

Hemos leído con detenimiento el artículo titulado “Denosumab en fracturas osteoporóticas. Lectura crítica del ensayo FREEDOM” firmado por el Dr. Juan Erviti López (en adelante, “el Autor”) publicado en el número de marzo-abril de 2012 del *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT)* (en adelante “Artículo de referencia”) en la que se cuestionan varios aspectos del diseño y de los resultados del estudio de registro FREEDOM realizado con denosumab en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en el que se concluye: que *“debido al alto riesgo de sesgo del ensayo FREEDOM, sus conclusiones deben ser tomadas con mucha cautela. Además, las graves irregularidades detectadas en las inspecciones al ensayo hacen desconfiar de la veracidad de los datos”*. Cabe destacar que este estudio fue diseñado de acuerdo con las recomendaciones de las principales agencias reguladoras, entre ellas la FDA y la EMA y fue autorizado por la Agencia Española del Medicamento y por los distintos Comités Éticos de Investigación Clínica en los centros donde se desarrolló. Los datos del estudio formaron parte del dossier de registro que la compañía investigadora, Amgen, presentó a las agencias reguladoras junto con otros 7 estudios adicionales para la indicación de denosumab en osteoporosis posmenopáusica¹, y que con fecha 1 de junio de 2010 con la marca comercial Prolia® obtuvo la aprobación por parte de la FDA y con fecha 26 de mayo de 2010 por parte de la EMA siendo aprobado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios con fecha 1 de octubre de 2011 así como en otros muchos países de todo el mundo^{2,3}.

En el Artículo de referencia hay algunos errores e imprecisiones importantes que nos gustaría comentar.

El Autor menciona que *no existen datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bisfosfonatos*, es importante considerar que las guías de la EMA sobre la evaluación de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis primaria, elaboradas por el Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (o CHMP, del inglés European Committee for Medicinal Products for Human Use) establecen que el comparador debe ser placebo siempre que sea posible (“In principle, placebo-controlled trials should be performed whenever possible”)⁴.

No obstante, para poder disponer de datos comparativos Amgen realizó dos estudios para comparar el efecto de denosumab sobre la densidad mineral ósea (DMO) respecto a alendronato, En ambos estudios se observó que denosumab logró incrementos en la densidad mineral ósea de manera rápida y progresiva, siendo estos incrementos superiores con significación estadística a los observados con alendronato, tanto en pacientes no tratadas previamente, estudio DECIDE⁵, como en las que ya

habían sido tratadas con alendronato, estudio STAND independientemente del tiempo previo de tratamiento⁶.

Otro aspecto mencionado en el artículo es *la definición de la variable principal donde el autor afirma que la relevancia clínica de las fracturas morfométricas es cuestionable por lo que la variable principal del estudio debería ser la incidencia de fractura de cadera*. Como se ha mencionado anteriormente este estudio se ha diseñado de acuerdo con las guías de evaluación de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis del CHMP en la que se menciona que “The applicant will be requested to demonstrate the effect of the investigated medicinal product on both spinal and non-spinal fractures. For non-spinal fractures, either femoral (hip) or major non-vertebral (pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip) fractures should be assessed”⁴. En este sentido la variable principal del estudio FREEDOM fue evaluar las nuevas fracturas vertebrales y como secundarias las fracturas no vertebrales y de cadera⁷ y, tal y como resume la propia Agencia Regulatoria (FDA) “la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales a los 36 meses (variable principal de eficacia del estudio) del 68% (RR: 0,32; CI 95%: 0,26-041; p< 0,0001) es clínicamente relevante”⁸.

Asimismo, se menciona *que se desconocen los criterios que se establecieron para valorar las fracturas vertebrales*. En el protocolo del estudio facilitado a los investigadores que participaron en el mismo se detallaba, en el apartado de valoración y discriminación de las radiografías laterales de columna lo siguiente: “Para la valoración y la discriminación de una fractura vertebral prevalente a cargo del radiólogo designado por el centro, se define una fractura vertebral grave si existe una reducción mayor del 40% de altura (anterior, media o posterior), y una fractura vertebral moderada si la reducción se encuentra entre el 25 y el 40% de la altura”⁹.

En relación a la frase “*Los criterios de exclusión del protocolo publicado por el laboratorio no coinciden con los descritos en la publicación del estudio*” indicar que en el resumen del protocolo publicado en la página web clinicaltrials.gov únicamente se detallan los dos criterios de exclusión más importantes (es la práctica habitual de esta página)¹⁰ y en la publicación firmada por Cummings et al en el New England Journal of Medicine aparecen todos los criterios de exclusión y que también estaban detallados en el protocolo facilitado al investigador⁷.

Por otro lado, y en relación al *criterio de exclusión de aquellas mujeres que habían tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años, se menciona en el Artículo que “no hay ningún dato para recomendar el tratamiento con denosumab en estas*

mujeres". En este sentido cabe tener en cuenta que esta población se excluyó para evitar interferencias en la evaluación de la reducción del riesgo de fractura dada la potencial acumulación de los bisfosfonatos a largo plazo¹¹. Se han comunicado datos de pacientes previamente tratadas con alendronato (entre 6 meses y 11 años) que pasan a tratarse con denosumab provenientes del estudio STAND, observándose que el patrón en la reducción de los marcadores de remodelado óseo y la ganancia de DMO en todas las localizaciones medidas observado con denosumab fue similar, independientemente del tiempo de tratamiento previo con alendronato. Asimismo, la incidencia y tipo de acontecimientos adversos fueron similares a los notificados en el estudio global^{5,12}.

El Autor también cuestiona *el período de blanqueo de 12 meses para poder incluir en el estudio FREEDOM las mujeres que habían recibido bisfosfonatos durante menos de 3 años*. Este aspecto fue contestado por el primer autor del estudio FREEDOM, Cummings, quién en respuesta a una carta al editor indicó que la proporción de pacientes que habían recibido bisfosfonatos fue pequeña y similar entre los grupos (13,2% en el grupo placebo frente a 12,0% en el grupo denosumab (p=0,10)), por lo que no era probable que impactasen en los resultados del estudio¹³.

En el apartado de eficacia se comenta que *no se ofrece información alguna sobre los tratamientos farmacológicos ni sobre las patologías concomitantes o el estado de salud de las pacientes del estudio, por lo que no se puede saber si los grupos en estudio estaban bien equilibrados*. Sobre este tema indicar que tanto la publicación del estudio FREEDOM firmado por Cummings en el New England Journal of Medicine⁷ como en publicaciones posteriores de subanálisis del mismo ensayo clínico se establecen que las características basales fueron similares en ambos grupos del estudio y que la distribución de pacientes por factores de riesgo estaban equilibradas entre grupos^{14,15}.

En relación a los *resultados de incidencia de fracturas año a año solicitados por la FDA y que, según el Autor del Artículo, fluctúan inexplicablemente cuando sería esperable que permanecieran estables o disminuyeran en el grupo denosumab*, debe tenerse en cuenta que, dada la baja incidencia absoluta del tipo de eventos analizados (inferior al 5%), pequeñas variaciones en el número de eventos resultan en grandes diferencias relativas en el porcentaje de los mismos. Observando las tablas 3 y 4, la oscilación no tiene lugar únicamente en el grupo denosumab, sino también en el grupo placebo: rango entre 0,48%-1,38% para denosumab y entre 1,25%-3,97% para placebo en el caso de nuevas fracturas vertebrales y entre 0,12%-0,34% y 0,26%-0,51%, respectivamente, en el caso de fracturas de cadera.

El análisis mediante el hazard ratio, que según el Autor magnifica las diferencias respecto a la comparación de las incidencias absolutas, estaba preespecificado en el protocolo y resulta un análisis completamente justificado y recomendado a nivel estadístico en el caso de eventos en los cuales se dispone de información del tiempo hasta su ocurrencia^{16,17,18}. El hazard ratio es una medida de riesgo relativo en circunstancias en las que interesa no sólo el número total de eventos, sino también el tiempo hasta su aparición^{16,17,18}. El evento de interés puede ser la muerte o puede ser un evento no fatal como la fractura de cadera, pero en cualquier caso, un hazard ratio inferior a 1 indica una reducción constante en el tiempo (equivale a un riesgo relativo instantáneo) en el riesgo de padecer el evento con respecto al grupo control^{16,17,18}. Como se puede observar en la figura 1 del artículo de Cummings et al, denosumab presentó una incidencia de fracturas de cadera inferior a placebo a lo largo de todo el seguimiento, puesto que la curva permanece por debajo en todo momento y las diferencias van aumentando a medida que avanza el seguimiento, siendo las diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,60 (0,37 a 0,97), p=0,04)⁷.

Asimismo se menciona que *“otro dato que sorprende es que en la publicación, cuando se ofrecen datos de incidencia de fracturas de cadera y “no vertebrales” el total de pacientes analizados no coinciden. Al final del estudio, en el análisis de fracturas “no vertebrales” hay casi 400 pacientes menos que en el análisis de la incidencia de fracturas de cadera”*. En la parte inferior de las curvas de Kaplan-Meier publicadas en el New England Journal of Medicine⁷ a las que el Autor hace referencia se recoge, como es habitual, el número de pacientes con riesgo de sufrir el evento en estudio, en este caso “fractura”, es decir aquellas pacientes que en el momento de la evaluación no han presentado fractura no-vertebral o de cadera. La diferencia en el número de pacientes en riesgo de sufrir una fractura no-vertebral o una fractura de cadera a lo largo del estudio es debida a la diferente incidencia observada para cada tipo de fractura.

Por otro lado se recoge que *“no se da ninguna información sobre las pérdidas y abandonos en los distintos grupos en el estudio lo que es una información mínima necesaria que debe publicarse”*, en este sentido los resultados se han publicado en una revista de reconocido prestigio de acuerdo con sus estrictas normativas de publicación y como muy bien indica el Autor esta información está disponible en el EPAR de acceso público en la web de la EMA. Los porcentajes de pacientes que discontinuaron prematuramente el estudio (16,1% grupo denosumab; 17,9% grupo placebo), y de pacientes que completaron el estudio pero abandonaron

prematuramente la medicación (5,6% grupo denosumab; 8,3% grupo placebo) fueron similares entre los dos brazos del estudio¹.

Otro aspecto mencionado es que *la definición de fractura no vertebral no se especifica claramente*. Cabe indicar que en la publicación firmada por Cummings et al se establece que se consideraron todas las fracturas no vertebrales a excepción de las del cráneo, la cara, la mandíbula, los metacarpos y los dedos de las manos o de los pies, ya que no están relacionadas con la disminución de la densidad mineral ósea. También se excluyeron las fracturas patológicas y las asociadas a traumatismos graves (definidos como una caída desde una altura superior a la de un taburete, silla o primer peldaño de una escalera o los traumatismos graves que no fueran una caída)⁷.

En relación a los resultados de seguridad se *indica que los datos publicados no concuerdan con la información del medicamento disponible en las agencias reguladoras*, cabe tener en cuenta que, como es lógico, en la publicación del estudio FREEDOM se publican los resultados propios del estudio⁷ mientras que, en la ficha técnica de Prolia® aprobada por la EMA se recogen, de acuerdo con sus directrices, el perfil de seguridad global del fármaco teniendo en cuenta la totalidad de estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico así como la información de seguridad observada poscomercialización del producto que se va actualizando permanentemente¹⁹.

Otro motivo de preocupación del Autor es que *la evaluación de los resultados de seguridad se realizó de forma no ciega*, cabe destacar que de acuerdo con el protocolo del estudio se estableció un comité externo de monitorización de datos formado por expertos en enfermedades óseas y otras áreas de relevancia del estudio con la finalidad de valorar, cada 6 meses, la idoneidad de continuar o no el estudio⁹. Esta práctica es habitual en investigación clínica con medicamentos, estaba recogida en el protocolo, y además avala que se mantengan los criterios éticos en la investigación clínica para evitar exponer a sujetos del estudio a riesgos innecesarios. Es imprescindible romper el ciego para poder tomar la decisión de continuar o interrumpir el estudio.

Por último, se menciona que *“graves irregularidades detectadas en las inspecciones al ensayo hace desconfiar de la veracidad de los datos publicados”*. En la publicación firmada por Cummings et al se especifica que se excluyeron de todos los análisis a 60 pacientes (31 del grupo denosumab y 29 del grupo placebo) del total de 7.868 pacientes incluidas y que se interrumpió la participación de un centro en el estudio por cuestiones relacionadas con los procedimientos del estudio y de la fiabilidad de los

datos⁷. Asimismo en el documento disponible en la EMA se menciona este hecho así como que se realizó una inspección de la CRO (Contract Research Organization) responsable de la evaluación de las fracturas por rayos X. Tras realizar un análisis de sensibilidad se concluyó que estos cambios no influenciaban de manera significativa los resultados del objetivo principal y de los secundarios del estudio¹.

Agradecemos al Dr. Erviti su interés y esfuerzo en revisar la evaluación de la eficacia y seguridad de denosumab. Las agencias reguladoras tienen en cuenta todo el desarrollo clínico del fármaco para emitir sus informes y son públicos los resúmenes de las discusiones para evaluar la calidad, eficacia y seguridad de los nuevos fármacos. En muchas de las discusiones mantenidas con las agencias reguladoras se trataron muchos de los temas por usted mencionados por ser relevantes y las conclusiones fueron apoyar la relación beneficio-riesgo de denosumab y por supuesto su eficacia en la reducción de fracturas²⁰.

El estudio FREEDOM realizado con denosumab en mujeres con osteoporosis posmenopáusica se ha diseñado y ejecutado teniendo en cuenta todos los parámetros de transparencia y control regulatorio y ha sido publicado en una revista de gran prestigio, como es el *New England Journal of Medicine*.

Además, las conclusiones del Dr. Erviti contrastan con revisiones independientes de la eficacia y seguridad de Prolia®, denosumab, que de forma específica o genérica consideraron los datos del estudio FREEDOM, como por ejemplo, la **recomendación del NICE**²¹ sobre el uso de Prolia® por el National Health System inglés, la ficha de nuevos principios activos de **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**²² del Ministerio de Sanidad Español, la revisión de denosumab en la revista **Panorama Actual del Medicamento**²³ del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, la **revisión en la revista de la Sociedad Española de Farmacología**²⁴ (Actualidad en Farmacología y Terapéutica) por citar algunas que son tenidas en cuenta por los distintos tipos de Centros de Información de Medicamentos Españoles.

Esperamos haber aportado información y haber clarificado los puntos cuestionados en el Artículo de referencia y nos ponemos a su disposición en caso de que requiriera información adicional.

Por último, agradecemos a la institución a la que usted representa, el Servicio Navarro de Salud, la publicación íntegra de nuestra réplica a la revisión que usted firma sobre el ensayo clínico FREEDOM.

Firmado:

Dr. Jose Motellón, *Director Médico*. Amgen, S.A.

Concha Serrano, *Directora Asuntos Corporativos*. Amgen, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

¹ European Medicines Agency. Prolia[®] European Public Assessment Report (EPAR), fechado 23 junio de 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

² Amgen. FDA Approves Amgen's Prolia(TM) (Denosumab) for Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk for Fracture. [nota de prensa del 1 de junio de 2010]. Disponible en: http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2010&releaseID=1433162. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

³ Amgen. Prolia[®] (Denosumab) Granted Marketing Authorization in the European Union. [nota de prensa del 28 de mayo de 2010]. Disponible en: http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2010&releaseID=1432232. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Doc. Ref. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. 2006 Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf . Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

⁵ Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.

⁶ Kendler D, Roux C, Laurent Benhamou C, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.

⁷ 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.

⁸U.S. Food and Drug Administration: Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (August 13, 2009). Denosumab (Proposed trade name: PROLIA). Amgen, Inc: Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM176605.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=denosumabstatistical&utm_content=3. Fecha de acceso 12 de junio de 2012.

⁹ Amgen. FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months). Protocolo del estudio [versión final 25 de octubre de 2006]. Código del estudio: Denosumab 20030216. IND 9837.

¹⁰ ClinicalTrials.Gov. A Study to Evaluate Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089791?term=denosumab&rank=8>. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

¹¹ Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677-692.

¹² Bone HG, Kendler DL, Bolognese MA, et al. Transitioning to Denosumab Further Improves BMD in Postmenopausal Women Who Received 5 or More Years of Continuous Alendronate Therapy. *Endocr Rev* 2011;32:S60-2. Abstract y comunicación oral.

¹³ Cummings SR. Denosumab, Osteoporosis, and Prevention of Fractures [cartas al Editor]. *N Engl J Med* 2009; 361:2188-2191. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0809493#t=letters>. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.

¹⁴ Silverman S, Viswanathan HN, Yang Y-C, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos Int* 2012;23:1361-1369.

¹⁵ McClung MR, Boonen S, Törring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012;27:211-218.

-
- ¹⁶ Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival análisis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer* 2003; 89:232–238
- ¹⁷ Scott I. Interpreting risks and ratios in therapy trials. *Aust Prescr* 2008;31:12-6
- ¹⁸ Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2787–2792
- ¹⁹ Ficha técnica Prolia[®] (denosumab). Laboratorios Amgen SA.
- ²⁰ U.S. Food and Drug Administration, June 1, 2010. NDA 125320. Prolia (denosumab) Injections. Statistical Review(s). CDER, FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125320s000StatR.pdf. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.
- ²¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 204. October, 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf> Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.
- ²² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Anesapina, Denosumab. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, Nº 4/2011. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PAcompletoVol35n4.pdf Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.
- ²³ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Comercializados. Denosumab (Prolia[®]), en osteoporosis postmenopáusica y en osteopenia en cáncer de próstata avanzado. *Panorama actual del medicamento*. 2011;35(347):815-823
- ²⁴ Redondo S, Medina-Moreno U, Navarro-Dorado J et al. Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica. *Actualidad en Farmacología y terapéutica*. 2012;10(1):17-27.