) que incluyó 7868 mujeres entre 60 y 90 años, que fueron aleatorizadas para recibir denosumab 60 mg o placebo en inyección subcutánea cada seis meses durante tres años. Para ser incluidos en el estudio, las mujeres debían tener una densidad ósea T-score, -2.5 en la columna lumbar o cadera total. Los criterios de exclusión incluyeron una puntuación T, -4 , uno o dos fracturas moderadas, en radiografías de la columna, o el tratamiento con glucocorticoides orales o tratamiento hormonal sustitutivo. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D. La edad media de las mujeres al inicio era de 72,3 años con t-score en columna lumbar de $-2,8$ DE, en cuello femoral de $-2,15$ y en cadera total de $-1,7$. El 24% tenían alguna fractura vertebral prevalente al inicio y el 82% de las mujeres completaron el estudio.

El objetivo primario eran las fracturas vertebrales morfométricas. A los tres años, el 2,3% de las mujeres en el grupo de fármaco activo sufrieron una nueva fractura vertebral en comparación con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo. (Reducción estadísticamente significativa del 68% de riesgo relativo y casi de un 5% de reducción de riesgo absoluto. Las fracturas vertebrales clínicas se redujeron aproximadamente en la misma

medida.

Como objetivos secundarios se analizaban las fracturas en otras localizaciones objetivándose una reducción del 20% para fractura no vertebral (6,5% denosumab frente 8,0% del placebo ($P = 0,01$) y la reducción de la fractura de fémur del 40%.

La densidad mineral ósea aumentó en relación con el grupo placebo en un 9,2% (columna vertebral) y el 6% (total de cadera). Los marcadores de recambio óseo reflejando tanto la actividad de los osteoclastos como los osteoblastos experimentaron un importante descenso comparado con placebo.

La incidencia global de acontecimientos adversos fue similar en este estudio en los grupos de tratamiento y placebo. Solo el eczema, la flatulencia y la celulitis fueron más comunes (con significación estadística) en el grupo de denosumab que en el placebo (3,0%, 2,2% y el 0,3% frente al 1,7%, 1,4% y $<0,1\%$, respectivamente). Hubo mayor incidencia de infecciones en el grupo con denosumab, pero sin alcanzar significación estadística.

En el estudio pivotal no hubo ningún caso de ONM, ni retraso en la consolidación de fractura ni fracturas atípicas. Hay una extensión a 5 años [19] en donde vemos que se mantienen los resultados en reducción de fracturas y en seguridad, solo que en esta extensión si se encontraron dos mujeres con ONM en el grupo con denosumab. Cuando se analiza en población de alto riesgo, es decir pacientes que presenten dos o más de las siguientes variables: edad mayor de 70 años, t-score ≤ -3 DE y fractura

vertebral prevalente (representa el 45% de la población del estudio), denosumab redujo las fracturas vertebrales en un 65%, las no vertebrales (en mujeres con t-score de cadera < -2,5) un 35% y el riesgo de fractura de cadera en un 47% (2,8% vs 1,4%<, p=0,02). En el análisis en el subgrupo de mujeres con edad ≥ 75 años, se redujo el riesgo de fractura de cadera en un 62%. (2,3% a 0,9%)(7)

El estudio Estudio DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. Alendronate)(8) , es un estudio multicentrico en fase III diseñado para determinar si el cambio porcentual medio de DMO en cadera total de mujeres postmenopausicas con baja masa ósea que reciben denosumab no es inferior al observado en las pacientes que reciben alendronato. La edad media era de 64 años y el t-score medio en columna lumbar de -2,5DE, el 40% presentaban fractura vertebral prevalente. El resultado que se observe fue que a los 12 meses del estudio las pacientes del grupo de denosumab aumentaron de manera significativa la DMO en todas las localizaciones medidas. Se produjo una reducción superior de los marcadores de remodelado óseo y ambos grupos presentaron perfiles de seguridad similares.

Estudio STAND (Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab) (9) Estudia el efecto de denosumab vs alendronato en la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y la seguridad, en mujeres previamente tratadas con alendronato. Las pacientes elegibles fueron mujeres posmenopáusicas ambulatorias con DMO baja tratadas con 70 mg a la semana de alendronato o un

equivalente durante un mínimo de 6 meses inmediatamente antes de la selección. Sus mediciones de la DMO tuvieron una puntuación $T \leq -2,0$ y $\geq -4,0$ en la columna lumbar o el fémur proximal (cadera total). El estudio se diseñó como estudio de no inferioridad, pero en el caso que se demostrara no inferioridad, se permitía el test de superioridad para la variable principal. La variable principal fue el cambio porcentual de la DMO en la cadera total desde el valor basal a los 12 meses. Las variables secundarias fueron las siguientes: cambio porcentual en los marcadores de remodelado (CTX-1, P1NP) en varios momentos definidos hasta los 12 meses.

También se analizó el cambio porcentual en la DMO en otras localizaciones, seguridad y tolerabilidad.

La DMO aumentó en cadera total en un 1,9% en el grupo de pacientes que cambiaron a denosumab, en comparación con el aumento de 1,05% en las que continuaron con alendronato. La DMO también fue mayor en otras localizaciones así como la reducción de los marcadores de remodelado óseo. También en este estudio la incidencia de efectos adversos fue similar en todos los grupos.

Por último el estudio Estudio DEFEND (DENosumab Evaluation For PrEserving BoNe Density)(10). Es un estudio de preservación de masa ósea (prevención) de 2 años de duración, aleatorizado y controlado con placebo en 332 mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea llevado a cabo en Norteamérica. Las pacientes elegibles tenían una DMO de la columna lumbar entre -1,0 y -2,5, no cumplían los criterios de osteoporosis y no habían sufrido fracturas

después de los 25 años. La aleatorización se estratificó por tiempo transcurrido desde la menopausia (≤ 5 años o > 5 años). Tras la selección, las pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 60 mg de denosumab s.c. Q6M o placebo durante 2 años. Todas las pacientes recibieron ≥ 1.000 mg de calcio y $^3 400-800$ UI de vitamina D al día.

El tratamiento con denosumab redujo de forma rápida la resorción ósea. Tras 1 mes, los niveles de CTx-1 del grupo de denosumab disminuyeron en un 89% desde el nivel basal en comparación con una reducción de un 3% con placebo ($P < 0,0001$). Esta disminución se mantuvo durante todo el estudio entre 63% y el 88%. A los 24 meses, la DMO de la columna lumbar había aumentado en un 6,5% respecto al nivel basal en el grupo con denosumab, en comparación con la reducción en un 0,6% en el grupo con placebo. Los efectos de denosumab sobre la respuesta de la DMO fueron similares para los dos grupos de mujeres independientemente del tiempo transcurrido desde la menopausia

Denosumab ofrece una propuesta alternativa al tratamiento de la osteoporosis, disminuyendo el remodelado óseo e incrementando la densidad mineral ósea mediante la inhibición del RANKL. El tratamiento con denosumab se asocia a una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral, de cadera y de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y la seguridad a corto plazo parece aceptable, además de ser bien tolerado. Se siguen realizando estudios de vigilancia

terapéutica para determinar su seguridad a largo plazo tanto ósea como general.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyle WJ, Simonet WS and Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
2. Hofbauer LC , Khosla S , Dunstan C et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12
3. Hofbauer LC and Schoppet M. Clinical implications of osteoprotegerin/RANKL/RANK System for Bone and Vascular Diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495
4. McClung, MR., Lewiecki, EM., Cohen SB et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
5. 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;22:1832–1841
6. Cummings SR, M.D., San Martin J, M.D., McClung MR, M.D., Siris ED , M.D., Eastell R, M.D., Reid IR, M.D. , et al for the FREEDOM Trial Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
7. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, 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 Jun;96(6):1727-36

8. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial* *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161.
9. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S et al Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy *J Bone Miner Res* 2010;25: 72–81
10. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, and San Martin J. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2149–2157, 2008