## Denosumab para osteoporosis muestra beneficios a 8 años

Un estudio de extensión con la droga antirresortiva para osteoporosis, denosumab (Proli, Amgen) que la terapia continua incrementando la masa mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fractura en mujeres por más de 8 años de acuerdo a la presentación en la American Society for Bone and Mineral Reseach (ASBMR), en la reunión anual del 2013.

Sin embargo, el autor principal de uno de los estudios, Serge Ferrari, MD, del Hospital Universitario de Ginebra, Suiza, dijo que una posible limitación de un estudio de este tipo de extensión, es que solo los personas sanos se mantienen a largo plazo. Sin embargo, él cree que los resultados siguen siendo impresionantes.

También observó que "El tratamiento a largo plazo con denosumab demostró una mayor reducción del riesgo de fractura no vertebral a través del tiempo, a pesar del hecho de que las mujeres del estudio se hicieron más viejas y no fueron excluidas por tener una fractura previa durante el juicio".

Por otra parte señaló la importancia de los resultados, dado que la Food and Drug Administration de EE.UU. no recomienda el tratamiento con la terapia con bifosfonatos por más de cinco años, debido a la falta de evidencia sobre los beneficios adicionales de la prevención de fractura más allá de ese período.

Comentaristas externos dijeron que el efecto de "cohorte sana" era una desventaja potencial de estos nuevos hallazgos, así como el hecho de que no hubo grupo de control en la fase de extensión del estudio. No obstante, se acordó que los resultados son notables.

### Cuatro años de terapia denosumab disminuye las fracturas en todos los grupos

El estudio "Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)", fue un ensayo internacional, aleatorizado, controlado con placebo de 7,868 mujeres de 60 a 90 años de edad con una puntuación T de la DMO inferior a -2,5, pero no inferior a -4,0 en la columna lumbar o cadera total que fueron asignados a denosumab, 60 mg cada seis meses o con placebo durante tres años. Al final de este, aproximadamente el 70% de los participantes originales continuó en el estudio de seguimiento, con aquellos en el grupo de placebo cruzando todos a la terapia con denosumab. La fase de extensión del ensayo está programada para continuar por siete años para una duración total de diez años.

Al presentar los resultados de siete años en la reunión ASBMR, el Dr. Ferrari describe la tasa de fracturas no vertebrales que mostraron una interesante disminución en el año cuarto año de tratamiento en el grupo a largo plazo (n = 2343) que habían recibido el tratamiento con denosumab sobre la totalidad de siete años, así como en el grupo cruzado (n = 2207), que habían recibido el placebo para los 3 primeros años antes de cruzar al tratamiento con denosumab en el año cuarto año.

Entre las que recibieron el tratamiento activo para la totalidad de siete años, la tasa de fracturas no vertebrales se redujo de 1,98 por 100 pacientes-año; en los primeros tres años a 1,43; en el cuarto año (P = 0,096); y la tasa se mantuvo en 1.45 durante el cuarto al séptimo años (P = 0,01).

En el grupo de "crossover", la tasa de fractura fue de 2,20 durante el cuarto a sexto año del estudio (así por sus primeros tres años de tratamiento con denosumab tras cruce de placebo), mostrando una disminución significativa en el siete años de tratamiento (cuatro años de tratamiento con denosumab) a 1,03 (P = 0,004).

Cuando se combinaron los grupos a largo plazo del tratamiento con el grupo placebo cruzado, encontraron una tasa de fractura combinada de 2.08 en los años 1 a 3 de la terapia de denosumab (si eso fue año 1 a 3 para el grupo activo o del cuarto al sexto año del estudio para el grupo de cruce), y la tasa de fractura combinado disminuyó a 1,27en el 4 año de tratamiento con denosumab (P = 0,002).

El doctor Ferrari señaló que estas reducciones no se habían observado en los ensayos anteriores, pero podría haber varias explicaciones.

"En primer lugar, este es el mayor estudio de observación a largo plazo después de un ensayo controlado aleatorio en la osteoporosis", dijo a Medscape Medical News.

"En segundo lugar, las diferencias en el mecanismo de acción entre el denosumab y otras drogas, en particular los bisfosfonatos, podrían ser responsables de estos resultados, como se muestra también por el continuo aumento en la DMO de cadera, con denosumab pero no con bifosfonatos."

"Así como el aumento de la DMO visto con denosumab, también hubo una reducción sostenida en la resorción ósea y una disminución en la porosidad cortical, así como ganancias en la masa ósea y el aumento de la fuerza cortical/trabecular con el tratamiento activo".

"El denosumab ha demostrado claros beneficios de la terapia prolongada".

**Resultados a ocho años muestran un aumento de la DMO y beneficio continuado**

También informaron en la reunión ASBMR en un cartel de última hora los resultados de 8 años de FREEDOM, que incluyeron 1.382 personas en el grupo a largo plazo de denosumab, que hasta ahora han recibido un total acumulado de ocho años de tratamiento, y 1.296 pacientes en el grupo que se cruzó con el placebo .

El grupo con tratamiento a largo plazo mostró aumentos de la DMO de 18,5% en la columna lumbar y un 8,2% en cadera total, en comparación con la línea de base; y el brazo cruzado mostró incremento de la DMO de 13,8 % en la columna lumbar y un 4,8% en el total de la cadera ($P < 0,05$ para ambos grupos en comparación con el FREEDOM y las líneas de base de extensión).

Cada dosis de denosumab fue seguida por una rápida reducción del telopéptido C-terminal (CTX) en el suero, atenuando hacia el final del periodo de dosificación, como es característico con el fármaco.

Las tasas de incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales eran bajos en toda la extensión. La incidencia de fracturas de cadera durante el octavo año era de 0,2 % para el grupo de denosumab a largo plazo y menos de 0,1 % para el grupo de cruce.

"El denosumab para el tratamiento de hasta ocho años se asoció con una reducción persistente de recambio óseo, los continuos aumentos en la DMO, y baja incidencia de fracturas", anotaron los autores.

**Efecto en la cohorte sana sin grupo control, pero con resultados todavía más impresionantes**

Ángela M. Cheung, MD, PhD, profesor de medicina y director del programa de la osteoporosis en la Universidad de Toronto, Ontario, dijo que las mejoras en la DMO de la cadera y la disminución de la porosidad del hueso cortical probablemente explican el riesgo de fractura reducida después de cuatro años de tratamiento con denosumab, según lo informado por el Dr. Ferrrari, pero ella insistió en que una serie de limitaciones importantes deben tenerse en cuenta.

"Una de las principales limitaciones es que no existe un grupo de control", dijo a Medscape Medical News. "Además, podemos estar viendo un efecto de -cohorte sana-, como los que están en mayor riesgo de fracturas pueden haber abandonado la extensión a largo plazo."

Ian Reid, MD, un distinguido profesor de medicina en la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda, que fue co-autor en el estudio original de tres años del FREEDOM, dijo que el efecto decohorte sana es una posible explicación de las mejoras, pero probablemente no cuentan toda la historia.

"Los resultados actuales del estudio FREEDOM son sorprendentes", dijo a Medscape Medical News. "Es posible que la disminución continua de las tasas de fractura se relacione con los pacientes más enfermos que abandonan, pero los datos presentados en la reunión no sugería eso".

"Creo que esto es poco probable que sea toda la explicación, ya que los aumentos en la densidad ósea, que acompañaron a las disminuciones en las tasas de fractura, son mucho mayores de lo que hemos visto con los bifosfonatos", explicó.

Por ejemplo, los datos a largo plazo sobre el zoledronato se extiende a nueve años, que también fueron presentados en la reunión ASBMR no mostraron mejoras progresivas similares en la densidad ósea o disminuciones en las tasas de fractura, lanzando dudas sobre el papel de una cohorte sana, observó.

"Por lo tanto, el denosumab parece ejercer efectos superiores en el largo plazo en comparación con los bifosfonatos, aunque en los estudios originales de tres años eran ampliamente comparables", dijo el Dr. Reid.

"Sin embargo, porque no hay verdadero grupo de control y el estudio ya no es ciego algunas personas se muestran escépticas de estos hallazgos."

El doctor Ferrari reveló relaciones con Amgen, Bioibérica, GlaxoSmithKline, Lilly y Novartis. Él dijo que era uno de los coautores del estudio FREEDOM de tres años y que es un investigador permanente de Amgen. El doctor Cheung tiene relaciones con Amgen, Lilly y Merck.

Este estudio fue presentado el 5 de octubre 2013, en la reunión anual de la American Society for Bone and Mineral Research, 2013.