XGEVA®

Denosumab

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 mL de solución (70 mg/mL).

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea.

Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, y que puede contener cantidades en trazas de partículas proteínicas translúcidas a blancas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

Eventos óseos relacionados

XGEVA está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor de células gigantes del hueso

XGEVA está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros (*véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios clínicos*).

Hipercalcemia de la malignidad

XGEVA está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso (*véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios clínicos*).

Dosis y administración

Dosis

Inyección Subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Poblaciones

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de *XGEVA* en pacientes pediátricos que no sean esqueléticamente maduros (de 12 a 17 años de edad) con tumor de células gigantes del hueso (TCGH).

No se recomienda utilizar *XGEVA* en pacientes pediátricos que no sean esqueléticamente maduros (de 12 a 17 años de edad) con TCGH. En el ámbito poscomercialización, se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa tras la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron denosumab para el tratamiento de TCGH o indicaciones no aprobadas (*véase Advertencias y precauciones: Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento*).

XGEVA se estudió en un ensayo abierto de fase 2 que incluyó un subgrupo pediátrico de 28 pacientes (de 12 a 17 años) con TCGH, que habían alcanzado la madurez esquelética definida por al menos 1 hueso largo maduro (p. ej. placa epifisaria cerrada del húmero) y un peso corporal mayor o igual que 45 kg (*véase Características clínicas: Indicaciones y Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios clínicos*).

Primates adolescentes expuestos a denosumab con dosis entre 2,8 y 15 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) la exposición clínica basada en términos de ABC, presentaron placas epifisarias anormales. En monos cynomolgus neonatos expuestos *in útero* a denosumab en dosis de 50 mg/kg, se observó aumento de la mortalidad posnatal; placa epifisaria anormal que conllevó a reducción de la fuerza ósea, reducción de la hematopoyesis y desalineamiento dental; ausencia de nodos linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre los huesos retornaron a la normalidad; no se observaron eventos adversos sobre la erupción de los dientes y, en un animal en recuperación, se encontró mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos. En ratas neonatas, la inhibición del ligando de *RANK* (diana de la terapia con denosumab) se asoció con la inhibición del crecimiento óseo, alteración de las placas epifisarias e inhibición de la erupción de los dientes y estos cambios fueron parcialmente reversibles, una vez se interrumpía la inhibición del *RANKL*. Por tanto, el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento de los huesos en los niños con placas epifisarias abiertas y puede inhibir la erupción de los dientes (*véase Propiedades farmacológicas: Datos preclínicos de seguridad, Farmacología en animales)*.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación (*véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Poblaciones de pacientes especiales*).

Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben *XGEVA* (*véase Propiedades Farmacológicas: Farmacocinética, Poblaciones de pacientes especiales*).

En estudios clínicos de pacientes con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal severa [depuración de creatinina < 30 mL/min] o sometidos a diálisis) hubo un incremento en el riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y en ausencia de suplementación con calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal severa o que reciban diálisis (*véase Características Clínicas: Advertencias y precauciones: Hipocalcemia*).

Insuficiencia hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de *XGEVA* en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los componentes de *XGEVA*.

Hipocalcemia severa no tratada.

Embarazo y lactancia.

Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

Advertencias y precauciones

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban *XGEVA*.

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con *XGEVA* o ácido zoledrónico, se reportaron con mayor frecuencia casos de hipocalcemia en el grupo tratado con *XGEVA* (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron *XGEVA* en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con *XGEVA*. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con *XGEVA*. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis (*véase Características clínicas: Poblaciones, Insuficiencia renal*).

En la poscomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa (*véase Características clínicas: Reacciones adversas*). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

Infecciones de la piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONM, por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con *XGEVA* y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico (*véase Características Clínicas: Reacciones adversas*). En estudios clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONM en pacientes recibiendo *XGEVA.*

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con *XGEVA*, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con *XGEVA*, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONM. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con *XGEVA*.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio-riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONM mientras se encuentren bajo tratamiento con *XGEVA* deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con *XGEVA*, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual beneficio-riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con *XGEVA*. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con *XGEVA*, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento

En pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con *XGEVA*, después de semanas a meses de la interrupción del tratamiento se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requirió hospitalización y con complicaciones por lesión renal aguda. Tras la interrupción del tratamiento, se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico como está indicado clínicamente y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D en los pacientes. Tratar la hipercalcemia de manera clínicamente apropiada (*véase Poblaciones: Pacientes pediátricos y Características Clínicas: Reacciones adversas*).

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las fracturas vertebrales múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con *XGEVA,* particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con *XGEVA* sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con *XGEVA* es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en *PROLIA*® (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con *XGEVA* no deben recibir *PROLIA*.

Interacciones

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con *XGEVA*.

En estudios clínicos, *XGEVA* ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que recibieron previamente bisfosfonatos (*véase Propiedades farmacológicas: Estudios clínicos*). Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bisfosfonatos intravenosos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. El uso de *XGEVA* está contraindicado en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con *XGEVA*.

A niveles de exposición de ABC de hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras (*véase Propiedades farmacológicas: Datos preclínicos de seguridad*).

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de ABC hasta 12 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y posnatales; crecimiento óseo anormal que da como resultado una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos, y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones modificados genéticamente (genes inactivados) sugieren que la ausencia del *RANKL* podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche humana. Como denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en infantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben tratamiento con denosumab.

Reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos y en el ámbito poscomercialización con *XGEVA*.

Muy frecuente	≥ 1 en 10
Frecuente	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No frecuente	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Raro	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy raro	< 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según MedDRA	**Categoría de frecuencia**	**Efecto adverso**
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento[a]
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Hipocalcemia[a,b] Hipofosfatemia Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso[b] Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento[b]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Dolor musculoesquelético[a] Osteonecrosis mandibular (ONM)[a,b] Fractura femoral atípica (FFA)[b] Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento[b]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente No frecuente	Alopecia Erupción liquenoide medicamentosa[a]

[a] *Véase Características clínicas: Reacciones adversas: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.*
[b] *Véase Características clínicas: Advertencias y precauciones.*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de hipersensibilidad medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad medicamentosa fueron raramente reportados en sujetos tratados con *XGEVA*. En el ámbito poscomercialización, se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En el ámbito poscomercialización, se han reportado casos graves (incluyendo casos fatales), de hipocalcemia severa sintomática.

Dolor musculoesquelético

En el ámbito poscomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

En tres estudios clínicos fase 3 con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas que afectaban el hueso, se confirmó ONM en el 1,8% de los pacientes del grupo con *XGEVA* (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y el 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con *XGEVA* (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2 [*véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios clínicos*]). La incidencia ajustada por pacientes-año de ONM confirmada fue de 1,1 cada 100 pacientes-año durante el primer año de tratamiento, 3,7 en el segundo año y 4,6 posteriormente. La mediana de tiempo hasta la aparición de ONM fue de 20,6 meses (rango: de 4 a 53).

En un ensayo clínico fase 3 doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, se confirmó ONM en el 4,1% de los pacientes del grupo de *XGEVA* (mediana de exposición de 15,8 meses; rango de 1 a 49,8) y el 2,8% de los pacientes del grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de *XGEVA* (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por pacientes-año de ONM confirmada fue del 2,0 cada 100 pacientes-año durante el primer año de tratamiento, del 5,0 en el segundo año y del 4,5 en adelante. La mediana de tiempo hasta la aparición de ONM fue 18,7 meses (rango: 1 a 44).

En un estudio clínico fase 3 controlado con placebo con una fase de tratamiento de extensión para evaluar *XGEVA* en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para los cuales no está indicado *XGEVA*), con mayor exposición al tratamiento de hasta 7 años, la incidencia de ONM confirmada ajustada en función de pacientes-año fue de 1,1 cada 100 pacientes-año durante el primer año de tratamiento, 3,0 en el segundo año, y 7,1 de ahí en adelante.

En un estudio clínico de etiqueta abierta fase 2 en pacientes con tumor de células gigantes del hueso, se confirmó ONM en el 6,8% de los pacientes (mediana de 34 dosis; rango: 4 a 116). Al finalizar el estudio, la mediana de tiempo en el estudio, incluida la fase de seguimiento de seguridad, fue de 60,9 meses (rango: 0 a 112,6). La incidencia de ONM confirmada ajustada por pacientes-año fue de 1,5 cada 100 pacientes-año en general (0,2 cada 100 pacientes-año durante el

primer año de tratamiento, 1,5 en el segundo año, 1,8 en el tercer año, 2,1 en el cuarto año, 1,4 en el quinto año y 2,2 a partir de entonces). La mediana de tiempo hasta la aparición de ONM fue de 41 meses (rango: 11 a 96).

Fractura femoral atípica

En el programa de desarrollo clínico, la fractura femoral atípica se ha notificado de manera no frecuente en pacientes tratados con *XGEVA* 120 mg y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. Han ocurrido eventos durante el tratamiento y hasta 9 meses después de su interrupción.

Erupciones liquenoides medicamentosas
En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p. ej., reacciones similares al liquen plano).

Sobredosis

No se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos en humanos en relación con la sobredosificación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que está dirigido y se fija con gran afinidad y especificidad al *RANKL*, evitando así la activación de su único receptor, el *RANK*, encontrado en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de *RANK* existe como una proteína transmembrana o soluble. El ligando de *RANK* es esencial en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El incremento en la actividad de los osteoclastos, estimulada por el ligando de *RANK*, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad metastásica y en mieloma múltiple. La prevención de la interacción entre *RANK* y ligando de *RANK*, ocasiona una reducción en el número y función de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea, la liberación del calcio del hueso y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

Los tumores de células gigantes del hueso (TCGH) se caracterizan por células estromales que expresan el ligando *RANK* y células gigantes similares a los osteoclastos que expresan *RANK*. En pacientes con TCGH, el denosumab se une al ligando *RANK*, lo cual reduce significativamente o elimina las células gigantes similares a los osteoclastos. En consecuencia, la osteólisis se reduce y el estroma del tumor proliferativo se remplaza con nuevo hueso no proliferativo, diferenciado y densamente uniforme.

Farmacodinamia

En un estudio en fase 2 realizado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente terapia con bisfosfonatos IV, las dosis SC de 120 mg de *XGEVA* cada 4 semanas (*Q4W*) ocasionaron una rápida reducción en los marcadores de resorción ósea (*uNTx*/creatinina y *CTx* en suero), con una reducción mediana de 82% en *uNTx/Cr* en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones

medianas de *uNTx/Cr* de 74% a 82% de las semanas 2 a 25 de una dosificación continua de 120 mg *Q4W*. En estudios en fase 3 de pacientes con cáncer avanzado, se observaron reducciones medianas de aproximadamente 80% en la relación *uNTx/Cr* respecto a la línea basal después de 3 meses de tratamiento entre 2.075 pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple u otros tumores sólidos) tratados con *XGEVA*.

De manera similar, en pacientes con cáncer avanzado y metástasis óseas (incluidos sujetos con mieloma múltiple y osteopatías) que estaban recibiendo terapia con bisfosfonatos IV, y que aún mostraban niveles de uNTx/Cr > 50 nM/mM, la dosificación SC múltiple de *XGEVA*, administrado ya sea cada *Q4W* o cada 12 semanas, ocasionó una reducción aproximada de 80% en la relación de uNTx/Cr respecto a la línea basal después de 3 y 6 meses de tratamiento. En general, 97% de los pacientes en los grupos de tratamiento con *XGEVA* tuvieron cuando menos 1 valor de *uNTx/Cr* < 50 nM/mM hasta la semana 25 del estudio.

En un estudio de fase 3 realizado en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron dosis SC de *XGEVA* 120 mg *Q4W*, se observaron medianas de las reducciones de *uNTx/Cr* de aproximadamente 75% en la semana 5. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, cuyas medianas fueron de 74% a 79% para *uNTx/Cr* desde las semanas 9 a 49 de la dosificación continua de 120 mg *Q4W*.

En un estudio fase 2 de pacientes con TCGH que recibieron dosis vía SC de *XGEVA* 120 mg *Q4W* con dosis de carga los días 8 y 15, se observaron medianas de las reducciones en *uNTx/Cr* y *sCTx* de aproximadamente 80% en la semana 9. Las reducciones en los marcadores de recambio óseo se mantuvieron, con mediana de reducciones del 77% al 87% para *uNTx/Cr* y del 78% al 83% para sCTx entre las semanas 5 y 25 de administración continua de dosis de 120 mg *Q4W*.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para *XGEVA* en pacientes con cáncer avanzado o en pacientes con tumor de células gigantes del hueso. Utilizando un inmunoensayo sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab arrojaron resultados positivos respecto a anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteraciones en las respuestas farmacocinética, farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.

Farmacocinética

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62% y denosumab mostró un perfil farmacocinético no lineal con dosis superiores a un amplio rango de dosificación, pero con incrementos aproximadamente proporcionales a las dosis en los niveles de exposición a dosis de 60 mg (o 1 mg/kg) y superiores. En pacientes con cáncer avanzado que recibieron dosis múltiples de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximada de 2 veces en las concentraciones séricas de denosumab, y el estado estacionario se alcanzó a los 6 meses, lo cual es consistente con el perfil farmacocinético independiente del tiempo. En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, la mediana de los niveles mínimos osciló en menos del 8% entre el mes 6 y 12. En pacientes con *GCTB* que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis carga los días 8 y 15, los niveles de estado estable se alcanzaron dentro del primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, la mediana de los niveles mínimos varió en menos del 9%. En el estado estable, la concentración media mínima en el suero fue de 20,6 mcg/mL (rango: 0,456 mcg/mL a 56,9 mcg/mL). En sujetos que suspendieron la dosificación de 120 mg cada 4 semanas, la vida media promedio fue de 28 días (rango: 14 a 55 días).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencia notable en la farmacocinética con relación a la edad (18 a 87 años), raza, peso corporal (36 kg a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple y TCGH. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab fueron similares en hombres y en mujeres, así como en pacientes en transición de una terapia con bisfosfonatos IV.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores)

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes cuyas edades variaron de los 18 a los 87 años, no se encontró que la edad fuera un factor significativo que afectara la farmacocinética de denosumab.

Población pediátrica

En pacientes adolescentes esqueléticamente maduros (de 12 a 17 años de edad; N = 10) con tumor de células gigantes del hueso, que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga en los días 8 y 15, la farmacocinética del denosumab fue similar a la observada en sujetos adultos con TCGH (N = 15).

Raza

La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la raza en pacientes tratados con denosumab.

Insuficiencia renal

En los estudios realizados con denosumab (60 mg, N = 55 y 120 mg, N = 32) incluyendo pacientes sin cáncer avanzado pero con grados variables de función renal y pacientes sometidos a diálisis, el grado de insuficiencia renal no produjo efecto alguno en la farmacocinética y la farmacodinamia de denosumab; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de denosumab.

Estudios clínicos

Prevención de eventos óseos relacionados en adultos con neoplasias avanzadas involucrando hueso

XGEVA se evaluó en tres estudios aleatorizados, doble ciego, con controles activos, en los que *XGEVA* o 4 mg de ácido zoledrónico cada 4 semanas se compararon en pacientes con neoplasias malignas y lesiones óseas. En cada estudio, los criterios de desenlaces primarios y secundarios evaluaron la ocurrencia de uno o más eventos óseos relacionados (*SREs*, por sus siglas en inglés) definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia para cirugía ósea o compresión de la médula espinal. En los estudios realizados para demostrar la superioridad de *XGEVA* con respecto al ácido zoledrónico, se ofreció a los pacientes en tratamiento con *XGEVA*, continuar en una fase de extensión del tratamiento por un período preespecificado de 2 años. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 1.

Tratamiento de metástasis ósea en pacientes con cáncer de mama avanzado

En el Estudio 1, en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea, *XGEVA* redujo significativamente el riesgo de desarrollar un *SRE* en 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (*Hazard Ratio* (*HR*) e IC 95%: 0,82 [0,71; 0,95] $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p = 0,0101$ para superioridad). La mediana del tiempo hasta el primer *SRE* fue 26,4 meses para ácido zoledrónico y no se alcanzó para el grupo con *XGEVA*.

En un análisis de múltiples eventos, *XGEVA* también redujo significativamente el riesgo de desarrollar un primer y posteriores *SREs* en 23%, en comparación con el ácido zoledrónico (*Risk Ratio* (*RR*) e IC 95%: 0,77 [0,66; 0,89] $p = 0,0012$ para superioridad).

XGEVA redujo el riesgo de desarrollar un primer *SRE* o hipercalcemia en 18% en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,82 [0,70; 0,95] $p = 0,0074$ para superioridad). *XGEVA* también redujo el riesgo del tiempo hasta la primera radiación para hueso en 26% (*HR* e IC 95%: 0,74 [0,59; 0,94]; $p = 0,0121$ para superioridad).

XGEVA redujo la proporción de pacientes con un *SRE* en 16% (30,7% de los pacientes en el grupo de *XGEVA* versus 36,5% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico). La incidencia anual media de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue 0,45 por año en el grupo de *XGEVA* y 0,58 por año en el grupo de ácido zoledrónico.

Los análisis de dolor incluyeron la evaluación de cambios desde la línea de base en el puntaje de peor dolor con el cuestionario *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF); evaluaciones del tiempo hasta el empeoramiento del dolor, dolor moderado o severo, o mejora del dolor y las proporciones de pacientes que cumplían estos criterios. Los porcentajes de peor dolor medios fueron similares entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y con ácido zoledrónico. La mediana del tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor y tiempo hasta un aumento ≥ 2 puntos desde la línea de base) fue mayor en el grupo de *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (88 vs. 64 días y 259 vs. 226 días, respectivamente). En un análisis *ad-hoc* por subgrupos de los pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea de base, el tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor) fue también retrasado en el grupo de *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento de ácido zoledrónico (295 vs. 176 días). El tiempo hasta el mejoramiento del dolor (es decir, ≥ 2 puntos de disminución desde la línea de base en el puntaje de peor dolor en el cuestionario *BPI-SF*) fue similar para *XGEVA* y ácido zoledrónico.

La supervivencia global y la progresión global de la enfermedad fue similar entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico (el HR y el IC 95% para la supervivencia global fue 0,95 [0,81; 1,11] y para progresión global de la enfermedad fue 1,00 [0,89; 1,11]).

Tratamiento de la metástasis ósea en pacientes con tumores sólidos (cáncer avanzado [excluyendo el cáncer de mama y próstata]) o mieloma múltiple

En el Estudio 2, en pacientes con tumores sólidos (excluido el cáncer de mama y de próstata) y metástasis ósea o mieloma múltiple, *XGEVA* redujo el riesgo de desarrollar un primer *SRE* 16%, en comparación con ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,84 [0,71; 0,98]) (p = 0,0007 para no inferioridad, p = 0,0309 [no ajustado] y 0,0619 [ajustado] para superioridad); este nivel de reducción no alcanzó significancia estadística para superioridad.

La mediana del tiempo hasta el primer *SRE* fue 16,3 meses para ácido zoledrónico y 20,6 meses para el grupo de *XGEVA*. Los análisis por subgrupos que examinan los efectos de *XGEVA* en cada tipo de tumor, mostraron que el efecto de *XGEVA* fue mayor o similar al ácido zoledrónico en la disminución del riesgo de un primer *SRE* durante el estudio, sin importar el tipo de tumor. Para todos los pacientes con tumores sólidos, el riesgo de desarrollar un *SRE* fue 19% menor en el grupo con *XGEVA* que en el grupo con ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,81 [0,68; 0,96]; p = 0,0168).

En un análisis de múltiples eventos que evaluó el riesgo de desarrollar el primer y posteriores *SREs*, el *HR* (IC 95%) para *XGEVA* en comparación con ácido zoledrónico fue: 0,90 (0,77; 1,04), p = 0,1447.

XGEVA también redujo el riesgo de desarrollar el primer *SRE* o hipercalcemia en 17% en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,83 [0,71; 0,97]; p = 0,0215). *XGEVA* también redujo el riesgo del tiempo hasta la primera radiación para hueso en 22% (*HR* e IC 95%: 0,78 [0,63; 0,97]; p = 0,0256).

XGEVA también redujo en un 13% la proporción de pacientes con un *SRE* (31,4% de los pacientes en el grupo con *XGEVA* versus 36,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico). La incidencia anual media de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue 0,86 por año en el grupo de *XGEVA* y 1,04 por año en el grupo de ácido zoledrónico.

Los análisis de dolor incluyeron la evaluación de cambios desde la línea de base en el puntaje de peor dolor con el cuestionario *BPI-SF*; evaluaciones del tiempo hasta el empeoramiento del dolor, dolor moderado o severo, o mejora del dolor y las proporciones de pacientes que cumplían estos criterios. Los puntajes de peor dolor medio fueron similares entre *XGEVA* y los grupos de tratamiento con ácido zoledrónico. La mediana del tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor y tiempo hasta ≥ 2 puntos de aumento desde la línea de base) fue mayor en el grupo con *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (57 vs. 36 días y 169 vs. 143 días, respectivamente). En un análisis *ad-hoc* por subgrupos en pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea de base, el tiempo hasta el empeoramiento (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor) fue retrasado en el grupo de *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento con el ácido zoledrónico (144 vs. 102 días).

La supervivencia global y la progresión global de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico (el HR y el IC 95% para la supervivencia global fue 0,95 [0,83; 1,08] y para la progresión global de la enfermedad fue 1,00 [0,89; 1,12]). Además, un análisis *ad hoc* en el Estudio 2 examinó la supervivencia global para los tres tipos de tumores utilizados para estratificación (cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple y "otro"). La supervivencia fue mayor en el grupo de tratamiento con *XGEVA* en cáncer de pulmón

de células no pequeñas (HR [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) y mayor en el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico en mieloma múltiple (HR [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) y similar entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico en la categoría de tumor "otro" (HR [IC 95%] de 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Este estudio no controló los factores pronósticos y los tratamientos antineoplásicos para el mieloma múltiple.

Tratamiento de la metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata avanzado

En el Estudio 3, en pacientes con cáncer de próstata y metástasis ósea, *XGEVA* redujo significativamente el riesgo de desarrollar un *SRE* en 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,82 [0,71; 0,95] p = 0,0085 para superioridad y p = 0,0002 para no inferioridad). La mediana del tiempo hasta el primer *SRE* fue de 17,1 meses para el ácido zoledrónico y de 20,7 meses para el grupo de *XGEVA*.

En un análisis de múltiples eventos, *XGEVA* también redujo significativamente el riesgo de desarrollar el primer y posteriores *SREs* en 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (*RR* e IC 95%: 0,82 [0,71; 0,94], p = 0,0085 para superioridad).

XGEVA redujo el riesgo de desarrollar el primer *SRE* o hipercalcemia en 17% en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,83 [0,72; 0,96] p = 0,0134). *XGEVA* también redujo el riesgo del tiempo hasta la primera radiación ósea en un 22% (*HR* e IC 95%: 0,78 [0,66; 0,94]; p = 0,0071).

XGEVA también redujo la proporción de pacientes con un *SRE* en 12% (35,9% de los pacientes en el grupo con *XGEVA* versus 40,6% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico). La incidencia anual promedio de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue 0,79 por año en el grupo con *XGEVA* y 0,83 por año en el grupo con ácido zoledrónico.

Los análisis para dolor incluyeron la evaluación de los cambios desde la línea de base en el puntaje de peor dolor en el cuestionario *BPI-SF*; las evaluaciones del tiempo hasta el empeoramiento del dolor, dolor moderado o severo, o mejora del dolor y las proporciones de pacientes que cumplieron estos criterios. Los puntajes promedio de peor dolor y los análisis de la mediana del tiempo hasta el empeoramiento del dolor fueron similares entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico: el tiempo hasta > 4 puntos en el puntaje de peor dolor fue 86 vs. 80 días y tiempo hasta aumento ≥ 2 puntos desde la línea de base fue 145 vs. 142 días. En un análisis *ad-hoc* por subgrupos en los pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea de base, el tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor) fue 177 vs. 148 días.

La supervivencia global y la progresión global de la enfermedad fue similar entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico (*HR* e IC 95% para supervivencia global fue 1,03 [0,91; 1,17] y para progresión global de la enfermedad fue 1,06 [0,95; 1,18]).

Análisis combinado del cáncer avanzado

En un análisis combinado predeterminado de los Estudios 1, 2 y 3, *XGEVA* redujo significativamente el riesgo de desarrollar un *SRE* en 17%, en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,83 [0,76; 0,90] p < 0,0001 para no inferioridad y superioridad). La mediana de tiempo hasta el primer *SRE* fue 19,4 meses para el grupo de ácido zoledrónico y 27,6 meses para el grupo de *XGEVA*.

En un análisis de múltiples eventos, *XGEVA* también redujo significativamente el riesgo de desarrollar el primero y posteriores *SREs* en 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (*RR* e IC 95%: 0,82 [0,75; 0,89] p < 0,0001 para superioridad).

XGEVA redujo el riesgo de desarrollar el primer *SRE* o hipercalcemia en 17% en comparación con el ácido zoledrónico (*HR* e IC 95%: 0,83 [0,76; 0,90] p < 0,0001 para superioridad). *XGEVA* también redujo significativamente el tiempo hasta la aparición del primero de los componentes más frecuentes del desenlace de los *SRE*: 14% de reducción en la fractura (*HR* e IC 95%: 0,86 [0,76; 0,96] p = 0,0093 para superioridad) y reducción de 23% en la radiación para hueso (*HR* e IC 95%: 0,77 [0,69; 0,87] p < 0,0001 para superioridad).

XGEVA también redujo la proporción de pacientes con un *SRE* en 15% (32,6% de los pacientes en el grupo de *XGEVA* versus 37,8% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico). La incidencia anual promedio de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue de 0,69 por año en el grupo con *XGEVA* y de 0,81 por año en el grupo con ácido zoledrónico.

Los análisis para dolor incluyeron la evaluación de los cambios desde la línea de base en el puntaje de peor dolor en el cuestionario *BPI-SF*; evaluaciones del tiempo hasta el empeoramiento del dolor, dolor moderado o severo, o mejora del dolor y las proporciones de pacientes que cumplían estos criterios. Los porcentajes de peor dolor medios fueron similares entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y con ácido zoledrónico. En un análisis *ad-hoc* del conjunto de datos combinados, la mediana del tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor y tiempo hasta ≥ 2 puntos de aumento desde la línea de base) fueron mayores en el grupo de *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento con el ácido zoledrónico (65 vs. 59 días y 181 vs. 169 días, respectivamente). En un análisis *ad-hoc* por subgrupos adicional en pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea de base, el tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en el puntaje de peor dolor) se retrasó en el grupo con *XGEVA* en comparación con el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (198 vs. 143 días). El tiempo hasta la mejora del dolor (es decir, ≥ 2 puntos de disminución desde la línea de base en el puntaje de peor dolor en el cuestionario *BPI-SF*) fue similar para *XGEVA* y ácido zoledrónico en cada estudio y los análisis integrados.

La supervivencia global y la progresión global de la enfermedad fue similar entre los grupos de tratamiento con *XGEVA* y ácido zoledrónico (*HR* y el IC 95% para supervivencia global fue 0,99 [0,91; 1,07] y para progresión global de la enfermedad fue 1,02 [0,95; 1,08]).

Tabla 1. Resultados de eficacia para *XGEVA* en comparación con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado que compromete los huesos

	Estudio 1 Cáncer de mama avanzado		**Estudio 2 Cáncer de mama avanzado (otros tumores sólidos o mieloma múltiple)**		**Estudio 3 Cáncer de próstata avanzado**		**Cáncer avanzado combinado**	
	XGEVA	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer *SRE*[†]								
Mediana del tiempo (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferencia en las medianas del tiempo (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	

	Estudio 1 Cáncer de mama avanzado		**Estudio 2 Cáncer de mama avanzado (otros tumores sólidos o mieloma múltiple)**		**Estudio 3 Cáncer de próstata avanzado**		**Cáncer avanzado combinado**	
	XGEVA	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico
HR (IC 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,98)		0,82 (0,71; 0,95)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción del riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p para no inferioridad	< 0,0001		0,0007		0,0002		< 0,0001	
Valor p para superioridad	0,0101		0,0619		0,0085		< 0,0001	
Proporción de pacientes (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer *SRE[†] y posteriores**								
Número promedio/ paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
RR (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)		0,82 (0,75; 0,89)	
Reducción del riesgo (%)	23		10		18		18	
Valor p para superioridad	0,0012		0,1447		0,0085		< 0,0001	
Tasa de morbilidad esquelética por año	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primer *SRE* o HCM								
Mediana del tiempo (meses)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC 95%)	0,82 (0,70; 0,95)		0,83 (0,71; 0,97)		0,83 (0,72; 0,96)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción del riesgo (%)	18		17		17		17	
Valor p para superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primera Radiación para Hueso								
Mediana del tiempo (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (IC 95%)	0,74 (0,59; 0,94)		0,78 (0,63; 0,97)		0,78 (0,66; 0,94)		0,77 (0,69; 0,87)	
Reducción del riesgo (%)	26		22		22		23	
Valor p para superioridad	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	
Primera Fractura Patológica								
Mediana del tiempo (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	34,0	NR	34,0

	Estudio 1 Cáncer de mama avanzado		**Estudio 2 Cáncer de mama avanzado (otros tumores sólidos o mieloma múltiple)**		**Estudio 3 Cáncer de próstata avanzado**		**Cáncer avanzado combinado**	
	XGEVA	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico	*XGEVA*	ácido zoledrónico
HR (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)		0,87 (0,69; 1,08)		0,89 (0,71; 1,10)		0,86 (0,76; 0,96)	
Reducción del Riesgo (%)	17		13		11		14	
Valor p para superioridad	0,0404		0,2048		0,2797		0,0093	

NR = no alcanzado.
NA = no disponible.
HCM = hipercalcemia de la malignidad.
SRE = eventos relacionados con el esqueleto
IC = intervalo de confianza

† Se presentan los valores de p ajustados para los Estudios 1, 2 y 3 (criterios de valoración de primer *SRE* y primer y posteriores *SRE*).
* Representa todos los eventos esqueléticos ocurridos en el tiempo; solamente se consideran los eventos que ocurrieron ≥ 21 días después del evento previo.

Mieloma múltiple

En el Estudio 4, *XGEVA* se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con agente activo que comparó *XGEVA* con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado.

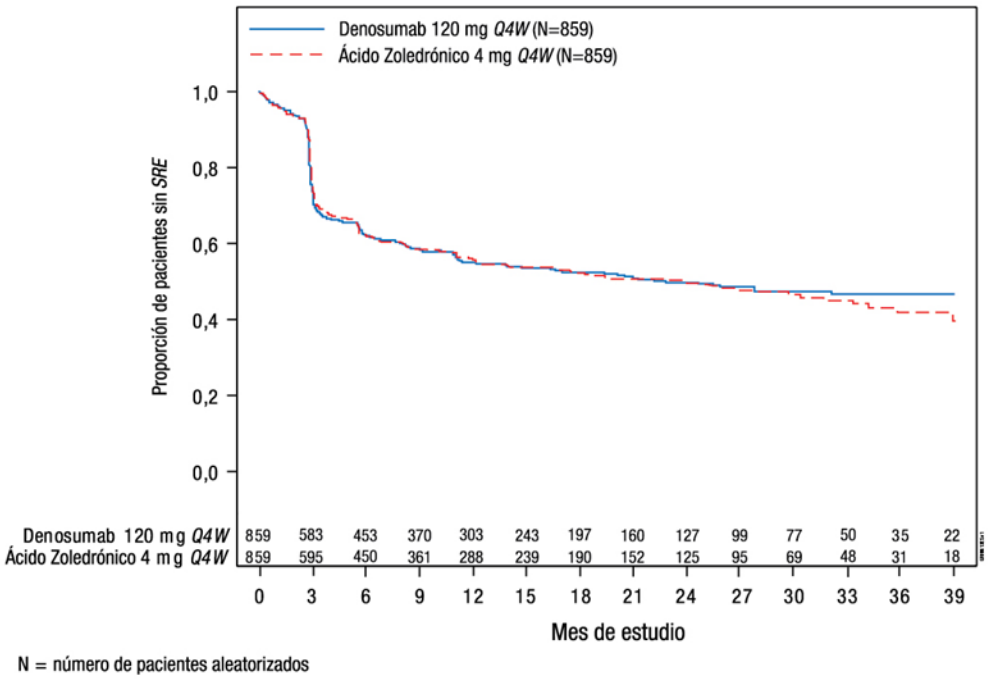
En este estudio, 1.718 pacientes con mieloma múltiple con al menos 1 lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de *XGEVA* por vía subcutánea cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada por insuficiencia renal y se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min de acuerdo con la información para prescribir de Zometa). La medida del desenlace primario fue la demostración de no inferioridad del tiempo hasta el primer evento óseo relacionado (*SRE*) en comparación con el ácido zoledrónico. Las medidas de desenlace secundarias incluyeron superioridad de tiempo hasta el primer *SRE*, superioridad de tiempo hasta el primer y posteriores *SRE*, y supervivencia global. Un *SRE* se definió como cualquiera de las siguientes situaciones: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia para huesos (incluido el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

En este estudio, la aleatorización fue estratificada por la intención de someterse a trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (*PBSC*) (sí o no), el agente anti-mieloma que se utiliza o que se planea utilizar en terapia de primera línea [con base en terapias nuevas o con base en terapias estándar (entre las terapias nuevas se encuentran bortezomib, lenalidomida o talidomida)], estadio al diagnóstico [(Sistema Internacional de Estadificación (*ISS, por sus siglas en inglés)* I o II o III)], previo *SRE* (sí o no) y región (Japón u otros países). En ambos grupos del estudio, el 54,5% de los pacientes tenía la intención de someterse a un trasplante autólogo de *PBSC*, el 95,8% de los pacientes utilizaron/planeaban utilizar un nuevo agente anti-mieloma en el tratamiento de primera línea y el 60,7% de los pacientes tenían un previo *SRE*. El porcentaje de pacientes en los dos grupos de estudio con *ISS* estadio I, estadio II y estadio III en el diagnóstico fue de 32,4%, 38,2% y 29,3%, respectivamente.

La mediana de edad fue de 63 años, el 82,1% de los pacientes eran Blancos y el 45,6% de los pacientes eran mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue 16 para *XGEVA* y 15 para ácido zoledrónico.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, *XGEVA* fue no inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer *SRE* después de la aleatorización (ver Figura 1 y Tabla 2).

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier para tiempo hasta primer *SRE* durante el Estudio



N = número de pacientes aleatorizados

Tabla 2. Resultados de eficacia de *XGEVA* en comparación con ácido zoledrónico en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple

	XGEVA (N = 859)	**Ácido Zoledrónico** (N = 859)
Primer *SRE*		
Número de Pacientes que tuvieron *SREs* (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana del Tiempo hasta *SRE* (meses)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
HR (IC 95%)	0,98 (0,85; 1,14)	
Valor p de no inferioridad	0,010	
Valor p de superioridad*	0,84	
Componentes del Primer *SRE*		
Radiación Ósea	47 (5,5)	62 (7,2)
Fractura Patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirugía Ósea	37 (4,3)	48 (5,6)
Compresión de la Médula Espinal	6 (0,7)	4 (0,5)

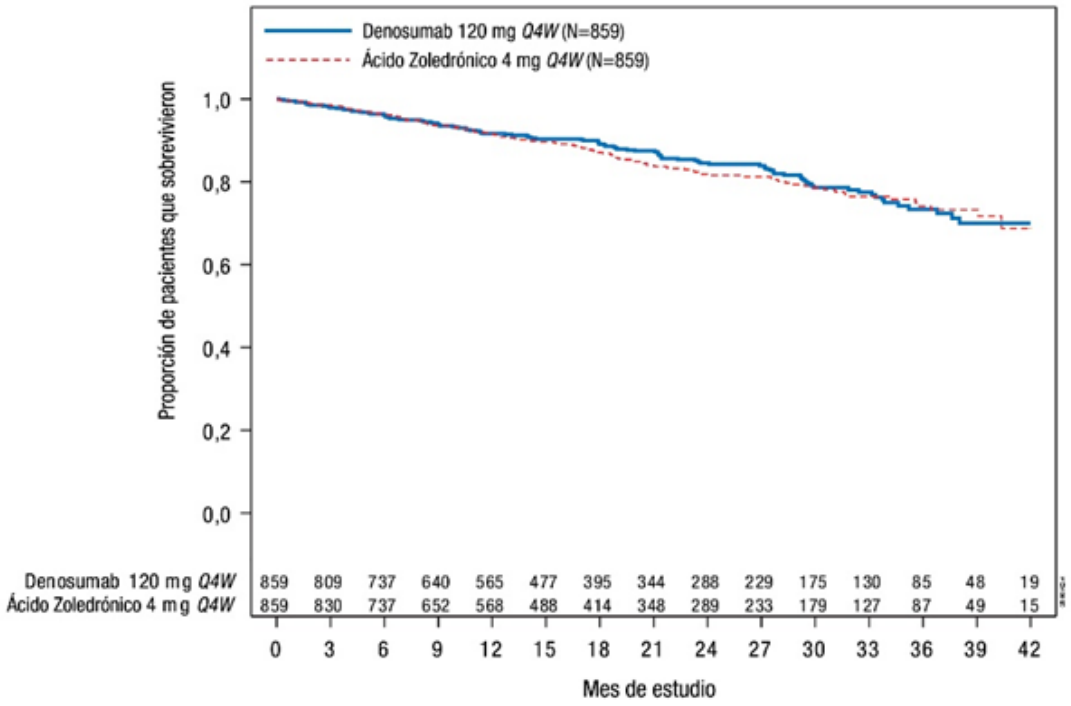
	XGEVA (N = 859)	**Ácido Zoledrónico** (N = 859)
Primer y Posteriores *SRE*		
Número medio de eventos/paciente	0,66	0,66
Rate Ratio (IC 95%)	1,01 (0,89; 1,15)	
Valor p de superioridad*	0,84	
Tasa de Morbilidad Esquelética por año	0,61	0,62
Primer *SRE* o HCM		
Mediana del tiempo (meses)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
HR (IC 95%)	0,98 (0,85; 1,12)	
valor p	0,71	
Primera Radiación Ósea		
Mediana del tiempo (meses)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
HR (IC 95%)	0,78 (0,53; 1,14)	
valor p	0,19	

NE = no estimable.
HCM = hipercalcemia de la malignidad.
SRE = eventos relacionados con el esqueleto
IC = intervalo de confianza

*Se presenta el valor p ajustado.

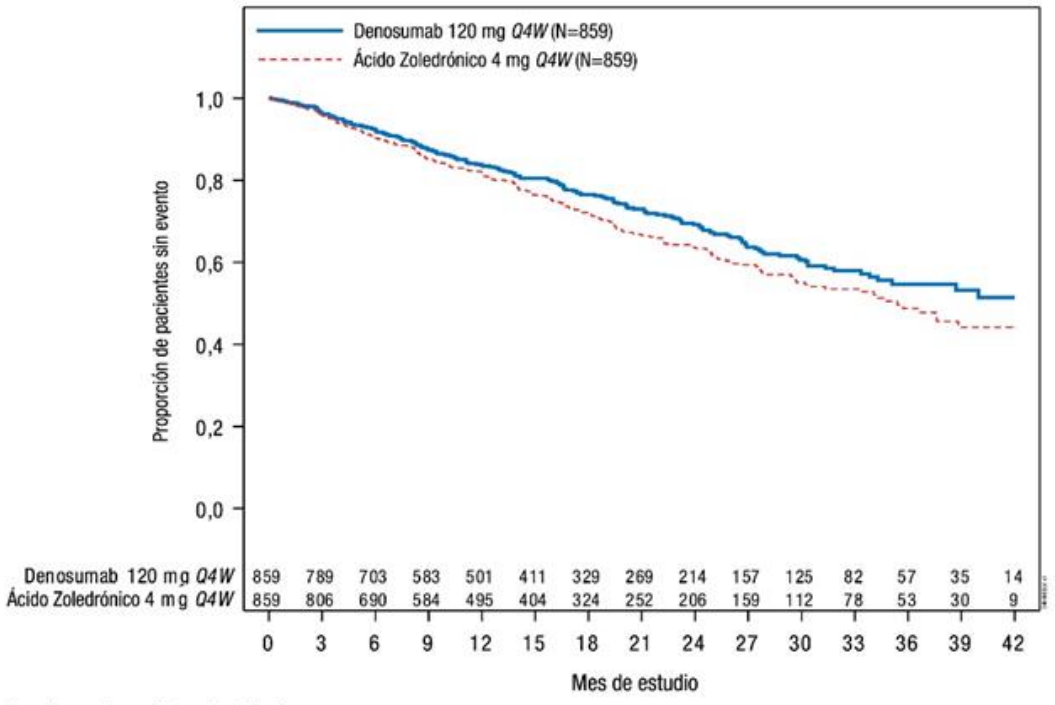
El *HR* entre los grupos de tratamiento de *XGEVA* y ácido zoledrónico y el IC 95% para la supervivencia global (*OS*) fue de 0,90 (0,70; 1,16) (ver la Figura 2). La mediana de la supervivencia libre de progresión (*PFS*) (IC 95%) fue de 46,1 (34,3; no estimable) meses para el grupo de tratamiento de *XGEVA* y de 35,4 (30,2; no estimable) meses para el grupo de ácido zoledrónico (*HR* [IC 95%] de 0,82 [0,68; 0,99]; valor p (multiplicidad no ajustada) = 0,036) (ver la Figura 3).

Figura 2: Supervivencia global



N = número de pacientes aleatorizados

Figura 3: Supervivencia libre de progresión



N = número de pacientes aleatorizados

Efecto sobre el dolor

Para las medidas de dolor basadas en el *BPI-SF*, la estimación puntual (IC 95%) del promedio del área bajo la curva (ABC) del peor dolor, con respecto al inicio, fue de -1,04 (-1,32; -0,77) para *XGEVA* y - 0,69 (-0,95; -0,43) para el ácido zoledrónico con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,35 (-0,73; 0,03) y p = 0,072, y la estimación puntual (IC 95%) del promedio ABC del puntaje de la gravedad del dolor, respecto al inicio, fue de -0,72 (-0,92; -0,51) para *XGEVA* y -0,40 (-0,59; -0,20) para el ácido zoledrónico, con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,32 (-0,60; -0,04) y p = 0,024, otras medidas mostraron resultados similares entre *XGEVA* y ácido zoledrónico. *XGEVA* y ácido zoledrónico mostraron resultados similares en el tiempo para alcanzar las siguientes situaciones y en proporción por visita: ≥ 2 puntos de disminución, ≥ 2 puntos de aumento y > 4 puntos en el peor puntaje de dolor.

Tratamiento de tumores de células gigantes del hueso en adultos o adolescentes esqueléticamente maduros

La seguridad y eficacia de *XGEVA* se estudió en dos ensayos fase 2, abiertos, de un solo brazo (Estudios 5 y 6) que incluyeron 554 pacientes con TCGH que eran irresecables o para los cuales la cirugía podría asociarse con morbilidad severa. Los pacientes recibieron 120 mg de *XGEVA* vía subcutánea cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg los días 8 y 15. Los pacientes que suspendieron *XGEVA* entraron en la fase de seguimiento de seguridad durante un mínimo de 60 meses. Se permitió el retratamiento con *XGEVA* durante el seguimiento de seguridad para los sujetos que inicialmente demostraron una respuesta a *XGEVA* (por ejemplo, en caso de enfermedad recurrente).

El Estudio 5 incluyó 37 pacientes adultos con TCGH confirmado histológicamente, irresecable o recurrente. El criterio de valoración principal del ensayo fue la tasa de respuesta, definida como eliminación de al menos el 90% de las células gigantes con respecto a la línea de base (o eliminación completa de las células gigantes en casos donde las células gigantes representa menos del 5% de las células del tumor), o ausencia de progresión de la lesión diana mediante mediciones radiográficas en los casos donde la histopatología no estaba disponible. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC 95%: 69,7; 95,2) presentaron respuesta al tratamiento con *XGEVA*. Los 20 pacientes (100%) con evaluaciones histológicas cumplieron los criterios de respuesta. De los 15 pacientes restantes, 10 (67%) cumplieron los criterios de respuesta con base en los datos radiológicos.

El Estudio 6 incluyó 535 adultos o adolescentes esqueléticamente maduros con TCGH. De estos pacientes, 28 tenían entre 12 y 17 años *(véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Poblaciones de pacientes especiales).* Los pacientes se asignaron a una de tres cohortes: la Cohorte 1 incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente irresecable (p. ej., sacra, espinal, o lesiones múltiples, incluida metástasis pulmonar); la Cohorte 2 incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente recuperable cuya cirugía planeada se asociaba con morbilidad severa (p. ej., resección de articulación, amputación de extremidades o hemipelvectomía); la Cohorte 3 incluyó pacientes que habían participado previamente en el Estudio 5 y se transfirieron a este estudio. Los criterios de valoración del estudio fueron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (de acuerdo con la evaluación del investigador) para la Cohorte 1 y la proporción de pacientes sin ninguna cirugía en el mes 6 para la Cohorte 2. También se evaluaron los desenlaces para el dolor y el beneficio clínico.

Un análisis interino retrospectivo incluyó una revisión independiente de los datos de imágenes radiográficas de los pacientes en los estudios 5 y 6. De los 305 pacientes inscritos en los estudios 5 y 6 en el momento del análisis interino, 190 tuvieron al menos una respuesta puntual evaluable y se incluyeron en el análisis (ver tabla 3).

Tabla 3. Respuesta objetiva del tratamiento en pacientes con tumores de células gigantes del hueso

	Número de pacientes evaluables para el criterio de valoración	**Número de pacientes con el criterio de valoración**	**Proporción (%) (IC 95%)** [a]	**Estimación KM de la mediana (IC 95%) (meses)**
Proporción de pacientes con respuesta objetiva del tumor (RC, RP)				
Con base en la mejor respuesta	190	136	71,6 (64,6; 77,9)	-
RECIST 1.1	187	47	25,1 (19,1; 32,0)	-
EORTC	26	25	96,2 (80,4; 99,9)	-
Densidad/Tamaño	176	134	76,1 (69,1; 82,2)	-
Duración de la respuesta objetiva del tumor (tiempo hasta *PD* desde la primera respuesta objetiva del tumor)				
Con base en la mejor respuesta	136	1	0,7	NE (NE; NE)[b]
RECIST 1.1	47	3	6,4	NE (19,94; NE)
EORTC	25	0	0,0	NE (NE; NE)
Densidad/Tamaño	134	1	0,7	NE (NE; NE)
Tiempo hasta la primera respuesta objetiva del tumor				
Con base en la mejor respuesta	190	136	71,6	3,1 (2,89; 3,65)
RECIST 1.1	187	47	25,1	NE (20,93; NE)
EORTC	26	25	96,2	2,7 (1,64; 2,79)
Densidad/Tamaño	176	134	76,1	3,0 (2,79; 3,48)

[a] Intervalo de confianza exacto.
[b] NE = No Estimable.

Los pacientes se evaluaron mediante los siguientes criterios de respuesta para determinar la respuesta objetiva del tumor:

- Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (*RECIST* 1.1), modificados para evaluar la carga del tumor con base en la tomografía computarizada (TC)/imagen de resonancia magnética (IRM).
- Criterios de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (*EORTC*), modificados para evaluar la respuesta metabólica utilizando la tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (*FDG-PET*).
- Criterios *Choi* inversos, modificados para evaluar el tamaño y la densidad del tumor con unidades de Hounsfield basadas en TC/IRM (Densidad/Tamaño).

En general, en este análisis provisional retrospectivo, *XGEVA* logró respuestas objetivas del tumor en el 71,6% (IC 95%: 64,6; 77,9) de los pacientes (véase la Tabla 4). El tiempo medio de respuesta fue de 3,1 meses (IC 95%: 2,89; 3,65). La mediana de la duración de la respuesta no fue estimable,

ya que pocos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad, con una mediana de seguimiento de 13,4 meses. Los resultados para eficacia en adolescentes esqueléticamente maduros parecen similares a los observados en los adultos.

En el análisis final, entre las cohortes 1 y 2 combinadas, 500 de 501 sujetos evaluables (99,8%) (es decir, aquellos que tuvieron una evaluación del estado de la enfermedad posterior al inicio) tuvieron una mejor respuesta o enfermedad estable reportada por el investigador (RC en 195 sujetos [38,9%], RP en 161 sujetos [32,1%] y enfermedad estable en 144 sujetos [28,7%]).

En la Cohorte 1, la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad no se alcanzó en el análisis final, ya que únicamente 28 de los 260 pacientes tratados (10,8%) presentaban progresión de la enfermedad. En la Cohorte 2, *XGEVA* prolongó el tiempo hasta la cirugía, redujo la morbilidad de la cirugía planeada y redujo la proporción de pacientes que se sometían a cirugía. 219 de los 238 (92,0%; 95% IC: 87,8%, 95,1%) pacientes evaluables tratados con *XGEVA*, no habían sido sometidos a cirugía en el mes 6. De los 239 sujetos en la cohorte 2 con lesión basal objetivo ubicada, o localizada durante el estudio, fuera de pulmones o tejido blando, un total de 82 sujetos (34,3%) pudieron evitar cirugía durante el estudio. De los 157 sujetos que recibieron cirugía de TCGH durante el estudio, 106 (67,5%) fueron sometidos a un procedimiento menos mórbido que el planificado al inicio del estudio (ver Tabla 4).

Tabla 4: Distribución de las cirugías planeadas versus las realizadas en pacientes con tumores de células gigantes del hueso (cohorte 2)

Procedimiento quirúrgico, n	**Planeado en la línea de base (N = 239)**	**Total realizados (N = 239)**
Todas las cirugías	239	157
Cirugías mayores	109	18
Hemipelvectomía	11	1
Amputación	36	2
Remplazo de articulación/prótesis	27	11
Resección de articulación	35	4
Escisión marginal, escisión en bloque o resección en bloque	95	42
Curetaje	29	95
Otra	6	2
No se realizó cirugía	0	82

N = cantidad de sujetos de la cohorte 2 en el conjunto del análisis de eficacia excluyendo los que tenían lesiones basales ubicadas en pulmones/tejidos blandos o que se sometieron a una cirugía en pulmones/tejidos blandos durante el estudio.

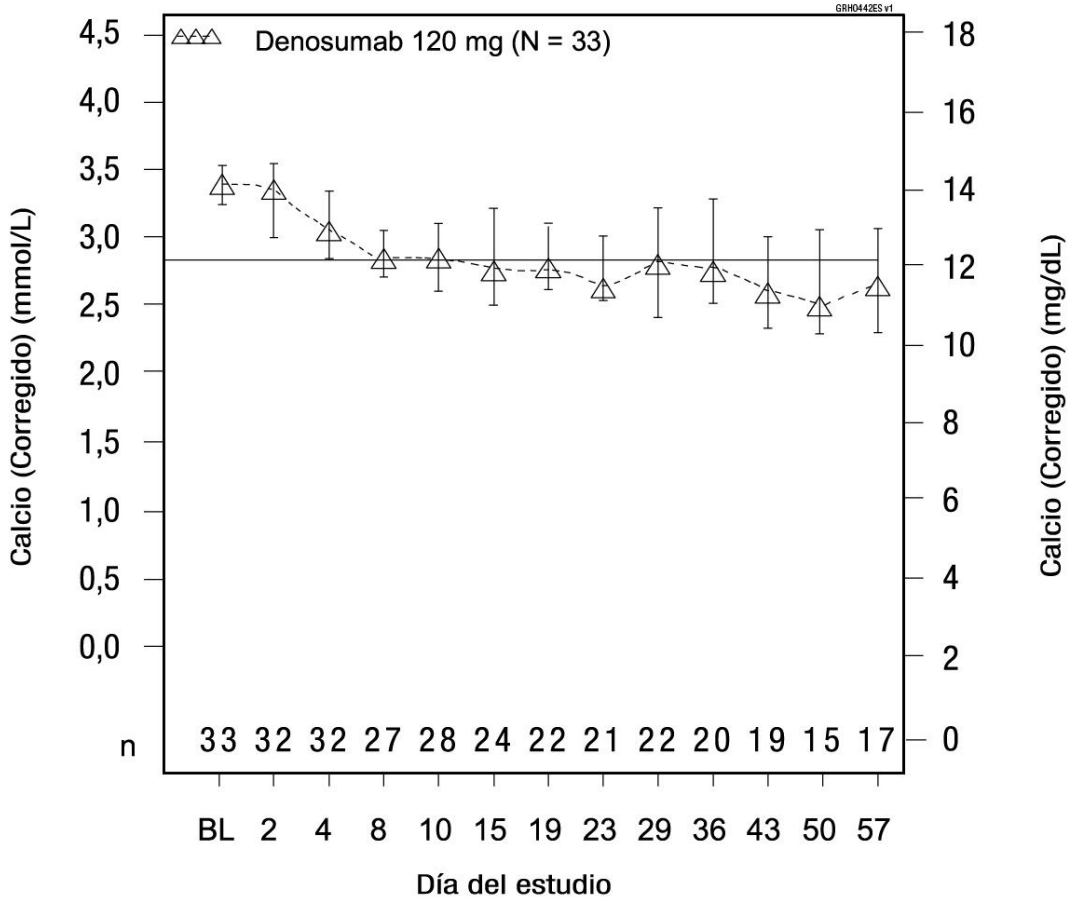
En el análisis final, en las Cohortes 1 y 2 combinadas, se informó una reducción clínicamente significativa en el peor dolor (es decir, una disminución de ≥ 2 puntos con respecto al valor basal) en el 30,8% de los pacientes en riesgo (es decir, aquellos que tuvieron una peor puntuación de dolor de ≥ 2 al inicio del estudio) dentro de 1 semana de tratamiento, y ≥ 50% en la semana 5. Estas mejoras en el dolor se mantuvieron en todas las evaluaciones posteriores.

Tratamiento de la hipercalcemia de la malignidad

La seguridad y eficacia de *XGEVA* se estudió en un ensayo fase 2, abierto, de un grupo (Estudio 7) que incluyó 33 pacientes con hipercalcemia de la malignidad (con o sin metástasis ósea) refractaria al tratamiento con bisfosfonato intravenoso. Los pacientes recibieron *XGEVA* vía subcutánea cada 4 semanas con dosis de 120 mg adicionales en los días 8 y 15 del primer mes de terapia.

En este estudio, la hipercalcemia de la malignidad refractaria se definió como calcio corregido para albumina > 12,5 mg/dL (3,1 mmol/L) a pesar del tratamiento con bisfosfonato intravenoso durante los últimos 7 a 30 días. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta, definida como calcio sérico corregido (CSC) ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L), dentro de los 10 días después de la administración de *XGEVA*. *XGEVA* se asoció con disminuciones rápidas y sostenidas en el calcio sérico en la mayoría de los pacientes que incluyó los que presentaban o no metástasis ósea (véase Figura 4 y Tabla 5).

Figura 4: Calcio sérico corregido por visita (mediana y rango intercuartil)



N = Número de pacientes que recibieron al menos 1 dosis de denosumab
n = Número de pacientes que no tenían datos faltantes en la línea base y el punto del tiempo de interés
BL = Línea base

Tabla 5. Resultados para eficacia en los pacientes con hipercalcemia esquelética o humoral maligna refractaria al tratamiento con bisfosfonato intravenoso

	Número de pacientes evaluables para el criterio de valoración	Número de pacientes con el criterio de valoración	Proporción (%) (IC 95%)	Estimación KM (mediana) (IC 95%)
Respuesta en el Día 10[a]	33	21	63,6 (45,1; 79,6)	--
Respuesta global durante el estudio	33	23	69,7 (51,3; 84,4)	--
Duración de la respuesta (días)[b]	23	10	--	104 (9,0; NE)
Respuesta completa en el Día 10[c]	33	12	36,4 (20,4; 54,9)	--
Respuesta completa global durante el estudio	33	21	63,6 (45,1; 79,6)	--
Duración de la respuesta completa[d]	21	14	--	34 (1,0; 134,0)

[a] CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).
[b] Número de días desde la ocurrencia de la primera respuesta hasta la última CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).
[c] CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).
[d] Número de días desde la ocurrencia de la primera respuesta completa hasta la última CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L).

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

Aún no se evalúa el potencial carcinogénico de denosumab en estudios a largo plazo realizados en animales.

Mutagenicidad

Aún no se evalúa el potencial genotóxico de denosumab.

Toxicología en la reproducción

Fertilidad

Denosumab no produjo efecto alguno en la fertilidad femenina ni en los órganos reproductivos masculinos en monos sometidos a niveles de exposición que fueron 9,5 a 16 veces superiores, respectivamente, al nivel de exposición en seres humanos a 120 mg SC administrados una vez cada 4 semanas.

Farmacología en animales

Se ha demostrado que denosumab es un potente inhibidor de la resorción ósea a través de la inhibición del ligando de *RANK*.

Como la actividad biológica de denosumab en animales es específica a los primates no humanos, se utilizó una evaluación de ratones genéticamente modificados (genes inactivados), o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía *RANK*/*RANKL*, como *OPG-Fc* y *RANK*-Fc, para evaluar las propiedades farmacodinámicas de denosumab en modelos de roedores. En modelos de ratones con metástasis ósea para cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de mama humanos positivos y negativos a receptores de estrógenos, el *OPG-Fc* redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas *de novo* y redujo el crecimiento tumoral esquelético. Hubo una inhibición adicional en el crecimiento tumoral esquelético al combinar *OPG-Fc* con terapia hormonal (tamoxifeno) en un modelo de cáncer de mama, o con quimioterapia (docetaxel) en modelos de cáncer de próstata y cáncer pulmonar. En un modelo de ratón de inducción tumoral mamaria, el *RANK*-Fc retrasó la formación de tumores.

El papel de la hipercalcemia mediada por osteoclastos se evaluó en 2 modelos murinos de hipercalcemia humoral maligna a través de la utilización de osteoprotegerina (*OPG*), un receptor señuelo endógeno que se une y neutraliza el *RANKL*. En un modelo, los ratones fueron inoculados con células de adenocarcinoma de colon singénicas, y en el otro, los ratones fueron inyectados con proteína relacionada con la hormona paratiroidea (*PTHrP*) (0,5 mg/kg, SC, dos veces por día). En ambos modelos, una sola inyección de *OPG* produjo reversión más rápida de la hipercalcemia establecida y supresión más duradera de la hipercalcemia que los bisfosfonatos a altas dosis.

Primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2,8 veces (dosis de 10 mg/kg) el área bajo la curva (ABC) de exposición en humanos adultos tratados con 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, tuvieron placas de crecimiento anormal, las cuales se consideraron consistentes con la actividad farmacológica de denosumab.

En monos cynomolgus neonatos expuestos *in útero* a denosumab a razón de 50 mg/kg, hubo mortalidad posnatal; el crecimiento óseo anormal resultó en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malalinemiento dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos en los huesos regresaron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la erupción dentaria y se observó mínima a moderada mineralización en múltiples tejidos en un animal. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios de distribución histológica indicaron que denosumab no se fija a tejidos conocidos por expresar a otros miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el ligando inductor de apoptosis que se relaciona con TNF (*TRAIL*, por sus siglas en inglés).

Los ratones modificados genéticamente (genes inactivados) que carecen de *RANK* o *RANKL* (1) tuvieron una ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas

mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo) (2) exhibieron un deterioro en la formación de ganglios linfáticos y (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y una falta de dentición. Se observaron casos de reducción en el crecimiento óseo, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de *RANKL* y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de *RANKL* (*véase Características Clínicas: Embarazo y lactancia*).

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes

Sorbitol
Ácido acético glacial*
Polisorbato 20
Hidróxido de sodio
Agua para Inyección

* El búfer de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido de sodio.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil

La fecha de vencimiento se indica en el empaque.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C).

No congelar.

Conservar el frasco vial de vidrio en la caja externa a fin de protegerlo de la luz directa.

No agitar.

Si se retira de refrigeración, *XGEVA* debe conservarse a temperatura ambiente controlada (hasta 30°C [86°F]) en la caja original y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes.

Naturaleza y contenido del envase

XGEVA es un producto estéril y libre de conservantes.

1,7 mL de solución (70 mg/mL) en un vial de un solo uso de vidrio Tipo 1.

Instrucciones de uso/manipulación

Antes de la administración, la solución de *XGEVA* debe inspeccionarse para determinar la presencia de partículas y alteración de la coloración. La solución no debe utilizarse si se encuentra turbia o presenta alteración de la coloración.

No agitar.

Se recomienda utilizar una aguja calibre 27 para la administración de denosumab. No debe volver a introducirse en el vial.

Se deberá desechar el producto no utilizado o los materiales de desecho de conformidad con los requisitos locales.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Versión 6
Fecha de revisión: diciembre de 2019