

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas

IPT, 23/2018. V2

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022¹

La osteoporosis se caracteriza por una baja densidad mineral y el deterioro de la microarquitectura ósea lo que condiciona un hueso frágil con el consiguiente riesgo de fractura (1). Se considera osteoporosis grave la presencia de una o más fracturas por fragilidad documentadas (2). La fractura por fragilidad tiene dos características que la identifican: es originada por mínimos traumatismos y se produce habitualmente en localizaciones concretas (vertebras dorso-lumbares, fémur proximal, tercio proximal del húmero y antebrazo distal). La fractura vertebral es la más frecuente y en una proporción elevada es asintomática, o transcurre con dolor leve a moderado, lo que dificulta el diagnóstico. Las fracturas por fragilidad multiplican por dos el riesgo de sufrir una fractura de cadera. Ésta constituye la forma más grave de fractura por fragilidad, requiere intervención quirúrgica y se asocia con la mayor reducción de la funcionalidad y la calidad de vida, además de con un aumento de la mortalidad a corto plazo estimada entre el 5 y 10% a los 30 días y entre el 20-30% al cabo de un año (3). Supone además una importante carga de enfermedad para el Sistema Nacional de Salud en España.

La combinación de factores de riesgo clínicos y los valores de la densidad mineral ósea (DMO) constituyen actualmente un método habitual de valoración del riesgo de fractura. La prueba de referencia para la determinación de la DMO es la medición mediante la absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) en fémur proximal y columna lumbar. La validez y fiabilidad de la determinación de marcadores óseos para la predicción de fracturas por fragilidad es inconsistente.

Se ha observado una marcada variabilidad geográfica en la prevalencia de fracturas vertebrales a nivel mundial que no se explica solo con diferencias en la DMO. Los valores más altos de prevalencia para las fracturas vertebrales se corresponden con Norteamérica y Asia aunque las diferencias en los criterios de diagnóstico, a este nivel, disminuyen la calidad de los datos. La incidencia más alta de la fractura de cadera se corresponde históricamente con Europa (especialmente en el norte). En 2012 se publicó una tasa de incidencia ajustada por edad para cada 100.000 mujeres de 574 en Dinamarca, 539 en Suecia y 228 en España que contrastan con los 173 de China o 73 en Ecuador. En España el riesgo a los 10 años de sufrir una fractura osteoporótica mayor, en mujeres con fractura por fragilidad previa y sin otros factores de riesgo clínicos, es del 9,0%, en Dinamarca el 27%, Estados Unidos 21%, Japón 17%, Alemania 14% y Ecuador 2,9%. Esto es solo un ejemplo de esta heterogeneidad geográfica (4). Este hecho es muy importante a la hora de contextualizar, no solo cuáles son las variables de medida de eficacia más importantes en los ensayos clínicos, sino la validez externa de los resultados por cuanto que los sujetos que forman

parte de los ensayos clínicos puedan, o no, ser comparables a la población española.

Siendo las fracturas la principal complicación de la osteoporosis, el objetivo del tratamiento es su prevención y la medida de la eficacia de los tratamientos debe orientarse a la capacidad para reducir su incidencia. El aumento de la DMO o la mejora de los marcadores de remodelado óseo constituyen objetivos secundarios. De hecho la utilidad de la DMO, como indicador clínico de osteoporosis, es limitada y constituye solo uno entre un importante número de factores de riesgo de fractura. Boussein y col. analizaron la relación entre los cambios en la DMO y la reducción del riesgo de fractura. Un análisis que contó con limitaciones significativas que, como bien indican los autores, pueden llevar a asunciones que no son ciertas (5). Aunque las variables intermedias o subrogadas son habitualmente fácilmente medibles, y facilitan el desarrollo de ensayos clínicos, deben poder reproducir con exactitud el efecto de los medicamentos sobre las variables finales o principales y éstas deben constituir las variables verdaderamente importantes para los pacientes (como mortalidad, morbilidad o calidad de vida). Solo de esta forma podrán participar plenamente en las decisiones importantes para ellos (6).

Todo ello determinará la selección de las variables de medida más adecuadas. La fractura de cadera por relacionarse con la mayor mortalidad y pérdida de funcionalidad constituye la variable de eficacia de mayor relevancia clínica.

El tratamiento actual de la osteoporosis grave, en mujeres con alto riesgo de fractura, incluye habitualmente terapia farmacológica añadida a las medidas básicas no farmacológicas. Los fármacos disponibles han demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales morfológicas, variable de dudosa relevancia clínica, sin embargo, su efecto sobre la prevención de las fracturas de cadera no es concluyente. Además, producen importantes efectos adversos, muchos de ellos, paradójicamente, de tipo óseo. Aunque su frecuencia de aparición pueda parecer baja, no deja de ser importante si se tiene en cuenta el elevado número de tratamientos prescritos. Alendronato y risedronato se han considerado primera línea de tratamiento, en la mayoría de los casos, durante 5-10 años. No existe evidencia del beneficio de tratamientos superiores a los 10 años y el manejo en estos casos debe ser individualizado valorando la relación beneficio/riesgo (7). En todo caso, su eficacia en fracturas no vertebrales y de cadera es controvertida. En mujeres con intolerancia oral o contraindicación, el zoledronato durante 3-6 años constituye una alternativa, aunque su uso está limitado en la práctica clínica por la necesidad de la administración endovenosa (IV). Denosumab (anticuerpo monoclonal IgG2 humano de administración subcutánea semestral) mostró reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres sin fractura vertebral previa, no siendo concluyentes los datos en fractura de cadera (8). En 2019 se comunicó un riesgo incrementado de fracturas vertebrales múltiples asociado a la suspensión del tratamiento con denosumab, un riesgo cuatro veces mayor en pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían (9). Teriparatida mostró eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales pero el riesgo de osteosarcoma observado en ratas junto con el hecho de no haber demostrado eficacia en la prevención de fractura de cadera y presentar una duración de tratamiento limitada a 24 meses no lo posicionan como un comparador adecuado.

A la luz de lo anteriormente expuesto y con las cautelas expresadas, alendronato, risedronato y zoledronato constituirían los principales comparadores de romosozumab en la indicación autorizada.

ROMOSUZUMAB (EVENTITY®)

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 4 de febrero de 2021.

Romosozumab se ha autorizado por el procedimiento centralizado en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres con alto riesgo de fractura. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) e hipocalcemia. Romosozumab se presenta como una pluma precargada para administración por vía subcutánea (SC) que contiene 105 mg de romosozumab (90mg/mL). La pauta posológica consiste en la administración de 210 mg en dos inyecciones SC, de manera consecutiva y en lugares separados, una vez al mes durante 12 meses. Después de este tiempo se recomienda continuar con un tratamiento antirresortivo (10). Durante el tratamiento, las pacientes deben recibir además suplementos de calcio y vitamina D.

Farmacología

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2, obtenido mediante tecnología ADN recombinante, que se une y bloquea la esclerostina. Presenta un mecanismo dual sobre el remodelado óseo. Por un lado incrementa la formación de hueso mediante la activación de células de revestimiento óseo, incrementa la producción de matriz ósea por los osteoblastos y el reclutamiento de células osteoprogenitoras. Secundariamente romosozumab produce cambios en la expresión de mediadores de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea (10).

Eficacia

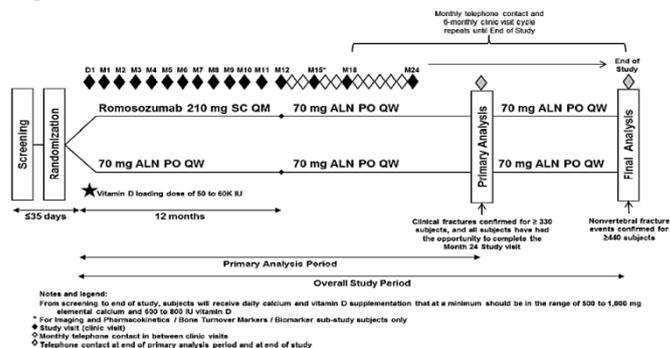
La eficacia clínica de romosozumab 210mg se ha estudiado en dos estudios principales: FRAME frente a placebo y ARCH frente a alendronato; ambos multicéntricos internacionales en mujeres entre 55 y 90 años (11).

El estudio FRAME (12) se diseñó como un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo 12 meses y posterior extensión inicialmente a 24 meses con denosumab 60mg SC cada 6 meses en ambos brazos. Participaron 7.180 mujeres con T-score de -2,5 a -3,5 en cadera o cuello femoral. Fueron excluidas del ensayo las pacientes con fractura previa de cadera, una fractura vertebral grave o más de dos fracturas vertebrales moderadas. Las características basales de la población del ensayo fueron: mujeres de 71 años, el 14% tenía una fractura vertebral, el 4% tenía 2 o más fracturas vertebrales y una DMO de -2,7 en columna vertebral, -2,5 en cadera y -2,75 en cuello femoral. La variable principal de eficacia fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en los meses 12 y 24. Como variables secundarias se midieron, entre otras, las fracturas clínicas y las no vertebrales.

A los 12 meses se observó una reducción estadísticamente significativa de las fracturas vertebrales y fracturas clínicas, pero no en las fracturas no vertebrales. Esta diferencia se mantuvo a los 24 meses para las fracturas vertebrales pero no para las fracturas clínicas ni para las no vertebrales (12).

El estudio ARCH (13) se diseñó como un ensayo clínico doble ciego, controlado con alendronato 70mg/semana durante 12 meses y posterior extensión abierta de otros 12 meses con alendronato semanal en ambos brazos (Figura 1). Participaron 4.093 mujeres. Las características basales de la población del estudio ARCH fueron: media de edad 74,3 años, 96% con fractura vertebral previa, 99% con fractura osteoporótica previa, DMO T-score en columna lumbar -2,96 y en cadera -2,80 y -2,90 en cuello femoral. El 31-32% de las pacientes eran hispanas. Las variables principales del estudio fueron: la aparición de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses y las fracturas clínicas (variable compuesta que incluye las fracturas vertebrales sintomáticas y no vertebrales) en el análisis primario. Este análisis se realizó cuando todas las participantes habían completado su visita de estudio en el mes 24 y se confirmaron eventos de fractura clínica para al menos 330 mujeres, lo que se produjo después de una mediana de seguimiento de 33 meses.

Figura 1: Diseño del estudio ARCH



Se recogen en la Tabla 1 las características basales más importantes, en el estudio ARCH, para la extrapolación de los resultados en la población española.

Tabla 1: Resumen de las principales características basales y demográficas del estudio ARCH

	Alendronato 70 mg/semana (N=2.047)	Romosozumab 210 mg/mes (N=2.046)
Edad (años) media ± DE	74,2±7,5	74,4±7,5
Región geográfica n(%)		
Europa Central y Este	798 (39,0)	835 (40,8)
América latina/central	727 (35,5)	674 (32,9)
Europa Oeste y Australia/Nueva Zelanda	264 (12,9)	269 (13,1)
Presencia de fractura vertebral n(%)	1.964 (95,9%)	1.969 (96,2%)
DMO T-score en columna vertebral lumbar media ± DE	-2,99±1,24	-2,94±1,25
DMO T-score en cadera total media ± DE	-2,81±0,67	-2,78±0,68
DMO T-score en cuello femoral media ± DE	-2,90±0,50	-2,89±0,49
DE: desviación estándar DMO: densidad mineral ósea		

Nota Fuente: Adaptado de *European public assessment report (EPAR)*

Como característica diferencial entre ambos estudios destaca la exclusión, en el estudio FRAME, de los pacientes de más gravedad (DMO T-score ≤-3,50 en cadera total o cuello femoral e historial de fractura de cadera) que representan la población diana para la que se ha autorizado romosozumab.

En el estudio ARCH se observó una menor incidencia de las fracturas vertebrales a los 24 meses, 8,0% con alendronato-alendronato *versus* 4,1% con romosozumab-alendronato, p<0,001. También se observó una menor incidencia de las fracturas clínicas a los 33 meses de seguimiento, 13% con alendronato-alendronato *versus* 9,7% con romosozumab-alendronato, p<0,001.

La variable secundaria más reseñable por su valor clínico fue la fractura de cadera (incluidas fracturas de cuello de fémur, trocánteras y subtrocánteras) medidas a los 12 y 24 meses. Adicionalmente se midieron las fracturas no vertebrales y el incremento de la DMO en

columna vertebral, cadera y cuello femoral. Se presentan en la tabla 2 los resultados más importantes del estudio ARCH. En el análisis realizado al mes 12 y al mes 24 para fracturas no vertebrales y de cadera no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En cambio en el análisis primario a los 33 meses (análisis primario preespecificado, cuando el estudio tuvo potencia estadística suficiente para detectar diferencias en el riesgo de fractura con significación estadística) para las fracturas no vertebrales sí se hallaron diferencias significativas: 10,6% *versus* -8,7%, $p=0,037$ (11) y también en las fracturas de cadera 3,2% y 2,0% para alendronato y romosozumab respectivamente.

Tabla 2: Resumen del efecto de romosozumab sobre la incidencia y el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, clínicas, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis

	Alendronato/ Alendronato n/N (%)	Romosozumab/ Alendronato n/N (%)	RAR (%) (IC 95%)	RRR (%) (IC95%)	P
Nueva fractura vertebral 12 meses	85/1.703 (5,0)	55/1.696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)	<0,001
Nueva fractura vertebral 24 meses	147/1.834 (8,0)	74/1.825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)	<0,001
Clínicas					
Hasta el mes 12	110/2.047 (5,4)	79/2.046 (3,9)	1,8 (0,5, 3,1)	28 (4, 46)	0,027
Análisis primario	266/2.047 (13,0)	198/2.046 (9,7)	ND ^d	27 (12,39)	<0,001
No vertebrales					
Hasta el mes 12	95/2.047 (4,6)	70/2.046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)	0,057
Análisis primario	217/2.047 (10,6)	178/2.046 (8,7)	ND ^d	19 (1, 34)	0,037
De cadera					
Hasta el mes 12	22/2.047 (1,1)	14/2.046 (0,7)	0,3 (-0,3, 0,9)	36 (-26, 67)	0,19
Análisis primario	66/2.047 (3,2)	41/2.046 (2,0)	ND ^d	38 (8,58)	0,015

^aReducción absoluta del riesgo (RAR) y reducción del riesgo relativo (RRR) basándose en el método de Mantel-Haenszel ajustado por estratos de edad, puntuación de T de DMO de la cadera total inicial ($\leq -2,5$, $> -2,5$) y presencia de fracturas vertebrales graves en el momento inicial. Las comparaciones entre los tratamientos se basan en el modelo de regresión logística ajustado.

^bLas fracturas clínicas incluyen todas las fracturas sintomáticas, incluyendo las fracturas no vertebrales y vertebrales dolorosas. Las comparaciones entre los tratamientos se basan en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^cMediana de seguimiento aprox. 33 meses.

^dND: no disponible, dado que las mujeres presentan exposición diversa en el análisis primario.

Nota Fuente: Adaptado de Ficha técnica y *European public assessment report* (EPAR)

Romosozumab durante 12 meses aumentó la DMO en columna vertebral lumbar 7,4% (IC95% 7,0-7,8) y en cadera total 2,9% (IC95% 2,7-3,2) en comparación con alendronato solo, en el mes 12 (valor de $p<0,001$). La diferencia significativa en la DMO alcanzada en los primeros 12 meses se mantuvo hasta el mes 36 con la transición/continuación a alendronato. En lo relativo a variables compuestas como las *fracturas osteoporóticas importantes* que incluyen fractura de cadera, de antebrazo, de húmero y vertebral clínica, no tienen todas ellas el mismo peso sobre resultados finales como son la mortalidad o la pérdida de funcionalidad por lo que su interpretación debe ser realizada de manera individualizada.

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la nasofaringitis (13,6%) y artralgia (12,4%). También fueron frecuentes la sinusitis, hipersensibilidad, erupción cutánea, dermatitis, cefalea, dolor cervical, espasmos musculares reacciones en el lugar de la inyección (especialmente dolor y eritema). Pese a la baja incidencia ($<0,1\%$) es de mencionar, por su significación clínica, la aparición de hipocalcemia (10,11).

Con respecto a los efectos de mayor gravedad en el estudio ARCH se detectó un incremento de eventos cardiovasculares graves asociados al uso de romosozumab, medidos mediante una variable compuesta (MACE) que incluyó muerte por cualquier causa, IAM grave y ACV grave (11). En este estudio el resultado de MACE fue superior en el brazo de romosozumab frente a alendronato con un HR 1,7 (IC95% 1,1-2,6). El NNH a los 12 meses de MACE fue 99 (11). Otro ensayo realizado en hombres con osteoporosis también mostró una tendencia al incremento del riesgo cardiovascular HR 1,6 (IC95% 0,3-7,7). Sin embargo, en el estudio FRAME con una población 4 años más joven y osteoporosis menos severa, no se observó un aumento de MACE: HR 1,1 (IC95% 0,7-1,7), aunque sí un incremento de la mortalidad en los mayores de 75 años (11). Estos datos, junto a la eficacia menos convincente en la población con osteoporosis más leve y la ausencia de algún subgrupo identificable con menor riesgo de MACE, motivaron el rechazo de la autorización de comercialización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (11).

Tras la posterior re-evaluación de los datos se observó que las diferencias de mortalidad se debieron principalmente a un mayor número de IAM e ictus fatales. En el ensayo ARCH, durante los primeros 12 meses de tratamiento doble ciego con romosozumab, 16 mujeres (0,8%) presentaron IAM en el grupo con romosozumab frente a 5 (0,2%) en el grupo con alendronato y 13 mujeres (0,6%) presentaron ACV en el grupo con romosozumab frente a 7 (0,3%) en el grupo con alendronato (11). Como consecuencia, para tratar de mitigar los riesgos, romosozumab ha sido finalmente autorizado contraindicando su uso en pacientes con antecedentes de IAM o ACV así como incluyendo la necesidad de valorar la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo o insuficiencia renal). Adicionalmente, se ha estimado oportuno requerir la realización de un estudio de seguridad post-autorización para valorar el comportamiento del fármaco en condiciones reales.

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y las fracturas de fémur atípicas (FFA) son eventos adversos muy relevantes, aunque muy poco frecuentes asociados a la exposición prolongada a tratamientos antiresortivos y se han observado también en los pacientes que recibieron romosozumab-denosumab, alendronato-romosozumab, pero no en los que recibieron placebo-denosumab. Se ha establecido un plan de minimización de riesgos que incluye un programa educativo dirigido a profesionales y pacientes con el objetivo de minimizar los eventos cardiovasculares graves (IAM y ACV), hipocalcemia y ONM (10,11).

DISCUSIÓN

Los bisfosfonatos se han utilizado en el manejo de la osteoporosis a lo largo de las últimas décadas, aunque actualmente no existe un tratamiento farmacológico estándar. De hecho, para obtener la autorización de comercialización, las agencias reguladoras permiten que los nuevos fármacos se sigan comparando con placebo. Junto con el denosumab, han mostrado eficacia en prevención de la fractura vertebral morfológica, entidad de dudosa validez metodológica y relevancia clínica. De hecho, este método no se utiliza para el diagnóstico de fracturas óseas en la práctica clínica. Por otro lado, su

efectividad frente a la fractura de cadera no es concluyente (evidencia procedente de resultados de variables secundarias exploratorias o de análisis *post-hoc* de ensayos clínicos). En este escenario, no pocos pacientes se ven afectados por nuevas fracturas a pesar de los tratamientos, cuya duración tampoco ha sido claramente establecida. Además, estos se han asociado a la aparición de FFA y ONM, siendo necesario evaluar convenientemente el balance beneficio-riesgo ante tratamientos prolongados (por definición en la osteoporosis severa). Por todo ello, se hace necesario continuar en el desarrollo de nuevos medicamentos.

La población en la que se basa la autorización de uso en osteoporosis grave se corresponde con la del estudio ARCH. Son mujeres con una media de edad de 74 años, el 96,1 % presentaba una fractura vertebral y el 99,0 % una fractura osteoporótica previa. La media de las puntuaciones de DMO en la columna vertebral lumbar, la cadera total y el cuello del fémur fue -2,96, -2,80 y -2,90 respectivamente. La población del estudio FRAME tenía una osteoporosis menos severa, con menor riesgo de fractura y en la que no se demostró beneficio estadísticamente significativo en la reducción de fractura no vertebral ni en la de cadera (aunque eran variables secundarias).

El estudio ARCH ha puesto de manifiesto una menor incidencia de fracturas vertebrales y fracturas clínicas con romosozumab SC comparando con alendronato semanal a los 12 meses (fase final de tratamiento con romosozumab) y Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) del 1,8% (NNT de 54 para fracturas vertebrales y NNT de 56 para fracturas clínicas) para ambos tipos de fracturas en mujeres con fracturas previas. Este beneficio aumentó hasta el 4% en el caso de las fracturas vertebrales al mes 24. No se alcanzó significación estadística para las no vertebrales ni para las de cadera al final de la fase de tratamiento de 12 meses con romosozumab ni a los 24 meses de inicio del estudio. Sin embargo, sí se alcanzaron resultados estadísticamente significativos a los 33 meses para ambas variables secundarias. Estos datos tienen como valor añadido el haber utilizado como comparador el alendronato y tratarse de las variables de mayor relevancia clínica (incluida la fractura de cadera). Sin embargo este valor debe interpretarse en su contexto: se trata de una variable secundaria exploratoria y en la que la magnitud del efecto es moderada. Se acompaña todo ello de aumentos de la DMO (que se correlacionarían con una reducción del riesgo de fractura) a nivel de columna vertebral lumbar y cadera total que se mantienen hasta el mes 24 (11). Estos resultados obtenidos en el entorno ideal de un ensayo clínico pueden verse afectados por dos circunstancias a la hora de extrapolarlos a las mujeres españolas: la adherencia terapéutica (considerada baja en la osteoporosis) y la representatividad de la muestra en lo que al condicionante geográfico se refiere.

No se ha estudiado la eficacia de romosozumab frente a otros bisfosfonatos (risedronato y zolendronato). No hay datos que comparen la adherencia terapéutica de romosozumab y sus alternativas terapéuticas. La eficacia del tratamiento antiosteoporótico siempre ha estado lastrado por la adherencia terapéutica fuera del entorno de los ensayos clínicos. También serían necesarios más estudios que pongan de manifiesto la satisfacción y preferencia de los pacientes. Con respecto a la administración de zoledrónico IV, Fobelo y col. en una revisión sistemática describieron una preferencia de los pacientes por la menor frecuencia de administración siendo siempre superior para zoledrónico IV anual con respecto a alendronato semanal, también describieron niveles del 65,6-100% de adherencia para zoledrónico IV y 44,8-66% para alendronato semanal (14).

Este medicamento fue inicialmente rechazado por la Agencia Europea de Medicamentos por el incremento del riesgo de MACE en la población de osteoporosis grave (estudio ARCH) y el incremento de la mortalidad en pacientes mayores de 75 años con osteoporosis menos severa (estudio FRAME).

En pacientes con osteoporosis menos severa (estudio FRAME) se observó un menor riesgo de MACE, pero la eficacia de romosozumab era también menos convincente sin demostrar una reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera. Al tratarse de un ensayo frente a placebo, el riesgo de fractura debía ser menor en esta población, si no, tendríamos un problema ético. Posteriormente la EMA re-evaluó el medicamento y lo autorizó con la propuesta de actividades de minimización de riesgos y contraindicación en antecedentes de infarto de miocardio e ictus y el material educativo para los pacientes. Sin embargo, no se han publicado los datos *post-hoc* según los cuales la EMA reconsideró su decisión inicial de no autorizar el fármaco. Ello impide un análisis independiente y que los sistemas de salud puedan evaluar adecuadamente la pertinencia o no del uso de este medicamento.

En lo referente al Número Necesario para Tratar (NNT) y Número Necesario para Dañar (NNH) a los 12 meses del estudio ARCH, el NNT para evitar una fractura clínica sería 56, para evitar una no vertebral NNT igual a 71 y un NNH de MACE igual a 99.

El exceso de riesgo de MACE persiste ya que aun excluyendo la población con historia de IAM o ictus se esperarían 2 eventos MACE extra /1000 pacientes (11).

Con respecto a la seguridad, los datos de eventos cardiovasculares asociados a romosozumab, pese a la contraindicación en pacientes con historial de IAM o accidente cerebrovascular, suponen un motivo de preocupación y cautela, obligando a una decisión individualizada y al seguimiento cuidadoso de las pacientes. En pacientes con osteoporosis grave pese al tratamiento adecuado y buena adherencia a alendronato o risedronato, existen otras opciones terapéuticas. El beneficio a medio plazo demostrado con romosozumab debe sopesarse con las incertidumbres de seguridad cardiovascular, así como del mantenimiento del efecto a largo plazo, teniendo en cuenta que existen alternativas disponibles en esta indicación.

CONCLUSIÓN

Eficacia

Romosozumab mostró superioridad a los 12 meses de tratamiento frente a alendronato semanal en reducción de fracturas vertebrales morfológicas (RAR 1,84%) y fracturas clínicas (RAR 1,8%) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave (fracturas previas y/o DMO <-2,5 en todas las localizaciones), pero no así en fracturas no vertebrales y de cadera. La eficacia en reducción de fracturas no vertebrales (incidencia 8,7% *versus* 10,6%, $p=0,040$) y de cadera (incidencia 2,0% *versus* 3,2%, variable secundaria exploratoria) se observó más tarde en el análisis primario a los 33 meses. La reducción de fracturas de cadera constituye la variable más adecuada de medida de la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis, presentando la definición de fracturas vertebrales y clínicas mayor controversia. No se realizaron comparaciones directas con otros bisfosfonatos ni con denosumab. Estos resultados se pusieron de manifiesto en mujeres mayores (media de edad 74 años) con osteoporosis severa y antecedentes de fractura).

Seguridad

Se detectó un incremento de eventos cardiovasculares (IAM grave y ACV grave) y una mayor mortalidad asociada al uso de romosozumab. Aún excluyendo a la población con antecedentes de IAM o ictus se esperarían dos eventos MACE extra/1000 pacientes. Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de IAM y ACV y debe evaluarse cuidadosamente la presencia de factores de riesgo cardiovascular al inicio y durante el tratamiento.

Deben considerarse la FFA, ONM y la hipocalcemia como riesgos identificados para romosozumab.

Adecuación

La administración subcutánea de dos dosis de manera consecutiva en diferentes localizaciones y con periodicidad mensual durante 12 meses junto con el dolor y eritema en el lugar de la inyección como reacción adversa frecuente pueden condicionar la adherencia. No se ha estudiado este aspecto. Debe ser tenida en cuenta la preferencia de las pacientes tras recibir información adecuada a su nivel de comprensión con el fin de garantizar el principio de autonomía. Esta información debe abarcar resultados esperados sobre variables relevantes para ellas como pueden ser la reducción de fracturas, la calidad de vida, la capacidad funcional o la muerte. Es difícil entender que las variables subrogadas, como la DMO, puedan dar respuesta a las decisiones que les afectan.

Posicionamiento

La dudosa relevancia clínica de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas clínicamente relevantes y las dudas sobre la seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, ya lastrada en la farmacología de la osteoporosis por otras moléculas, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento EVENITY® (romosozumab) en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura. La financiación se limita a mujeres con osteoporosis grave definidas como $DMO \leq -3,0$ y elevado riesgo de fractura previamente tratadas con bifosfonatos o con contraindicación a estos, que hayan experimentado una fractura previa por fragilidad (fractura osteoporótica mayor en los 24 meses previos), sin antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria (incluidas revascularizaciones y hospitalización por angina inestable). Los pacientes deben tener un riesgo cardiovascular bajo o moderado, según REGICOR (un riesgo < 10% en las tablas de Framingham-REGICOR) o un riesgo bajo o moderado, < 5% en las tablas del SCORE.

Se establece criterio de parada de tratamiento en línea con la ficha técnica de 12 meses de duración de tratamiento.

La elección entre EVENITY® (romosozumab) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993; 94:646-50.
2. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al; The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1):43.
3. Pallardo-Rodil B, Gómez-Pavón J, Menéndez-Martínez P. Mortalidad tras fractura de cadera: modelos predictivos. Med Clin (Barc). 2020;154(6):221-231.
4. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporosis Int. 2012;23:2239-56.

5. Bouxsein ML, Eastell R, Lui L, Wu L, de Papp A, Grauer A y col. Change in bone density and reduction in fracture risk: A meta-regression of published trials. J Bone Miner Res. 2019;34(4):632-42.

6. Yudkin J, Lipska K y Montori V. The idolatry of the surrogate. BMJ 2011;343:d7995.

7. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al; The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12:43.

8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;20;361(8):756-65.

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-9-2019-denosumab.pdf

10. Evenity®. Ficha técnica. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_es.pdf

11. Evenity®. Final CHMP assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use. Amsterdam: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 2020.

12. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S y col. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543.

13. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T y col. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Eng J Med. 2017;377(15):1417-1427.

14. Fobelo LozanoMJ, Sánchez-Fidalgo S. Adherence and preference of intravenous zoledronic acid for osteoporosis versus other bisphosphonates. Eur J Hosp Pharm. 2019; 26:4-9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

María Mercedes Guerra García. Farmacéutica de Atención Primaria. SAP Porriño. Área Sanitaria de Vigo. Servizo Galego de Saúde

Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Reumatología, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la RevalMed.