Clonomab®
Denosumab
70 mg/ml

Solución inyectable
Vía de administración: subcutánea
Venta bajo receta
INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA
Cada vial de solución inyectable de **Clonomab®** 70 mg/ml contiene: Denosumab 120 mg. Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

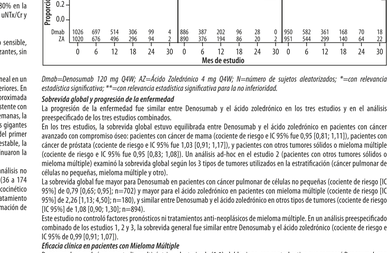
ACCIÓN TERAPÉUTICA
Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX04.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS
Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos
Clonomab® está indicado para la prevención de eventos óseos en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.
Tumor óseo de células gigantes
Clonomab® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro, con tumor óseo de células gigantes no resecable o cuya resección quirúrgica puede causar morbilidad severa.
Hipercalcemia maligna
Clonomab® está indicado para el tratamiento de hipercalcemia maligna refractaria a la terapia con bifosfonatos.

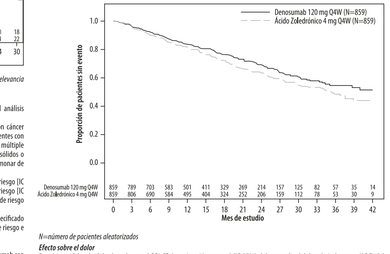
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que está dirigido y se une con gran afinidad y especificidad, al ligando RANK (RANKL), evitando así la activación de su único receptor, el RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de RANK existe como una proteína transmembrana o una proteína soluble. El ligando de RANK es esencial en la formación, la función y la sobrevida de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El aumento en la actividad de los osteoclastos, estimulada por el ligando RANK, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea en los tumores metastásicos y el mieloma múltiple. La prevención de la interacción de ligando RANK-RANK resulta en una reducción en el número de osteoclastos y su función, disminuyendo así la resorción ósea, la liberación del calcio del hueso y la destrucción ósea inducida por cáncer.
Los tumores óseos de células gigantes se caracterizan por células estromales expresando RANKL y células gigantes tipo osteoclastos expresando el receptor RANK. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, Denosumab se une al ligando RANK, reduciendo o eliminando significativamente las células gigantes tipo osteoclastos. Por consiguiente, se reduce la osteólisis y el estroma tumoral proliferativo es reemplazado con hueso osteoinjerto nuevo, no proliferativo, diferenciado.
En un estudio fase 2, en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente tratamiento intravenoso (IV) con bifosfonatos, 120 mg de Denosumab subcutáneos (SC) cada 4 semanas (Q4W) resultó en una reducción significativa en los marcadores de resorción ósea (uNTX/creatinina y CTe en suero), con una mediana de reducción de 82% en uNTX/Cr en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con medianas de reducción de uNTX/Cr de 74% a 82% de la semana 2 a 25 de una dosificación continua de 120 mg cada 4 semanas. En estudio fase 3, pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple o otros tumores sólidos) presentaron medianas de reducción de aproximadamente 80% en la relación uNTx/Cr respecto al basal después de 3 meses de tratamiento con Denosumab.
De manera similar, en pacientes con cáncer avanzado y metástasis óseas (incluyendo pacientes con mieloma múltiple y enfermedad ósea), que estaban recibiendo tratamiento IV con bifosfonatos y que aún mostraban niveles de uNTX/Cr > 50 nM/mM, la dosificación SC múltiple de Denosumab, administrada ya sea cada 4 o 12 semanas, resultó en una reducción aproximada del 80% de uNTX/creatinina respecto al basal después de 3 y 6 meses de tratamiento. En general, 97% de los pacientes en los grupos con Denosumab tuvieron al menos 1 valor de uNTX/Cr < 50 nM/mM hasta la semana 25 del estudio.
En un estudio fase 3, en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico que recibían 120 mg de Denosumab SC cada 4 semanas, se observaron medianas de reducción 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 administración continua de 120 mg cada 4 semanas.
Inmunogenicidad
En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para Denosumab. Utilizando un inmunoensayo sensible, <1% de los pacientes tratados con Denosumab presentaron resultados positivos para anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteración en el perfil farmacocinético, respuesta farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.
Propiedades farmacocinéticas
Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62%. Denosumab presentó un perfil farmacocinético no lineal en un amplio rango de dosis, pero con incrementos aproximadamente proporcionales para dosis de 60 mg (6 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 del doble 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 valores mínimos varió en menos del 8% entre el día 85 y el día 169 después de la 1 ª dosis. En pacientes con tumores óseos de células gigantes que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en los días 8 y 15, el estado estable se alcanzó dentro del primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, la mediana de los valores mínimos varió menos del 9%. En el estado estable, la concentración mínima promedio en suero fue de 28.0 mg/ml (rango: 0.456 a 56.9 mg/ml). En pacientes que discontinuaron el administración 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 diferencias importantes en el perfil farmacocinético respecto a la edad (18 a 87 años), etnia, peso corporal (36 a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de Denosumab fueron similares en hombres y mujeres, así como en pacientes trasplantados de un tratamiento IV con bifosfonatos. Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del Denosumab no se vieron afectados por la formación de anticuerpos al Denosumab.
Poblaciones de pacientes especiales
Sexo
No se observaron diferencias en la farmacocinética del Denosumab entre hombres y mujeres.
Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o mayores)
En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes de 18 a 87 años de edad, no se observó que la edad afectara la farmacocinética del Denosumab.
Etnia
No se observó que la etnia afectara la farmacocinética del Denosumab.
Niños y adolescentes (de hasta 18 años de edad)
No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (ver la sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad).
Insuficiencia hepática
No hay suficientes estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Denosumab.
Insuficiencia renal
En los estudios de Denosumab (60 mg, n=55 y 120 mg, n=32) en pacientes sin cáncer avanzado pero con grados variables de función renal, independientemente de la edad, el grado de insuficiencia renal no tuvo efecto en la farmacocinética y la farmacodinamia del Denosumab; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.
Estudios clínicos
Prevención de eventos óseos en adultos con cáncer avanzado con compromiso óseo
Se evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad de Denosumab en la prevención de eventos óseos (SRE) en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas en tres estudios aleatorizados, doble ciego y control activo (Estudios 1, 2 y 3). Cada estudio evaluó Denosumab 120 mg administrado vía subcutánea cada 4 semanas (Q4W) comparado con Ácido zoledrónico (una infusión intravenosa con ajuste posológico para función renal disminuida) una vez cada 4 semanas. Los criterios primarios y secundarios de respuesta evaluaron la ocurrencia de uno o más SRE definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.
Denosumab redujo o previno el riesgo de desarrollar SRE o SRE múltiples (primero o subsiguiente) en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia de Denosumab comparado con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo.

	Estudio 1: cáncer de mama		Estudio 2: otros tumores sólidos o Mieloma múltiple		Estudio 3: cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	Denosumab	Ácido Zoledrónico	Denosumab	Ácido Zoledrónico	Denosumab	Ácido Zoledrónico	Denosumab	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer SRE								
Tiempo mediano (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferencia en tiempo mediano (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,99)		0,82 (0,71; 0,95)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción de riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p de no inferioridad	<0,0001		0,0007		0,0002		<0,0001	
Valor p de superioridad	0,0101		0,0619		0,0085		<0,0001	
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8



N=número de pacientes aleatorizados
Figura 4. Sobrevida libre de progresión.

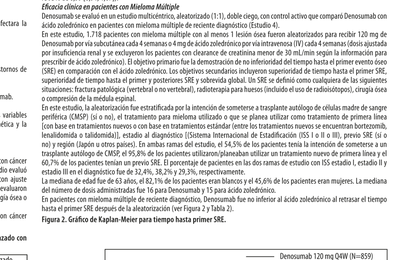


N=Número de pacientes que recibieron al menos 1 dosis de Denosumab.
n=Número de pacientes que no tenían datos faltantes ni al inicio ni en el punto de interés BL=al inicio.

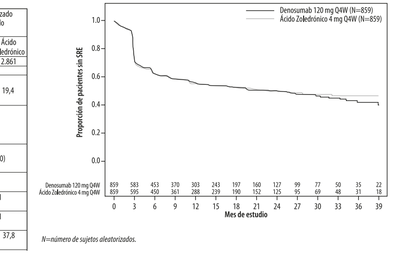
Tabla 2. Resultados de eficacia de Denosumab en comparación con Ácido Zoledrónico en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.

	Denosumab (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)
Hazard ratio (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)
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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (IC 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
Valor p	0,19	

*NE=no estimable; HCM=hipercalcemia maligna; SRE=eventos relacionados con el esqueleto; IC=intervalo de confianza; *se presenta el valor p ajustado.*
El hazard ratio entre las clases de tratamiento para Denosumab y ácido zoledrónico y el IC 95% para la sobrevida global (OS) fue de 0,90 (0,78; 1,04) y el valor p=0,1563 (ver Figura 3). La mediana de la sobrevida libre de progresión (PFS) (IC 95%) fue de 4,6 (4,3; 5,6) versus 4,0 (3,9; 4,2) meses para la rama Denosumab y de 35,4 (30,2; no estimable) meses para la rama de ácido zoledrónico (HR [IC 95%] de 0,82 [0,68; 0,99]; valor p (multiplicidad no ajustada) = 0,036) (ver Figura 4).
Figura 3. Sobrevida global.



*Dmab=Denosumab 120 mg QW4; AZ=Ácido Zoledrónico 4 mg Q4W; N=número de sujetos aleatorizados; *=con relevancia estadística significativa; **=con relevancia estadística significativa para la no inferioridad.*
Sobrevida global y progresión libre de enfermedad
La progresión de la enfermedad fue similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico en los tres estudios y en el análisis preespecificado de los tres estudios combinados.
En los tres estudios, la sobrevida global estuvo equilibrada entre Denosumab y el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo: pacientes con cáncer de mama (cociente de riesgo = IC 95% fue 0,95 [0,81; 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (cociente de riesgo = IC 95% fue 1,03 [0,91; 1,17]), y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (cociente de riesgo = IC 95% fue 0,95 [0,82; 1,08]). Un análisis ad-hoc en el estudio 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) examinó la sobrevida global según los 3 tipos de tumores utilizados en la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y otros).
La sobrevida global fue mayor para Denosumab en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n=702) y mayor para el ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n=180), y similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [IC 95%] de 1,08 [0,90; 1,30]; n=894).
Este estudio no controló factores pronósticos ni tratamientos anti-neoplásicos de mieloma múltiple. En un análisis prespecificado combinado de los estudios 1, 2 y 3, la sobrevida general fue similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico (cociente de riesgo = 0,99; 0,96 [0,91; 1,07]).
Eficacia clínica en pacientes con Mieloma Múltiple
Denosumab se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, con control activo que comparó Denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (Estudio 4).
En este estudio, 1.718 pacientes con mieloma múltiple con al menos 1 lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de Denosumab 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 clearance de creatinina menor de 30 mL/min según la información para prescribir de ácido zoledrónico). El objetivo primario fue la demostración de no inferioridad del tiempo hasta el primer evento óseo (SRE) en comparación con el ácido zoledrónico. Los objetivos secundarios incluyeron superioridad de tiempo hasta el primer SRE, superioridad del tiempo hasta el primer y posteriores SRE y sobrevida 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 (CMSP) (sí o no), el tratamiento para mieloma utilizado o que se planea utilizar como tratamiento de primera línea (con base en tratamientos nuevos o con base en tratamientos estándar (entre los tratamientos nuevos se encuentran bortezomib, lenalidomida o talidomida)), estadio al diagnóstico ([Sistema International de Estadificación (ISS 1 o II o III), previo ISS (sí o no) y región (Japón u otros países). En ambas ramas del estudio, el 54,5% de los pacientes tenía la intención de someterse a un trasplante autólogo de CMSP, el 95,8% de los pacientes utilizaron (planeaban utilizar un tratamiento nuevo de primera línea y el 60,7% de los pacientes tenían un previo SRE. El porcentaje de pacientes en las dos ramas 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 Denosumab y 15 para ácido zoledrónico.
En pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, Denosumab fue no inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer SRE después de la aleatorización (ver Figura 2 y Tabla 2).
Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier para tiempo hasta primer SRE.



N=número de sujetos aleatorizados.

Tabla 3. Distribución de cirugía planeada versus actual en pacientes con tumor óseo de células gigantes (cohorte 2).

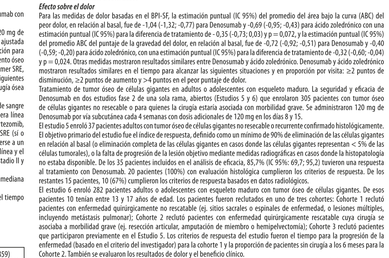
Procedimiento quirúrgico, n	Planeado en la basal (N=100)	Total actual (N=26)
Número total de cirugías	100	26
Cirugía mayor	44	3
Hemipelvectomía	3	0
Amputación	17	0
Articular/reemplazo con prótesis	9	1
Resección articular	14	2
Curetaje, marginal o en bloque, o resección en bloque	42	6
Raspado	13	16
Otro	0	0
No cirugía	0	74

Tabla 4. Respuesta objetiva del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes.

	Número de pacientes evaluables para criterios de respuesta	Número de pacientes con criterios de respuesta	Proporción (%) (IC 95%)[a]	Mediana de KM estimado (IC 95%) (meses)
Proporción de pacientes con respuesta tumoral objetiva (RECIST 1.1)				
Basado en 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 tumoral objetiva (tiempo para PE a partir de la primera respuesta tumoral objetiva)				
Basado en mejor respuesta	136	1	0,7	NE (NE, NE)[b]
Mediana del tiempo (meses)	NE (NE, NE)			NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,78 (0,53, 1,14)			
Valor p	0,19			

[a] Rango de Confianza Exacto; [b] NE= No Estimable
Tratamiento de la Hipercalcemia Maligna
La seguridad y eficacia de Denosumab se estudió en un estudio fase 2, abierto, de una sola rama (Estudio 7) que incluyó 33 pacientes con hipercalcemia maligna (con o sin metástasis ósea) refractaria al tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Los pacientes recibieron Denosumab 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 maligna refractaria se definió como calcio corregido por albumina > 12,5 mg/dL (3,1 mmol/L) a pesar del tratamiento con bifosfonato intravenoso durante los últimos 7 a 30 días. El criterio de respuesta primario 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 administración de Denosumab. Denosumab se controló con disminuciones significativas y sostenidas de calcio sérico en la mayoría de los pacientes incluyendo aquellos con y sin metástasis óseas (ver Figura 5 y Tabla 5).
Figura 5. Calcio sérico corregido por vista (mediana y rango intercuartil).

N=Número de pacientes aleatorizados
Figura 6. Sobrevida 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) peor dolor, en relación al basal, fue de -1,04 (-1,32; -0,77) para Denosumab y -0,69 (-0,95; -0,43) para 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, en relación al basal, fue de -0,72 (-0,92; -0,51) para Denosumab y -0,40 (-0,59; -0,20) para ácido zoledrónico, con una estimación puntual (IC 95%) para diferencia de tratamiento de -0,32 (-0,60; -0,04) y p = 0,024. Otras medidas mostraron resultados similares entre Denosumab y ácido zoledrónico. Denosumab y ácido zoledrónico mostraron resultados similares en el tiempo para alcanzar las siguientes situaciones y en proporción por vista: ≥2 puntos de disminución, ≥2 puntos de aumento y >4 puntos en el peor puntaje de dolor.
Tratamiento de tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro. La seguridad y eficacia de Denosumab en dos estudios fase 2 de una sola rama, abiertos (Estudio 5 y 6) que enrolaron 305 pacientes con tumor óseo de células gigantes no resecable o cuya resección quirúrgica estaría asociada con morbilidad grave. Se administraron 120 mg de Denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15.
El estudio 5 enrolló 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente confirmado histológicamente. El objetivo primario del estudio fue el índice de respuesta, definido como un mínimo de 90% de eliminación de las células gigantes en relación al basal (o eliminación completa) de las células gigantes en casos donde las células gigantes representan < 5% de las células tumorales; o la falta de progresión de la lesión objetivo mediante radiografías en 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) tuvieron una respuesta al tratamiento con Denosumab. 20 pacientes (100%) con evaluación histológica cumplieron los criterios de respuesta. De los pacientes (n=20), 16 (76%) cumplieron los criterios de respuesta según evaluación de imágenes en datos radiológicos.
El estudio 6 enrolló 282 pacientes adultos o adolescentes con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes. De esos pacientes 10 tenían entre 13 y 17 años de edad. Los pacientes fueron reclutados en uno de tres cohortes: Cohorte 1 recluió pacientes con enfermedad activa que requerían cirugía o esperaban que la cirugía resultara en morbilidad severa (n=74 pacientes, incluyendo metástasis pulmonar); Cohorte 2 reclutó pacientes con enfermedad quirúrgicamente resecatable cuya cirugía se asociaba a morbilidad grave (ej. resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); Cohorte 3 reclutó pacientes que participaron previamente en el Estudio 5. Los criterios de respuesta del estudio fueron el tiempo para la progresión de la enfermedad (basado en el criterio del investigador) para la cohorte 1 y la proporción de pacientes sin cirugía a los 6 meses para la Cohorte 2. También se evaluaron los resultados de dolor y el beneficio clínico.
En la cohorte 1, la mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad no se alcanzó, ya que sólo 6 de los 169 pacientes tratados (3,6%) tuvieron progresión de la enfermedad. En la Cohorte 2, Denosumab prolongó el tiempo para la cirugía, redujo la morbilidad de la cirugía planeada, y redujo la proporción de pacientes sometidos a cirugía. 64 de los 71 (90,1%; 95% IC: 80,7%, 95,9%) pacientes sometidos tratados con Denosumab no habían sido sometidos a cirugía a los 6 meses. En general, de los 100 pacientes para quienes se había planeado cirugía, 74 pacientes (74%) no habían sido sometidos a la cirugía, y 16 pacientes (16%) fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico con menor morbilidad que el planeado al basal (Tabla 3).
En las cohortes 1 y 2 combinadas, se observó una reducción significativa en el peor dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos en relación con el valor basal) en 31,4% de los pacientes en riesgo (es decir, aquellos con una puntuación de peor dolor ≥ 2 al inicio) en 1 semana de tratamiento, y ≥ 50% en la semana 5. Estas mejoras de dolor se mantuvieron en todas las evaluaciones posteriores. En un análisis post hoc, al menos la mitad de los pacientes evaluables tuvieron una reducción ≥ 50% en la puntuación de peor dolor en relación con el valor basal en todos los puntos de evaluación posteriores al inicio a partir de la semana 9.
Se llevó a cabo una revisión retrospectiva independiente de imágenes radiográficas para los pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6. De los 305 pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6, 190 tuvieron al menos 1 criterio de respuesta evaluable y se incluyeron en el análisis (Tabla 4).
Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a los siguientes criterios para determinar la respuesta objetiva del tumor:
- Criterios modificados de la Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST 1.1) para evaluar la carga tumoral basados en tomografía computarizada (CT) / imágenes por resonancia magnética (MRI).
- Criterios modificados de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) para evaluar la respuesta metabólica usando tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET).
- Criterios modificados Choi Inversos para evaluar el tamaño y la densidad tumoral usando análisis Hounsfield basados en CT/MRI (Densidad/Tamaño).
En general, con Denosumab se alcanzaron las respuestas objetivas del tumor en el 71,6% (95% CI 64,6, 77,9) de los pacientes (Tabla 4). La mediana de tiempo para la respuesta fue 3,1 meses (IC 95% 2,89, 3,65). La mediana de duración de la respuesta no fue determinada, ya que algunos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad, con una mediana de seguimiento de 13,4 meses. Los resultados de eficacia en adolescentes con esqueleto maduro fueron similares a aquellos observados en adultos.

Pacientes de edad avanzada
No se diferenciaron en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y jóvenes. Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales). Los estudios clínicos controlados de Denosumab en el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en pacientes de más de 65 años reportaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes.
Insuficiencia renal
Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo de la función renal durante el tratamiento con Denosumab (ver sección Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales).
En estudios clínicos de pacientes sin cáncer avanzado con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal grave [clearance de creatinina <30 mL/min] en diálisis) hubo mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y ausencia de segundo de cálcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver Advertencias y precauciones especiales para el uso: hipocalcemia).
Insuficiencia Hepática
No se ha estudiado el perfil de seguridad y eficacia de Denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad clinicamente significativa a Denosumab o a alguno de los excipientes de **Clonomab®**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO
Hipocalcemia
La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con **Clonomab®**. Se requiere suplemento de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que haya hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante el tratamiento con **Clonomab®**. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.
En la postcomercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave (ver sección Reacciones adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera un suplemento de calcio adicional a corto plazo.
Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)
Se reporto osteonecrosis de la mandíbula (ONM) con frecuencia en los pacientes que recibían Denosumab (ver sección Reacciones adversas). En estudios clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con exposiciones más prolongadas.
La higiene oral deficiente, los procedimientos dentales invasivos (ej. extracción dental), el tratamiento con medicación anti-angiogénica, la enfermedad periodontal o la infección oral fueron factores de riesgo para ONM en los pacientes tratados Denosumab en los estudios clínicos.
Se debe realizar un examen bucal con tratamiento odontológico preventivo antes de iniciar el tratamiento con **Clonomab®**, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONM.
Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con **Clonomab®**.
Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, se debe seguir el juicio clínico del médico tratante y/o odontólogo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.
Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONM mientras se encuentren bajo tratamiento con Denosumab deberán recibir cuidados de un odontólogo. En pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con **Clonomab®**, debe considerarse una discontinuación temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.
Fractura femoral atípica
Se ha reportado fractura femoral atípica con Denosumab. La fractura femoral atípica puede ocurrir con o sin traumatismo leve en la región sub-trocánter y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. Se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con comorbilidades (por ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, bifosfonatos y uso de ciertos medicamentos (por ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También se ha reportado estos eventos sin tratamiento anti-resorción. Durante el tratamiento con **Clonomab®**, aconseje a los pacientes que reporten cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta y se debe examinar el fémur contralateral.
Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento
Se ha reportado hipocalcemia clínicamente significativa que requiere hospitalización, y complicada por falla renal aguda, en pacientes tratados con Denosumab por tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento, semanas a meses luego de la discontinuación del tratamiento. Luego de la discontinuación del tratamiento, se debe monitorear a los pacientes para signos y síntomas de hipocalcemia severa y realizar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico y renales. También se ha reportado estos eventos después de cálcio y vitamina D. La hipercalcemia debe ser controlada clínicamente (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS: Pobladores de pacientes especiales y REACCIONES ADVERSAS).
Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de discontinuación del tratamiento
Las Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM), no relacionadas a metástasis óseas, pueden ocurrir tras la discontinuación del tratamiento con Denosumab, especialmente en pacientes con factores de riesgo como osteoporosis o fracturas previas.
Aconseje a los pacientes a no interrumpir el tratamiento con Denosumab sin la recomendación de su médico. Cuando el tratamiento con Denosumab es discontinuado, evalúe el riesgo individual de fracturas vertebrales.
Farmacos con mecanismo de acción similar
Clonomab® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en **Asumless®** (Denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con **Clonomab®** no deben recibir **Asumless®**, ni otros medicamentos que contengan Denosumab.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Denosumab.
En estudios clínicos, Denosumab ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en pacientes que recibieron previamente bisfosfonatos (ver sección Estudios clínicos). Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de Denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bifosfonatos intravenosos.
Interacción con pruebas de laboratorio y diagnósticas
Se desconocen interacciones con pruebas de laboratorio y diagnósticas.
Embarazo y Lactancia
Embarazo
No hay datos suficientes en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de **Clonomab®** en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con **Clonomab®**. A exposiciones de ABC hasta 16 veces superior al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de que el Denosumab afecte la fertilidad en machos y hembras (ver sección Características farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas y trastornos de fertilidad).
En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró Denosumab durante el período equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta 10 superior a la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se exam