

Denosumab y osteonecrosis mandibular en osteoporosis posmenopáusica

Amgen únicamente recomienda el uso de sus productos en las condiciones recogidas en la ficha técnica local aprobada.¹

DATOS CLÍNICOS

En todos los estudios clínicos realizados con denosumab, todos los casos potenciales de osteonecrosis mandibular (ONM) son evaluados por un comité externo de adjudicación, independiente y por procedimiento ciego.

La seguridad de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis fue evaluada en el estudio FREEDOM, un estudio de 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multinacional en 7.808 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis entre 60 y 91 años de edad. Un total de 3.876 mujeres recibieron placebo y 3.886 mujeres recibieron denosumab administrado una vez cada 6 meses como una inyección subcutánea de 60 mg. En este estudio no hubo casos de ONM adjudicados positivamente.²

En la extensión en régimen abierto y con un único grupo de tratamiento del estudio FREEDOM, 4.550 pacientes que habían finalizado el estudio original, permitiendo un seguimiento de hasta 10 años en el grupo de pacientes que había recibido denosumab ya desde el estudio original (grupo a largo plazo) y de hasta 7 años en el grupo previamente tratado con placebo (grupo de cruce). La ONM fue adjudicada en 13 pacientes: siete en el grupo a largo plazo y seis en el grupo de cruce. En cada caso de ONM, no se requirió la interrupción temporal de denosumab, sino que se dejó a criterio del investigador. Se dispone de datos sobre la evolución de la paciente en 11 de los casos, todos los cuales se resolvieron. De estos, cuatro pacientes experimentaron una resolución completa mientras continuaban en tratamiento con denosumab (tres durante tratamiento ininterrumpido, y una tras omitir una de las dosis programadas, y que experimentó resolución en los 3 meses siguientes a la reanudación del tratamiento). No se dispone de datos sobre la evolución de los dos casos restantes, dado que una de las pacientes (grupo a largo plazo) abandonó el estudio y la otra (grupo de cruce) retiró su consentimiento. Hasta el último año del estudio de extensión, la incidencia global de ONM ajustada por la exposición fue de 5,2 por 10.000 años-paciente.³ El número de casos de ONM en función de los años de exposición a denosumab para el grupo a largo plazo y de cruce se muestra en la tabla 1.⁴

Tabla 1. Casos de ONM en función de los años de exposición a denosumab.⁴

	Años de exposición a denosumab									
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Número de casos de ONM		2		1		6	2		1	1

En otro estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo (N = 7.180) que evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento durante 1 año con romosozumab en el riesgo de fracturas de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, 6.390 (89%) pacientes que completaron 12 meses en el estudio pasaron a recibir 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada 6 meses en régimen abierto, durante el

segundo año del estudio. Se adjudicó ONM positivamente en una paciente que recibió tratamiento durante 12 meses con romosozumab y una dosis de denosumab, después de una extracción dental y posterior osteomielitis mandibular.⁵

PROCEDIMIENTOS Y ACONTECIMIENTOS ORALES INVASIVOS

A las pacientes que finalizaron el tercer año de la extensión del estudio FREEDOM se les solicitó completar un cuestionario retrospectivo para describir su exposición a procedimientos y acontecimientos orales invasivos (PAO, ej. Implantes dentales, extracción dental, pérdida de dientes naturales, o descamación o pulido radicular [limpieza subgingival exhaustiva] durante los primeros 2,5 años del estudio de extensión. En la visita del tercer año de la extensión y posteriormente cada 6 meses, se les pidió a las pacientes que documentaran cualquier PAO durante los 6 meses previos a la visita. Se recogió información sobre cirugía mandibular desde el mes 30 del estudio de extensión. La participación de las pacientes en el cuestionario fue aproximadamente del 80% (3.591/4.550 pacientes). A lo largo de los 7 años del estudio de extensión, el 45,1% de estas pacientes notificaron al menos un PAO. La incidencia de las 5 categorías de PAO notificados fue similar entre los grupos de tratamiento (Tabla 2).⁴

Tabla 2. Incidencia de PAO individuales.⁴

	7 años de la extensión del FREEDOM		
	Grupo a largo plazo (N= 1.860)	Grupo de cruce (N= 1.731)	Todos (N= 3.591)
Cualquier PAO, n (%)	826 (44,4)	795 (45,9)	1.621 (45,1)
Descamación o pulido radicular	531 (28,5)	503 (29,1)	1.034 (28,8)
Extracción dental	458 (24,6)	434 (25,1)	892 (24,8)
Implante dental	112 (6,0)	100 (5,8)	212 (5,9)
Pérdida de dientes naturales	75 (4,0)	72 (4,2)	147 (4,1)
Cirugía mandibular*	17 (0,9)	16 (0,9)	33 (0,9)

N= número de pacientes que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en el estudio de extensión y respondieron al menos a un cuestionario de acontecimientos orales relacionados con el estudio de extensión; n=número de pacientes con un procedimiento o acontecimiento oral invasivo. *No se registró la cirugía mandibular realizada en los primeros 2,5 años del estudio de extensión.

En las pacientes que notificaron PAO, la incidencia de ONM en la extensión fue del 0,7% (11/1.621 pacientes). De los 12 casos de ONM con resultados del cuestionario, 10 se resolvieron con tratamiento, un caso seguía en curso al final del estudio, y el resultado del otro caso fue desconocido debido a la retirada del consentimiento.⁴

FARMACOVIGILANCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

Amgen lleva a cabo de forma continua evaluaciones de seguridad de una base de datos de farmacovigilancia poscomercialización que recoge las notificaciones de los acontecimientos adversos experimentados por pacientes que han recibido denosumab para la osteoporosis posmenopáusica. Los informes de ONM son evaluados y adjudicados por un comité independiente. A fecha de 10 de mayo de 2014, se han adjudicado 47 informes poscomercialización como compatibles con ONM, en base a una exposición al mercado estimada de 1.960.405 años-paciente en el momento de la evaluación (Tabla 3).⁶

Tabla 3. Informes poscomercialización adjudicados como compatibles con ONM*⁶

	Casos en poscomercialización (no estudios) (N = 47)
Uso previo de bisfosfonatos	38/47
Concomitancia con corticosteroides sistémicos	8/47
Acontecimientos orales invasivos [†]	21/47
Edad > 65 años	35/47
Concomitancia con quimioterapia	4/47

*Datos a 10 de mayo de 2014, que reflejan una exposición al mercado estimada de 1.960.405 años-paciente. [†]Incluye extracción dental, descamación o pulido radicular, pérdida de dientes naturales, o la aplicación de un nuevo aparato dental.

INFORMES DE CASOS

Adicionalmente, hay notificaciones en la literatura de ONM asociada con denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.⁷⁻¹⁰

La ONM sigue monitorizándose a través de programas de farmacovigilancia poscomercialización.

Bibliografía

1. Ficha técnica.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
3. Bone HG, Brandi ML, Brown JP, et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-523.
4. Watts NB, Butler PW, Binkley N, et al. Evaluation of invasive oral procedures and events in women with postmenopausal osteoporosis treated for up to 10 years with denosumab: results from the phase 3 FREEDOM open-label extension. Presentado en: *American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting*; 8-11 de septiembre de 2017; Denver (EEUU).
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* *N Engl J Med.* 2016;375:1532-1543.
6. Geller M, Wagman RB, Ho PR, et al. Early findings from Prolia® post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, anaphylaxis, and musculoskeletal pain. Póster presentado en: *American Society for Bone and Mineral Research*; 12-15 de septiembre de 2014; Houston (EEUU).
7. Mazurenko SO, Dunaevskaya NN, Tsor NV, Strigina NG. Osteonecrosis of the jaw in a patient with osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporosis Int.* 2015;26(Suppl 1):S83-S84.
8. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Xanthakou E, Kaldrymides P. Jaw osteonecrosis in a patient with postmenopausal osteoporosis on antiresorptive treatment. *Osteoporos Int.* 2014;25(Suppl2):S430. Abstract P693.
9. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:418-419.
10. Qaisi M, Hargett J, Loeb M, Brown J, Caloss R. Denosumab related osteonecrosis of the jaw with spontaneous necrosis of the soft palate: report of a life threatening case. *Case Rep Dent.* 2016;2016:5070187.