

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

PROLIA® (DENOSUMAB): POSIBLE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES MÚLTIPLES TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Fecha de publicación: 5 de junio de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD

Referencia: MUH (FV), 9/2019

Se han notificado casos de fracturas, algunas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (denosumab).

Se recuerda que Prolia® únicamente se debe de utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar, antes de comenzar a tratar al paciente, la posible aparición de fracturas vertebrales múltiples al retirar el tratamiento.

Cuando se interrumpa el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.

Prolia® (denosumab) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas; para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con riesgo elevado de fracturas (ver [ficha técnica de Prolia](#)).

Aunque no existe una caracterización completa de este riesgo y no se ha modificado la ficha técnica del medicamento, existe preocupación por los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de fracturas vertebrales (algunas múltiples) tras la suspensión del tratamiento. Por este motivo, la AEMPS ha tratado este tema en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la participación de expertos en el tratamiento de la osteoporosis, con el objetivo de revisar la información disponible y valorar si se pueden establecer recomendaciones sobre el manejo de este posible riesgo.

Información disponible

Hasta el 26 de abril de 2019, se han notificado al SEFV 64 casos de fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (diagnosticadas después de seis meses tras la última dosis administrada). En 44 de estos 64 casos notificados las fracturas fueron múltiples, en 2 se notificó una sola fractura y en 18 de ellos se desconoce. También se han publicado series de casos en nuestro ámbito¹.

No obstante, no se pueden obtener frecuencias de los datos de notificación espontánea, ni pueden determinarse factores de riesgo para la aparición de fracturas tras la suspensión del tratamiento.

Respecto a los datos procedentes de estudios sobre fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento, fundamentalmente proceden de un subanálisis a posteriori del estudio FREEDOM², por lo que estos datos deben manejarse con precaución. En este subanálisis se observó que tras la suspensión del tratamiento con denosumab o con placebo, la tasa de fracturas vertebrales fue similar en las pacientes independientemente del producto recibido (tasa de incidencia por 100 años-paciente: denosumab 7,1 [IC95% 5,2-9,0]; placebo 8,5 [IC95% 5,5-11,5]). Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples tras la suspensión fue superior para denosumab que para placebo (4,2 [IC95% 2,8-5,7] vs 3,2 [IC95% 1,4-5,5]). Adicionalmente, los resultados indican un riesgo de fractura vertebral múltiple cuatro veces mayor (Odds Ratio 3,9 [IC95% 2,1-7,2]) en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían.

Conclusiones e incertidumbres

Los casos notificados de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo observado en el subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa, apuntan a un riesgo incrementado de éstas tras la suspensión del tratamiento. La información disponible no permite identificar los pacientes que pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de fracturas múltiples tras la retirada del medicamento.

Sería necesario llevar a cabo estudios específicos que cuantificaran el riesgo de fracturas tras la suspensión del tratamiento, en particular de fracturas múltiples, así como los posibles factores asociados.

Respecto a la mejor estrategia terapéutica tras la interrupción de denosumab, algunas guías clínicas^{3,4} recomiendan utilizar otro fármaco antiresortivo tras su suspensión, aunque se reconoce que la evidencia científica sobre sus efectos es muy limitada.

En base a lo expuesto, la AEMPS recomienda a los médicos prescriptores:

- Utilizar denosumab (Prolia®) sólo en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas.
- Antes de iniciar un tratamiento con denosumab, considerar el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples que puede ocurrir tras su suspensión, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.
- Informar a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, sobre este posible riesgo y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- Si se interrumpe el tratamiento con denosumab, seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación a la estrategia terapéutica a seguir y llevar a cabo una vigilancia estrecha del paciente.
- Además, se recuerda que denosumab puede ocasionar osteonecrosis del maxilar y que deben llevarse a cabo las [acciones preventivas recomendadas](#), informando detalladamente al paciente, para lo que se puede utilizar la [tarjeta de información para el paciente](#).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) o del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Referencias

1. Fernández E., Benavent D., Bonilla G., et al. Rebound-associated multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab: nine cases report. Ann Rheum Dis, 2018.
2. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. J Bone Miner Res 2018 ;33: 190-198.
3. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis (2018). Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
4. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (updated July 2018) <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>

D. Óscar Castro Reino
Presidente
Consejo Dentistas
C/ Alcalá 79, 23
28009 Madrid

Madrid, 13 de mayo de 2019

Estimado Óscar,

En relación con su carta del pasado día 11, en la que nos solicita información sobre algunas noticias aparecidas sobre el fármaco Denosumab relacionadas con sus posibles efectos adversos, sobre todo fracturas múltiples tras la suspensión del mismo, aunque también riesgo de cáncer, trastornos autoinmunes o infecciones, queremos transmitirles la situación actual y resaltar los siguientes aspectos:

En la Unión Europea hay dos medicamentos comercializados que contienen Denosumab:

- Prolia®, indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fracturas, en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas. Se administran 60mg cada 6 meses en inyección subcutánea.
- Xgeva®, indicado en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea y en el tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave. Este medicamento se administra a dosis superiores y a intervalos más cortos de tiempo: 120mg cada 4 semanas en inyección subcutánea.

En relación con el riesgo de cáncer, hace ya un año se identificó un incremento de riesgo de tumores en un estudio con Xgeva, informándose de ello a los profesionales sanitarios a través de una carta del laboratorio titular, a solicitud de la red de agencias de medicamentos de la Unión Europea. Este incremento de riesgo de aparición de tumores es exclusivo de Xgeva.

La AEMPS comparte la preocupación sobre el posible incremento de riesgo de fracturas tras la suspensión del tratamiento con Denosumab (efecto rebote) para el tratamiento de osteoporosis, al haber recibido a través de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia 53 casos de sospechas de reacciones adversas de fracturas vertebrales, en 34 de estos casos múltiples, tras la interrupción del tratamiento con Prolia.

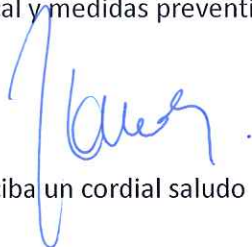
Al ser un medicamento autorizado por procedimiento europeo, se ha informado de esto a la Agencia Europea de Medicamentos, proponiendo una revisión del tema y la realización de estudios para poder caracterizar y cuantificar el posible "efecto rebote" y recomendar la mejor estrategia a los profesionales sanitarios. En paralelo, se está trabajando con un grupo de reumatólogos para realizar estudios que puedan aportar evidencia sobre este asunto. No obstante, la evaluación de este asunto es compleja ya que es necesario (y no es sencillo) distinguir las fracturas que se esperarían debido a la evolución de la osteoporosis de las ocasionadas por un efecto rebote.

Por lo tanto, este incremento de riesgo de fracturas, que pueden ser múltiples, tras la retirada (efecto rebote), está actualmente en evaluación y no hay en este momento nuevas recomendaciones específicas sobre el uso de Denosumab o la estrategia para su suspensión. La Sociedad Española de Reumatología, en su documento de recomendaciones en osteoporosis indica que, a pesar de las escasas evidencias sobre las consecuencias de la suspensión de denosumab y sobre la eficacia en estos casos de tratamiento alternativo, recomienda que cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debe contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis.

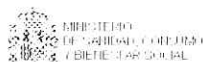
Las decisiones que se adopten, en su caso, a nivel europeo sobre este asunto, serán comunicadas por la AEMPS como es habitual. Mientras tanto se recomienda a los profesionales seguir las recomendaciones de las guías elaboradas por las sociedades científicas.

La posibilidad de aparición de infecciones viene reflejada en la ficha técnica como reacciones adversas ya identificadas.

Aprovecho para recordar que Denosumab también se puede asociar a la aparición de osteonecrosis del maxilar y se deben poner en práctica las recomendaciones sobre su prevención o minimización que se indican en la ficha técnica del medicamento, disponible en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (<https://cima.aemps.es>). Allí también podrá encontrar la nota informativa al respecto y la tarjeta de información para el paciente. Además se debe incidir en la información del paciente sobre la higiene bucal y medidas preventivas.



Reciba un cordial saludo



S 201919300000029

14/05/2019 13:30:34

El acuse de este registro se ha almacenado en el
MSCBS (<https://sede.msobs.gob.es>)

CSV: K7BRM-HVUSW-GXW2B-59T3P





D^a. María Jesús Lamas Díaz
Directora de la Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios.
Parque Empresarial Las Mercedes – Edificio 8.
Campezo, 1.
28022-Madrid

Madrid, 11 de abril de 2019

Estimada Señora Directora:

Nuevamente me dirijo a Usted, en esta ocasión, con motivo de las recientes noticias difundidas en varios medios de comunicación, sobre la advertencia realizada a través de un Informe por la Fundación del Instituto Catalán de Farmacología, en el sentido de que el medicamento *Denosumab* puede producir graves efectos adversos en el paciente.

Con este motivo, y dada la alerta social que se está creando con esta noticia, así como las numerosas consultas que estamos recibiendo en este Consejo General, teniendo en cuenta además la repercusión que tiene el uso de bisfosfonatos en pacientes durante los tratamientos odontológicos, le agradeceré que desde la AEMPS nos informen a la mayor brevedad sobre esta cuestión.

Con gracias anticipadas, le saluda cordialmente,

Óscar Castro Reino
Presidente

