

DENOSUMAB

en osteoporosis posmenopáusica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/05/2011

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.....	2
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	5
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	6
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	8
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	9
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	12
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad).....	12
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	14
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.....	14
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	15
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.....	17
7. ÁREA ECONÓMICA.....	17
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	17
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.....	18
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados	18
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.....	18
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	18
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	18
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.....	19
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.....	19
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital..	20
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.....	20
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco..	20
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).....	20
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	20
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.....	21
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base.....	22
ANEXO APARTADO 5.2.b.....	23

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Denosumab

Indicación clínica solicitada: osteoporosis

Autores / Revisores:

Declaración conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Denosumab

Nombre comercial: Prolia®

Laboratorio: AMGEN EUROPE B.V.

Grupo terapéutico: Denominación: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea. Código ATC: M05BX04

Vía de administración: subcutánea.

Tipo de dispensación: con receta médica.

Vía de registro: procedimiento centralizado EMA.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Prolia 60 mg solución inyectable en una jeringa precargada	1	665801	Pendiente de precio	Pendiente de precio

Actualmente, Prolia® no posee la autorización de comercialización en España. El laboratorio no dispone de precio en el mercado español.

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS:

- Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM) con riesgo elevado de fracturas. Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

EMA: las mismas indicaciones que la AEMyPS.

FDA:

- Osteoporosis postmenopáusica.
- Profilaxis de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas procedentes de tumores sólidos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de denosumab es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo. La administración debe realizarla una persona que haya recibido la formación adecuada en técnicas de inyección. Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vit D.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Denosumab no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18), ya que, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos pacientes. La inhibición del RANK/ligando del RANK. (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición.

4.4 Farmacocinética.

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, aproximada a la dosis aprobada de 60 mg, la exposición basada en el área bajo la curva (AUC) fue del 78% en comparación con la administración intravenosa a la misma dosis. Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab ($C_{m\acute{a}x}$) de 6 μ g/ml (intervalo 1-17 μ g/ml) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días). Después de la $C_{m\acute{a}x}$, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis. En estudios de búsqueda de dosis, denosumab presentó una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un aclaramiento menor a concentraciones o dosis más altas, aunque con aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones a dosis de 60 mg y mayores.

No se observaron acumulaciones o cambios en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses. La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afectaran de forma significativa a la farmacocinética de denosumab.

Se observó una tendencia entre un mayor peso corporal y una menor exposición en base al AUC y la $C_{m\acute{a}x}$. No obstante, esta tendencia no se consideró clínicamente importante, ya que, los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo y los aumentos de la DMO fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos, como las inmunoglobulinas naturales, y es improbable que se elimine por metabolismo hepático. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Poblaciones especiales

En un estudio realizado en 55 pacientes con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab.

No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Alendronato	Ranelato de estroncio	Raloxifeno	Ác. Zoledrónico iv
Presentación	Alendr. EFG 10 mg compr Alendr. EFG 70 mg compr	Osseor 2 g granulado para suspensión	Evista 60 mg compr	Aclasta 5 mg 1 frasco 100 ml sol perfusión
Posología	10 mg vo /día 70 mg vo /semana	1 sobre de 2g vo /día	1 compr vo /día	5 mg iv /año (adm en al menos 15')
Características diferenciales	- Tratamiento de la OPM. - Vía oral - Administración diaria o semanal. - Antirresortivo	- Tratamiento de la OPM. - Vía oral - A diario. - Antirresortivo y formador de hueso	- Tratamiento y prevención de la OPM. - Vía oral - A diario. - Antirresortivo.	- Tratamiento de la OPM con riesgo elevado de fractura, incluidos pacientes con fractura de cadera por traumatismo reciente. - Vía iv. - Anual. - Antirresortivo - Uso hospitalario

Los bifosfonatos, ranelato de rstroncio y raloxifeno constituyen la primera línea de tratamiento de la OPM según las guías de práctica clínica.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2010), en el que se describe el ensayo clínico pivotal, fase III, para la indicación de OPM: estudio 20030216, FREEDOM, publicado en el *N Engl J Med*, en el año 2009. También se mencionan una serie de estudios de soporte.

Se dispone del informe CEDER de la FDA (2010) en el que se describe el mismo ensayo pivotal. La FDA aprueba esta indicación en 2010 pero requiere al laboratorio un “*Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)*” post-marketing para asegurar que los beneficios del medicamento superan a los riesgos, que se centran en el riesgo de hipocalcemia, infecciones serias, osteonecrosis mandibular y problemas de la piel.

En fecha 21/04/11 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de 5 ensayos clínicos randomizados, doble ciego, para la indicación estudiada, entre los cuales se encuentran un ensayo fase 2 controlado con placebo (AMG-162), dos ensayos fase 3 controlados con placebo (DEFEND y FREEDOM) y dos ensayos fase 3 controlados con alendronato (STAND y DECIDE).

La evaluación de la eficacia se realizará en base al ensayo clínico pivotal (FREEDOM), controlado con placebo y al ensayo clínico DECIDE, el cual, es controlado con alendronato en pacientes no tratados previamente con bifosfonatos.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Resultados de eficacia.

Referencia: Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-65.

Breve descripción del ensayo:

- Nº de pacientes: 7.808
- Diseño: Fase III, randomizado 1:1, doble ciego, enmascarado, de 3 años de duración.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Denosumab vs placebo.
- Criterios de inclusión: mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, tal como se define por un T-score de DMO en la cadera total o columna lumbar <-2,5. Debían gozar de buena salud y no estar en tratamiento con ninguna otra medicación que afectase el metabolismo óseo.
- Criterios de exclusión: las mujeres fueron excluidas si existían condiciones que influenciaran el metabolismo óseo o si habían tomado bifosfonatos orales durante más de 3 años. También fueron excluidas si habían utilizado los bifosfonatos por vía intravenosa, fluoruro, o estroncio para la osteoporosis en los últimos 5 años, o la hormona paratiroidea o sus derivados, corticoides, terapia sistémica de reemplazo hormonal, moduladores selectivos del receptor de estrógenos o tibolona, calcitonina ó calcitriol dentro de las 6 semanas antes del inicio del estudio. Fueron excluidas si tenían un T-score de densidad mineral ósea inferior a -4,0 en la columna lumbar o cadera total, o cualquier fractura vertebral grave, ó más de dos fracturas vertebrales moderadas, ya que se consideró poco ético dejar a estos sujetos, tratados con placebo, sin tratar durante 3 años.
- Pérdidas: 630 en el grupo de denosumab y 700 en el grupo de placebo.
- Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N=3902	Trat control N=3906	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal - Incidencia de nuevas fracturas vertebrales después de 3 años de tratamiento.	2,3% (3702)	7,2% (3691)	4,8 % (3,9 a 5,8)	<0.001	21 (18 a 26)
Resultados secundarios de interés - Incidencia de nuevas fracturas no-vertebrales a los 3 años.	6,5%	8%	1,5% (0,3 a 2,7)	0,01	68 (38 a 334)
- Incidencia de nuevas fracturas de cadera a los 3 años.	0,7%	1,2%	0,5% (-0,9 a 0)	0,04	205

En el EPAR también aparecen una serie de estudios de soporte para la indicación de OPM: los estudios 20040132, 20050233, 20060289, 20010223, 20050179, 20050141 y 20050324. Los tres últimos fueron estudios controlados con alendronato. También aparecen estudios relacionados con la interrupción del tratamiento con denosumab.

- **Estudio 20040132 (DEFEND):** determinar si el tratamiento con denosumab puede prevenir la pérdida de DMO en la columna lumbar, medido como el cambio % del valor basal en la DMO de columna lumbar, a los 24 meses de tratamiento en mujeres con OPM. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir denosumab o placebo. El estudio incluyó a 332 mujeres y mostró un aumento significativamente mayor de DMO en todos los sitios anatómicos. Dentro de los 12 meses desde la interrupción del tratamiento con denosumab, la DMO volvió aproximadamente a los niveles de referencia.

- **Estudio 20050179:** fase II, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 247 sujetos, para estimar los efectos del tratamiento de denosumab y alendronato sódico, en comparación con placebo, en pacientes con OPM. Los efectos fueron evaluados en el radio distal a los 12 meses. Los cambios esqueléticos fueron mayores con denosumab que con alendronato.

- **Estudio 20050141 (DECIDE):** este ensayo clínico se detalla más adelante.

- **Estudio 2005234 (STAND):** fue un estudio multicentro de fase III para evaluar el efecto de denosumab 60 mg SC cada 6 meses en la DMO de la cadera total (variable principal) a los 12 meses en mujeres postmenopáusicas con DMO baja previamente tratados con alendronato 70 mg semanales o equivalente, en comparación con pacientes que continuaron el tratamiento con alendronato. Los mayores aumentos en la DMO se dieron en la cadera total, columna lumbar, cuello femoral, trocánter de la cadera y el radio distal en el grupo de denosumab.

- Estudios de discontinuación:

En el estudio de prevención de la osteoporosis 20040132 (en la que los sujetos recibieron denosumab o placebo durante 2 años y luego se observaron durante otros 2 años sin tratamiento, en los 12 meses desde la interrupción del tratamiento con denosumab, la DMO volvió a los niveles

de referencia. Los marcadores de recambio óseo dejaron de estar reducidos a los 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

La interrupción de denosumab también fue investigada en el estudio de fase II 20010223 en pacientes con OPM y también en el estudio 20040144 (estudio de fase II en pacientes con artritis reumatoide). Mientras que los bisfosfonatos se unen al esqueleto y operan durante varios años después de la interrupción de éste, los efectos denosumab desaparecen en el plazo de un mes después de la interrupción del tratamiento.

Tabla 2. Resultados de eficacia.

Referencia: Brown JP 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(1): 153-61.

Breve descripción del ensayo:

- Nº de pacientes: 1189.
- Diseño: Fase III, randomizado 1:1, doble ciego, 1 año de duración (se administró una dosis de denosumab el día 1 del estudio y otra dosis de denosumab a los 6 meses; se realizó un seguimiento clínico de los pacientes hasta los 12 meses tras la administración de la primera dosis). Pretende demostrar la no inferioridad en la variable principal (cadera total) y como objetivo secundario demostrar la superioridad en cadera total y tercio de radio, y la no inferioridad en cuello femoral, trocánter y columna lumbar.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: denosumab vs alendronato.
- Criterios de inclusión: mujeres posmenopáusicas en buen estado de salud general y con un T-score <-2.0 en el fémur proximal (cadera) o columna vertebral lumbar por DXA (se requiere tener al menos una cadera y al menos dos vértebras (L1-L4) evaluadas por DXA).
- Criterios de exclusión: administración previa de bifosfonatos por vía intravenosa, fluoruro (excepto para el tratamiento dental) o estroncio, el uso de fármacos con actividad ósea conocida dentro de los 3 meses de la aleatorización, ≤1 mes desde la finalización de otros ensayos en los que participara, evidencias de enfermedad activa que afecta el metabolismo óseo; malignidad en los últimos 5 años (excepto carcinoma de células basales o escamosas o cáncer cervical o de mama in situ), insuficiencia renal, o contraindicaciones para la terapia con alendronato; sujetos con concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D <12 ng / ml pero podían someterse a la reposición de vitamina D con ergocalciferol durante 2 semanas y ser controlados de nuevo.
- Pérdidas: 33 en el grupo de denosumab y 42 en el grupo de alendronato.
- Tipo de análisis: por intención de tratar y per protocolo.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N=594	Trat control N=595	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- Cambio porcentual medio respecto al valor basal de la DMO en cadera total en el mes 12.	3,5% (593)	2,6% (586)	1,0% (0,7 a 1,2)	<0,0001	
- LSC en cadera total en el mes 12.	65% (593)	44% (586)	21% (15 a 27)	<0,0001	5 (4 a 7)
Resultados secundarios de interés					
- % de cambio desde la DMO basal en cuello femoral en el mes 12.	2,4% (593)	1,8% (586)	0,6% (0,3 a 1)	=0,0001	
- % de cambio desde la DMO basal en trocánter en el mes 12.	4,5% (593)	3,4% (586)	1% (0,6 a 1,4)	<0,0001	
- % de cambio desde la DMO basal en columna lumbar a los 12 meses.	5,3% (593)	4,2% (586)	1,1%	<0,0001	
- LSC en columna lumbar a los 12 meses.	71%(593)	56% (586)	15% (9,6 a 20,4)	<0,0001	7 (5 a 11)
- % de cambio desde la DMO basal en el tercio de radio en el mes 12.	1,1% (593)	0,6% (586)	0,5% (0,7 a 1,4)	=0,0001	

* LSC: proporción de individuos que alcanzaron el menor cambio significativo en la DMO. LSC se calculó como un 2,76% en cadera total y un 3,66% en columna lumbar.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Validez interna.

Estudio 20030216 – FREEDOM: el diseño parece correcto. Es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, enmascarado, aunque no se detalla el método de enmascaramiento. Los sujetos en ambos brazos de tratamiento parecen comparables. Las características basales de los pacientes son similares en los dos brazos. El periodo seguimiento de los pacientes (3 años) parece adecuado, ya que, la evaluación del tratamiento de la osteoporosis recomiendan que se haga al año-2 años y luego cada 2 años. Se detallan las pérdidas que parecen homogéneas en ambos grupos. El análisis se realiza por intención de tratar.

Estudio 20050141 – DECIDE: diseño correcto. Es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, enmascarado, controlado con alendronato (comparador adecuado, primera línea de tratamiento). Características de los sujetos comparables en los dos brazos. Cuestionable la duración del estudio, 1 año, que puede ser demasiado corta, ya que, se recomienda evaluar la eficacia de estos tratamientos en 1-2 años tras iniciar el tratamiento, para DMO en cadera, y a los 2 años para el resto de localizaciones. Se detallan las pérdidas, que parecen homogéneas en ambos grupos. El análisis se realiza por intención de tratar y per protocolo para comprobar la robustez de los resultados y éstos son consistentes.

- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.

Estudio 20030216 – FREEDOM:

Es criticable que sea controlado con placebo en lugar de emplear una de las alternativas terapéuticas existentes, en concreto, un bifosfonato como alendronato que se considera la primera línea de tratamiento en estos pacientes.

También que entre los criterios de exclusión se encuentren aquellos pacientes con osteoporosis grave (T-score<-4 o presencia de una fractura vertebral grave o más de dos moderadas), debido al propio diseño del estudio, ya que, no se consideró ético dejar a estos pacientes con placebo.

El perfil de los pacientes del estudio puede encajar con el de nuestros pacientes pero la necesidad de denosumab en el ámbito hospitalario es cuestionable puesto que se aproxima más a un tratamiento ambulatorio (se administra cada 6 meses).

El seguimiento clínico que se hace parece adecuado y, en cuanto al tiempo de tratamiento (2 años y medio) y de seguimiento (hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento), también parecen correctos.

Estudio 20050141 – DECIDE

El perfil de los pacientes del estudio puede encajar con el de nuestros pacientes. El seguimiento clínico parece correcto (pruebas realizadas para la evaluación de la eficacia). El tiempo de tratamiento (se administraron dos dosis separadas por 6 meses) y el tiempo de seguimiento (hasta los 12 meses tras la administración de la primera dosis) puede que sean demasiado cortos, ya que, se recomienda evaluar la eficacia de estos tratamientos en 1-2 años tras iniciar el tratamiento cuando se mide DMO en cadera y a los 2 años cuando se mide DMO en el resto de localizaciones.

- Relevancia clínica de los resultados.

Estudio 20030216 – FREEDOM:

Entre las variables utilizadas, se encuentran variables relevantes clínicamente: incidencia de fracturas vertebrales (variable principal), no vertebrales y de cadera.

En cuanto a la mejora obtenida, el EPAR menciona que es clínicamente relevante, y también lo parece en base a las fuentes bibliográficas consultadas.

Estudio 20050141 – DECIDE:

El valor delta para la no inferioridad se estableció, para cada localización anatómica, como el 50% del límite inferior del IC95% de la diferencia alendronato vs placebo encontrada en otros estudios. A simple vista, parece que ese valor delta es demasiado permisivo.

Los resultados de este estudio se suponen relevantes clínicamente al demostrar no sólo la no inferioridad frente a alendronato, 1ª línea de tratamiento, sino también la superioridad. Sin embargo, esto es discutible debido a que la variable empleada, la densidad mineral ósea, es una variable subrogada y aunque se considera estrechamente relacionada con el riesgo de fractura, sería esta última la variable clínica de interés.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En fecha 21/04/11 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de 5 revisiones sistemáticas, de las cuales, una integra un metaanálisis. Se exponen las más destacadas.

1) Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review (2010).

El objetivo fue evaluar la influencia de los tratamientos para la osteoporosis posmenopáusica (PTH, bifosfonatos, ranelato de estroncio y denosumab) sobre la calidad del hueso y discutir las implicaciones clínicas. La mayoría de los datos de la calidad del hueso por la PTH son de teriparatida. Los resultados de teriparatida son un rápido aumento en los marcadores de formación ósea, seguido por aumentos en los marcadores de resorción ósea, abriéndose una "ventana anabólica", un período de tiempo en el que la PTH presenta un máximo anabólico. Teriparatida revierte el daño estructural que se ve en la osteoporosis y restaura la estructura del hueso trabecular. Tiene un efecto positivo sobre el hueso cortical, y cualquier temprano de la porosidad cortical parece ser compensado por un aumento en el grosor cortical y el diámetro. Los bifosfonatos son agentes antirresortivos que reducen el recambio óseo, mejoran la microarquitectura trabecular y la mineralización. Existe preocupación respecto a que la acción prolongada antirresortiva de los bifosfonatos puede conducir al fallo para reparar microdaños, dando lugar a microfisuras y fragilidad atípica. El ranelato de estroncio se cree que tiene un modo de acción dual, aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción. El ranelato de estroncio aumenta el grosor cortical, el número de trabéculas y la conectividad, sin cambios en la porosidad cortical. Denosumab ejerce un rápido, marcado y sostenido efecto sobre la resorción ósea, dando lugar a caídas en los marcadores de recambio óseo. La evidencia en estudios de la calidad del hueso sugiere que las mujeres que no habían recibido tratamiento previo, con edades entre 60-65 años, con muy bajo T-score de DMO pueden beneficiarse de la PTH como tratamiento primario para mejorar el sustrato óseo y el desarrollo de los huesos. El tratamiento post-PTH con bifosfonatos mantendrá la mejora de la calidad del hueso y reducirá el riesgo de fractura.

2) Denosumab in osteoporosis and oncology (2009).

Como conclusiones: Denosumab ha documentado la eficacia y seguridad en pacientes con osteoporosis, cáncer de mama y el cáncer de próstata. Son necesarios más datos de ensayos clínicos para establecer de forma más completa la eficacia de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad neoplásica, así como su relación coste-eficacia y la seguridad a largo plazo.

3) Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis (2009).

Se analizaron los datos de nueve ensayos clínicos aleatorizados, con 10329 participantes. A pesar de que denosumab universalmente disminuyó los marcadores óseos y del aumento de la DMO lumbar y de cadera, la evaluación de la eficacia a través del cambio porcentual medio desde el nivel basal no fue posible debido a datos que faltaban. Denosumab no se asoció con una reducción significativa en el riesgo de fractura [OR (IC del 95%) 0,74 (0,33 a 1,64), $p = 0,45$]. Un aumento del riesgo de eventos adversos graves [OR (IC del 95%) 1,83 (1,10 a 3,04), $p = 0,02$] e infecciones graves [OR (IC del 95%) 4,45 (1,15-17,14), $p = 0,03$] fue evidente. En conclusión, aunque es eficaz como agente antirresortivo, denosumab aún no ha demostrado su eficacia en la reducción de riesgo de fractura, mientras que aumentó el riesgo de infección.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Año 2010 (GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS. MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL).**

Lo primero son las medidas generales (revisión de la medicación en polimedicados para evitar riesgo de caídas; educación, intervención y seguimiento sanitario para evaluar y asesorar sobre los riesgos del entorno en el que vive; evaluación y atención de la visión) y hábitos saludables (dieta, ingesta de calcio y vitamina D, luz solar, tabaco, alcohol, café, ejercicio físico regular).

En el algoritmo de actuación farmacológica en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, incluye como primera línea de tratamiento, tanto en prevención primaria como secundaria: alendronato, risedronato, ibandronato vo, raloxifeno o ranelato de estroncio. Como alternativas: teriparatida, PTH, zoledrónico iv, ibandronato iv, etidronato, calcitonina nasal o THS. Cualquier opción siempre acompañada de calcio y vitamina D. Respecto a denosumab, que no aparece en el algoritmo, dice lo siguiente: “Debido a la inminente entrada en el mercado español del denosumab, el primer agente terapéutico biológico antirresortivo, la presente guía incluye una breve descripción de su mecanismo de acción y los resultados más recientes de los ensayos clínicos fase III. En estos momentos el denosumab se encuentra en proceso de evaluación en EUA y Europa para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y se espera su aprobación por ambas agencias probablemente para finales del 2009”. “Como conclusión, destacar que denosumab es el primer anticuerpo monoclonal contra RANKL totalmente humano que posee un modo de acción fisiológico y único. Denosumab ha demostrado incrementos en DMO en todas las localizaciones medidas y en los tipos principales de hueso: cortical y trabecular, tanto en estudios donde se comparó denosumab con placebo como con alendronato. Hasta la fecha el perfil de seguridad global es comparable a placebo y alendronato”.

- **Manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: declaración de 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia.**

No menciona a denosumab y da las siguientes recomendaciones:

- Los bifosfonatos son los fármacos de primera línea para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Han reducido el riesgo de fracturas vertebrales en un 40%-70% y redujo la incidencia de fracturas no vertebrales, incluidas las fracturas de cadera, aproximadamente la mitad de esta cantidad.
- El modulador selectivo del receptor de estrógeno, raloxifeno, es más a menudo considerado para las mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea o las mujeres posmenopáusicas más jóvenes con osteoporosis. Previene la pérdida ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero su efectividad en la reducción de otras fracturas es incierta. Los riesgos extraesqueléticos y los beneficios son importantes al considerar la terapia de raloxifeno.
- La teriparatida es mejor ofrecida a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que tienen un alto riesgo de fractura. Las inyecciones subcutáneas diarias han demostrado estimular la formación ósea y la densidad ósea. La terapia está indicada durante no más de 24 meses.
- La principal indicación para el estrógeno sistémico o la terapia de estrógeno-progestina (ET / EPT) es tratar síntomas de la menopausia de moderada a grave (por ejemplo, los síntomas vasomotores). Cuando los síntomas están controlados o cesan, la terapia hormonal continua todavía puede ser considerada para los efectos en el hueso, sopesando los beneficios y riesgos frente a los de terapias alternativas.
- ET / EPT puede ser una opción de tratamiento para algunos años de la postmenopausia temprana.
- La calcitonina no es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, ya que su eficacia en fracturas no es fuerte y sus efectos en DMO son inferiores a los de otros agentes. Sin embargo, es una opción para las mujeres con osteoporosis de más de 5 años post-menopausia. La terapia con calcitonina puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis, aunque la evidencia que documenta la protección contra las fracturas no es fuerte. No se recomienda para el

tratamiento del dolor óseo, a excepción de dolor en los huesos de las fracturas vertebrales por compresión aguda.

- Los datos son insuficientes para hacer recomendaciones definitivas sobre la combinación o serie de terapias de fármacos antirresortivos y anabolizantes.
- El tratamiento de la osteoporosis debe ser a largo plazo en la mayoría de las mujeres.
- Si los efectos adversos relacionados con los fármacos se producen, estrategias adecuadas de gestión deben ser instituidas. Si los efectos adversos persisten, el cambio a otro agente puede ser requerido.
- La decisión de interrumpir o suspender la terapia se basa en el riesgo de fractura y la respuesta al tratamiento. Teniendo en cuenta las incertidumbres en la seguridad de los medicamentos a largo plazo, se requiere un cuidadoso seguimiento. El riesgo de fractura después de discontinuar el tratamiento no ha sido adecuadamente evaluado.

○ **Denosumab para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. NICE. Guía de evaluación de tecnologías. Octubre de 2010.**

Denosumab se recomienda como una opción de tratamiento para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas, sólo en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de fracturas:

- quienes no puedan cumplir con las instrucciones especiales para la administración de alendronato, risedronato o etidronato, o padezcan intolerancia, o una contraindicación a los tratamientos y
- tengan una determinada combinación de T-score, edad y número de factores clínicos independientes de riesgo de fractura (historia familiar de fractura de cadera, consumo de alcohol de 4 o más unidades por día y artritis reumatoide).

T-scores a los que (o por debajo de los que) se recomienda denosumab cuando alendronato o risedronato o etidronato no son adecuados			
Edad	Nº de factores de riesgo clínicos de fractura independientes		
	0*	1	2
65-69	-	-4.5	-4
70-74	-4.5	-4	-3.5
75 o mayor	-4	-4	-3

* El tratamiento con denosumab no está recomendado.

Denosumab para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. NICE. Oct 2010.

Para prevención secundaria se recomienda en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura y que no pueden tomar los bifosfonatos anteriormente mencionados.

○ **Denosumab for postmenopausal osteoporosis. New drug evaluation, Nº 105. June 2010. Regional drugs and therapeutics centre. NHS.**

Denosumab ha demostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en comparación con placebo y mejorar la DMO en un grado mayor de alendronato o placebo. La frecuencia de eventos adversos es similar a la de alendronato, pero a largo plazo los datos de seguridad son insuficientes. Denosumab es considerablemente más caro que los bisfosfonatos orales, pero es un coste comparable a otros fármacos usados para el tratamiento de la OPM, cuando los bisfosfonatos son inadecuados. Denosumab, en consonancia con la orientación preliminar de NICE, debe ser considerado como una opción de tratamiento para la prevención primaria de la OPM sólo en mujeres con mayor riesgo de fracturas en las cuales los bifosfonatos orales no son adecuados.

○ **PROMOCIÓN DEL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO. Contrato programa del SAS.**

Objetivo: prescripción de DDD de medicamentos de elección frente al total de medicamentos que modifican el metabolismo óseo prescritos en receta oficial.

Indicador: (DDD alendronato prescrito por principio activo + vit D + Ca / DDDs bifosfonatos + vit D + Ca+ estroncio + raloxifeno + calcitonina + teriparatida + hormona paratiroidea recombinante)*100.

- **Formulary drugs reviews: Denosumab. Hosp Pharm 2010; 45(10): 785-93.**
Como conclusión: Denosumab ofrece un mecanismo de acción único, aumentando la DMO y reduciendo el remodelado óseo. Esto sugiere una variedad de usos potenciales, incluyendo el tratamiento de la osteoporosis y la prevención y tratamiento de varios tipos de cáncer. Aumenta de forma efectiva la DMO y reduce las tasas de fractura en mujeres postmenopáusicas, así como mejora la DMO en pacientes con cáncer. La desconocida seguridad a largo plazo, la administración bianual y su coste, puede limitar el uso de este producto al tratamiento de mujeres postmenopáusicas quienes no toleran, o no alcanzan una respuesta adecuada, o tienen una pobre adherencia con bifosfonatos. Su mayor potencial puede estar en el tratamiento del cáncer, indicación no aprobada actualmente por la FDA.

- **Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. Med Lett Drugs Ther 2010; 52(1349): 81-2.**
En conclusión: es el primer medicamento no-bifosfonato que muestra una reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no-vertebrales y de cadera. Su comparación con bifosfonatos en cuanto a eficacia y seguridad, aun está por establecer. Hasta que no existan más datos a largo plazo, probablemente debería ser reservado a pacientes que no respondieron o no toleraron los bifosfonatos.

- **Denosumab. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(8): 591-2.**
Entre los diversos tratamientos farmacológicos que pueden reducir el riesgo de fracturas, los bifosfonatos se han convertido en la primera línea de tratamiento. Sin embargo, a pesar de las nuevas herramientas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas y la disponibilidad de medicamentos eficaces, muchos de estos pacientes no están recibiendo tratamiento. En parte, se debe a la insuficiente conciencia acerca de la enfermedad entre los médicos y los pacientes, pero un problema importante es también la baja adherencia al tratamiento, que está probablemente relacionado con las molestias de la administración de los diversos regímenes y las cuestiones de tolerabilidad. Por ejemplo, la adherencia a las formulaciones orales de bifosfonatos es inferior al 50% unos años después de comenzar terapia, y esto es importante, ya que con el cumplimiento inferior al 50%, no hay reducción en el riesgo de fractura. La reciente aprobación de denosumab ha supuesto una gran adición al arsenal terapéutico para la osteoporosis. Denosumab disminuye marcadamente la tasa de remodelación ósea, incluso en pacientes que han recibido previamente bifosfonatos, y reduce la incidencia de fractura vertebral y periférica, incluidas las del fémur proximal. La magnitud de la eficacia antifractura es al menos tan alta como con los bifosfonatos más eficaces. Además, se administra por vía subcutánea cada 6 meses, evitando las molestias de la vía oral o formulaciones intravenosas.

- **Denosumab. London New Drugs Group APC/DTC Brief Doc 2010; (May). NHS.**
Evaluación crítica.
 - Las directrices que la EMA da sobre los medicamentos para tratar la osteoporosis, requieren que los efectos sobre las fracturas vertebrales y no-vertebrales sean evaluadas en un ensayo de al menos dos años de duración. Sólo el estudio FREEDOM entra en esta categoría. Este ensayo es controlado con placebo, por lo que la única conclusión que se puede extraer de él es que denosumab es significativamente mejor que placebo en la prevención de fracturas y el aumento de DMO.
 - En los estudios DECIDE y STAND, las tasas de fractura fueron mayores en el grupo de denosumab que en los pacientes tratados con alendronato. Sin embargo, ninguno de estos estudios fue diseñado para comparar las tasas de fractura.
 - En el estudio DECIDE, la adherencia al alendronato fue del 91%, lo que cae en el rango visto en otros ensayos (81-100%), pero es mayor que la observada en las encuestas de seguimiento (24% abandona en el primeros 24 meses). Denosumab bloquea los osteoclastos en una etapa más inmadura que alendronato y evita su maduración y la adhesión a la matriz ósea, donde actuaría alendronato. Esto puede explicar los mayores cambios de DMO vistos con denosumab.
 - Los efectos persistentes de alendronato dan lugar a la posibilidad de que las mujeres en el estudio STAND que fueron asignadas al azar al tratamiento con denosumab puedan

haber estado expuestas a dos tratamientos antirresortivos, durante una parte o la totalidad del estudio.

- Debido a la falta de estudios de adecuada potencia, la reducción de las tasas de fractura visto con denosumab y con alendronato no se puede comparar.

Beneficios potenciales sobre las tecnologías existentes.

- Denosumab se administra dos veces al año, en lugar de diariamente, semanal o trimestralmente.
- Los cambios en la DMO vistos con denosumab son significativamente mayores que los observados con alendronato.

Posibles desventajas frente a las tecnologías existentes.

- Administración parenteral en lugar de la terapia oral, que afecta a su uso en pacientes con fobia a las agujas.
- Los efectos de denosumab a largo plazo sobre el sistema inmune no se conocen.
- Faltan de datos que permitan comparaciones entre denosumab y otros tratamientos. DECIDE y STAND fueron diseñados para comparar cambios en la densidad mineral ósea pero no la diferencia en las tasas de fractura entre denosumab y alendronato.

Cuestiones a considerar.

- Una de las ventajas del tratamiento con denosumab es que se administra dos veces al año y la adherencia al tratamiento con bifosfonatos orales puede ser pobre. Sin embargo, hay dos bisfosfonatos autorizados para administración parenteral cada año (ácido zoledrónico) y trimestral (ácido ibandronico).
- Denosumab se administra mediante auto-inyección por vía subcutánea, pero existirían costes adicionales si los pacientes son incapaces de ponerse la inyección.
- Hay una falta de datos de seguridad a largo plazo con denosumab, aunque en los ensayos, la incidencia de las infecciones y los tumores no han sido significativamente diferentes a las observadas con placebo o con alendronato.
- En los estudios se evaluaron los cambios en los marcadores óseos, pero no es probable que este tipo de evaluación se lleve a cabo en la práctica clínica, ya que constituye más que nada una herramienta de investigación. Por lo tanto, el impacto de estos costes es probable que sea insignificante.

○ **Denosumab (Prolia). NPS RADAR 2010; (Dec): 3-9.**

Se ha reducido el riesgo en fracturas de cadera, vertebrales y fracturas no vertebrales en un gran ensayo aleatorio. Veintiún mujeres necesitan ser tratadas con denosumab en lugar de placebo durante 3 años para evitar una nueva fractura vertebral detectada radiográficamente. Las comparaciones directas con bifosfonatos utilizaron variables subrogadas. Denosumab aumentó la densidad mineral ósea más que alendronato.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones. Los más graves: osteoartritis, neumonía, cáncer de células basales, cataratas y osteonecrosis mandibular.

En la tabla 3 adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición a denosumab en 3.886 pacientes, para la indicación osteoporosis posmenopáusica, al menos expuestos durante 2 años y medio, en el estudio FREEDOM, controlado con placebo. Entre ellos, se presentan diferencias significativas sólo en eczema, celulitis y flatulencia (mayor incidencia con denosumab), y en caídas y contusión (mayor incidencia con placebo).

Tabla 3. Resultados de seguridad					
Referencia: Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8): 756-65.					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Denosumab N (3886)	Placebo N (3876)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH o NND (IC 95%)
- Todos EA	92,8%	93,1%	-	0,91	-
- EA Serios	25,8%	25,1%	-	0,61	-
- EA Fatales	1,8%	2,3%	-	0,08	-
- EA que llevaron a discontinuación del estudio.	2,4%	2,1%	-	0,39	-
- Infección	52,9%	54,4%	-	0,17	-
- Cáncer	4,8%	4,3%	-	0,31	-
- Hipocalcemia	0%	0,1%	-	0,08	-
- Osteonecrosis mandibular	0%	0%	-	-	-
- Eczema	3%	1,7%	+1,4% (0,7% a 2%)	<0,001	74 (51 a 143)
- Caídas	4,5%	5,7%	- 1,1% (-2,1% a -0,2%)	0,02	-
- Flatulencia	2,2%	1,4%	+0,8% (0,2% a 1,4%)	0,008	126 (72 a 501)
- Celulitis	0,3%	<0,1%	+0,3% (0,1% a 0,5%)	0,002	354 (201 a 1001)
- Contusión	<0,1%	0,3%	-0,3% (-0,4% a -0,1%)	0,004	-

Según la ficha técnica del medicamento:

Se evaluó la seguridad de denosumab en 10.534 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (hasta 5 años de duración) y pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal en ensayos clínicos de fase II y III controlados con placebo.

Para clasificar las reacciones adversas notificadas en estos ensayos clínicos de fase II y III, se utilizó la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), basándose en tasas de acontecimientos al cabo de 1 año. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de fase II y III, controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	- Infección del tracto urinario - Infección del tracto respiratorio superior - Diverticulitis - Celulitis - Infección del oído
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	Erupción cutánea Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades

Ficha técnica del producto

En un análisis combinado de datos de todos los ensayos de fase II y fase III controlados con placebo, se notificó síndrome pseudogripal en una proporción de 0,006 por paciente-año para denosumab y de 0,003 por paciente-año para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en el análisis combinado, no se identificó en el análisis estratificado que se utilizó para calcular las reacciones adversas incluidas en la tabla anterior. Este desequilibrio no se ha observado en estudios individuales.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

En dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente el 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes presentaron una disminución de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) tras la administración de denosumab. No se notificaron disminuciones de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) en los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de deprivación hormonal.

Infecciones cutáneas

En ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de infecciones cutáneas fue similar en el grupo placebo y en el de denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a denosumab [1,5%, 59 de 4.050]) y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación hormonal (placebo [1,7%, 14 de 845] frente a denosumab [1,4%, 12 de 860]). Se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización en el 0,1% (3 de 4.041) de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibían placebo, en comparación con el 0,4% (16 de 4.050) de las mujeres que recibían denosumab. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas graves fueron similares en el grupo placebo (0,6%, 5 de 845) y en el de denosumab (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata.

Osteonecrosis de los maxilares

En el programa de desarrollo clínico en osteoporosis (8.710 pacientes tratados \geq 1 año), la ONM se notificó raramente con denosumab.

Cataratas

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de deprivación androgénica, se observó una distribución desigual del número de casos de cataratas como reacción adversa (4,7% denosumab, 1,2% placebo). En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa, no se observó esa diferencia.

Diverticulitis

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de deprivación androgénica se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Otras poblaciones especiales

En los ensayos clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min) o en diálisis presentaron un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia si no tomaban suplementos de calcio. Es importante que los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

No procede.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

- **Denosumab para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. NICE. Guía de evaluación de tecnologías. Octubre de 2010.1) NICE.**

Puede haber un riesgo de infección asociado con el tratamiento con denosumab, sin embargo, se acepta, según los especialistas clínicos, que según la evidencia disponible,

este riesgo es bajo y que cuando haya pruebas fehacientes, podría ser necesario evaluar las mujeres con infecciones graves antes de considerar el uso de denosumab.

El Comité concluyó que la evidencia clínica disponible sobre los efectos adversos asociados con denosumab permite decir que es un tratamiento para la prevención de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas bien tolerado.

- **Denosumab. London New Drugs Group APC/DTC Brief Doc 2010; (May). NHS.**
 - La principal preocupación sobre el uso a largo plazo de denosumab se refiere a sus posibles efectos sobre el sistema inmunológico, ya que RANKL también se expresa en las células inmunitarias. Ninguno de los ensayos registró un aumento en la tasa de infecciones serias o tumores, a pesar de un aumento en la tasa de eczema y celulitis en el ensayo FREEDOM.
 - En comparación con alendronato, no hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos y la mayoría se consideraron leves o moderados. La incidencia de infecciones y tumores fueron similares entre los grupos.
 - Los eventos adversos más comunes informados en los grupos de denosumab y placebo fueron artralgia, nasofaringitis y dolor de espalda, sin diferencia significativa en la incidencia entre los grupos.

Se carece de datos de seguridad a largo plazo con denosumab, aunque en los ensayos la incidencia de infecciones y tumores no han sido significativamente diferentes a las observadas con placebo o con alendronato.

- **Denosumab (Prolia). NPS RADAR 2010; (diciembre): 3-9.**

Los trastornos de la piel son comunes: erupción cutánea, dermatitis y eczema que no se limitan a la zona de inyección pero se manejan con la atención estándar. Pueden ocurrir infecciones graves de la piel, pero son poco frecuentes. Las infecciones bacterianas de la piel que llevan a la hospitalización fueron más frecuentes con denosumab que con placebo. El perfil de seguridad a largo plazo no está completamente caracterizado. Se han informado los eventos raros de hipocalcemia, pancreatitis y osteonecrosis de la mandíbula. Las malignidades e infecciones son posibles problemas de seguridad, para los que una relación causal no ha establecido.

- **Formulary drugs reviews: Denosumab. Hosp Pharm 2010; 45(10): 785-93.**

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (más del 5% y mayores que con placebo) incluyen dolor de espalda, dolor en las extremidades, hipercolesterolemia, dolor músculo-esquelético y cistitis. Otras reacciones adversas comunes son infecciones, anemia, vértigo, edema periférico y ciática. La frecuencia de la mayoría no difiere entre denosumab y placebo.

Las reacciones adversas serias incluyeron hipocalcemia, infecciones, reacciones dermatológicas, pancreatitis y osteonecrosis mandibular.

Las consecuencias de la sobrepresión del remodelado óseo (osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas, retraso en la cicatrización de las fracturas) necesitan ser consideradas. La frecuencia y riesgo asociado con la sobrepresión del remodelado óseo necesita todavía ser determinada.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Suplementos de calcio y vitamina D

Es importante que todos los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Precauciones de uso

La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia.

Se han notificado casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con denosumab o con bisfosfonatos, otra clase de fármacos antirresortivos. La mayoría de casos se han producido en pacientes con cáncer; sin embargo, algunos se han observado en pacientes con osteoporosis.

En raras ocasiones, se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos en pacientes que recibían una dosis de 60 mg de denosumab cada 6 meses para la osteoporosis.

Se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratados con denosumab a una dosis mensual de 120 mg. Los factores de riesgo conocidos de la ONM incluyen el diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello), una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades (p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con denosumab. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.

Durante el tratamiento con denosumab debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. En los pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con denosumab, la cirugía dental puede empeorar su estado. Si se produce ONM durante el tratamiento con denosumab, siga el criterio clínico y elabore una pauta de tratamiento para cada paciente basada en la evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Advertencias sobre los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar denosumab.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de denosumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la toxicidad reproductiva. En ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes ("ratones *knockout*"), los estudios indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab) podría interferir en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y podría causar un trastorno posnatal de la dentición y el crecimiento óseo. No está recomendado el uso de denosumab en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto. La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con denosumab debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con denosumab para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Denosumab no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18), ya que, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos pacientes. La inhibición del RANK/ligando del RANK (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición.

- Contraindicaciones:

- Hipocalcemia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No hay datos clínicos sobre la administración conjunta de denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baja. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato, según los datos de un estudio de transición (de alendronato a denosumab).

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	MEDICAMENTO				
	Denosumab Prolia 60 mg Sol inyectable, una jeringa precargada	Alendronato Alendronato EFG 70 mg, 4 compr	Ranelato de estroncio Osseor 2 g granulado para susp, 28 sobres	Raloxifeno Evista 60 mg compr, 28 comp	Zoledrónico iv Aclasta 5 mg 1 frasco 100 ml, solución para perfusión
Precio unitario (PVL+ IVA)	PENDIENTE DE PRECIO	10,66€	34,24€	23,86€	369,6 €
Posología	1 inyección s.c. /6 meses	1 compr v.o. /semana	1 sobre de 2g v.o. /día	1 compr v.o. /día	1 frasco /año
Coste día	-	-	-	-	-
Coste tratamiento /año	-	138,95€	446,34€	311€	369,6 €
Costes asociados	-	-	-	-	Hospital de día: 154,5 € (86,73 € - 212,97€)
Coste global o coste global tratamiento/año	-	-	-	-	524,14 € /año
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		Terapia de referencia	+ 307,4 € /año	+ 172 € /año	+ 385,2 € /año

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: **pendiente**

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
FREEDOM	Principal	Incidencia de nuevas fracturas vertebrales después de 3 años de tratamiento	Placebo	21 (18 a 26)		
DECIDE	Principal	- LSC en cadera total en el mes 12. - LSC en columna lumbar a los 12 meses.	Alendronato	5 (4 a 7) 7 (5 a 11)		

Interpretación: **pendiente**

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales

Pendiente de precio

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Pendiente de precio

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

- Denosumab ha demostrado una reducción clínicamente relevante del riesgo de fracturas vertebrales, no-vertebrales y de cadera comparado con placebo (RAR=4,8% en fracturas vertebrales).

- Se ha comparado su eficacia frente a alendronato, demostrando un mayor aumento en la densidad mineral ósea en todas las localizaciones (RAR = 1% en cadera total).

- En cuanto a su perfil de seguridad, es un tratamiento relativamente bien tolerado aunque se desconocen sus efectos a largo plazo.

- Su administración, una auto-inyección subcutánea cada 6 meses, podría ser más cómoda que la terapia oral con alendronato (un comprimido semanal) y en algunas fuentes se comenta que esto podría favorecer la adherencia al tratamiento. Sin embargo, comodidad no es sinónimo de adherencia y el resultado en tratamientos administrados cada tantos meses podría ser una adherencia igual o peor.

- Aún no está establecido su precio en el mercado español, por lo que está pendiente la evaluación del impacto económico que supondría.

- Es cuestionable la necesidad de denosumab en el hospital, ya que, se puede considerar más bien un tratamiento ambulatorio que hospitalario. Además, recordar que el Contrato Programa del SAS promueve la prescripción de alendronato frente al resto de alternativas terapéuticas.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital
- B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.-** El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.-** El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Prolia. International Nonproprietary Name: denosumab. Doc. Ref.: EMA/21672/2010. Procedure No. EMEA/H/C/001120.
2. Ficha técnica del producto.
3. Denosumab (Drugdex Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com>.
4. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y 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(12):1832-41.
5. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-65.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2149-57.
7. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol 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(1): 72-81.
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(1): 153-61.
9. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif Tissue Int.* 2010 Dec;87(6):469-84.
10. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother.* 2009 Sep;43(9):1445-55.
11. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2009 Oct; 41(10):721-9
12. Newly developed drugs for osteoporosis in overseas and their future roles for the therapy. Wada S, Fukawa T, Kamiya S. *Clin Calcium.* 2008 Oct;18(10):1483-92.
13. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases.. *J Clin Densitom.* 2008 Apr-Jun;11(2):325-38.

14. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy. A pathophysiologic Approach, 7th Ed. USA. 2008.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas. Barcelona: Ministerio de Ciencia e Innovación. 2009.
16. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010 Jan-Feb;17(1):25-54; quiz 55-6.
17. NHS. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 204. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010 Oct.
18. Grupo de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS. Mejora continua de calidad d la prescripción. Objetivos de selección de medicamentos. Contrato Programa y Acuerdo de Gestión 2008.
19. Cada DJ et al. Denosumab. Hosp Pharm 2010; 45(10): 785-93.
20. Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. Med Lett Drugs Ther 2010; 52(1349): 81-2.
21. Denosumab. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(8): 591-2.
22. Denosumab. LNDG APC/DTC Brief Doc 2010; (May).
23. Denosumab (Prolia). NPS RADAR 2010; (Dec): 3-9.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: xx/xx/xx

Decisión adoptada por el Comité:

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe,

declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 – Estudio FREEDOM. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	4
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia/no inferioridad.

5.2.b Tabla 2 – Estudio DECIDE CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	Se especifica que se quiere demostrar la no inferioridad en el objetivo principal, la superioridad en algunos objetivos secundarios, así como la no inferioridad en otros objetivos secundarios.
-¿El comparador es adecuado?	SI	Alendronato es actualmente la primera línea de tratamiento en estos pacientes.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	El valor delta para la no inferioridad se estableció, para cada localización anatómica, como el 50% del límite inferior del IC95% de la diferencia alendronato vs placebo encontrada en otros estudios. A simple vista, parece que ese valor delta es demasiado permisivo.
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	Las pérdidas suponen en torno al 5%.
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	SI	Y los resultados de ambos análisis son consistentes.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	La duración del estudio, 1 año, puede que sea demasiado corta ya que se recomienda evaluar la eficacia de estos tratamientos en 1-2 años tras iniciar el tratamiento para DMO en cadera y a los 2 años para el resto de localizaciones.

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3- Estudio FREEDOM CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Es placebo y existen otras alternativas terapéuticas con las que compararse.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La reducción absoluta del riesgo tanto de fractura vertebral como no-vertebral o de cadera, parece relevante clínicamente según la bibliografía consultada, aunque quizás sea menos obvio en fractura de cadera.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Incidencia de fracturas vertebrales, no-vertebrales y de cadera.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Salvo que excluyen a aquellos pacientes con osteoporosis grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	

5.2.b Tabla 3- Estudio DECIDE CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Debe serlo al demostrar no sólo la inferioridad frente a Alendronato, 1ª línea de tratamiento, sino también la superioridad
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	La densidad mineral ósea es una variable subrogada, que aunque se considera estrechamente relacionada con el riesgo de fractura, sería esta última la variable clínica de interés.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	



**HOJA DE PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE LA
[GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE HOSPITALES DE ANDALUCÍA](#)**

Nombre:

Cargo que ocupa:

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO:

INDICACIÓN/ES:

Motivo de la propuesta:

Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos*).

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: