



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



## ROMOSUZUMAB

### Arriskuak ditu eta onura gutxi

Izen komertzialak eta aurkezpena

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientiak: Sodio hidroxidoa, sakarosa.

▼ **EVENITY® (UCB PHARMA)**

Sendagaiak emateko baldintzak Medikuaren errezeta. Ikuskaritzaren bisatua. Ospitale-diagnostikoa

(105 mg, aurretik kargatutako 2 luma; 466,87 €)

Ebaluazio-data: 2022ko otsaila

Merkaturatze-data: 2022ko urria

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Romozumab (ROMO) antigorputz monoklonala da, osteoporosi larria tratatzeko baimendua, menopausia osteko aldiandauden emakumeekin erabiltzeko, hausturak izateko arrisku handia dutenean. Finantzatuta dago, eta bisatua behar du, hezur-  
ren dentsitate minerala (HDM) 3koa edo gutxiagokoa duten eta, horrenbestez, haustura-arrisku handia duten emakumeekin  
erabiltzeko, baldin eta aldeztu aurretik bisfosfonatoen bidezko tratamendua jaso badute edo bisfosfonatoak kontraindikaturatuta  
badituzte, eta, hauskortasuna dela-eta, aldeztu aurretik haustura bat eduki badute (haustura osteoporotiko handia aurreko 24  
hilabeteetan), eta, betiere, arrisku kardiobaskular txikia edo neurritsua badute eta miokardioko infartu akutuen, istripu zere-  
brobaskularren edo gaixotasun arterial koronarioaren aurrekaririk gabeak badira. Tratamenduak 12 hilabetez irauten du,  
gehienez. Eteten denean, tratamendu antiresortiboa eman behar da.

ROMOk emaitza hobea eman zituen asteko alendronatoak baino, 12/24 hilabetera, haustura bertebra morfometrikoak eta  
haustura klinikoak murrizte aldera, menopausia osteko aldiandauden emakumeen artean (batez beste, 74 urte), osteoporosi larria  
zutenetan (aurretiko hausturak eta/edo  $< -2,5$  HDM atal guztietan); ez, ordea, ornoetakoak ez diren hausturetan eta aldakakoetan  
(bigarren mailako aldagai esploratzaileak), eta azken horiek dira garrantzi kliniko handiena dutenak osteoporosiari aurre egiteko  
tratamenduen eraginkortasuna neurtzeko. ROMOren eta alendronatoaren arteko aldea eraginkortasunari dagokionez, eta ornoe-  
takoak ez diren hausturetan eta aldaka-hausturetan murrizte aldera, 33 hilabetera ikusi zen, lehen mailako analisian. Lehenengo  
kasuan intzidentzia % 8,7koa eta % 10,6koa izan zen ( $p = 0,040$ ), hurrenez hurren, eta bigarrenetan, beriz, % 2,0koa eta %  
3,2koa, hurrenez hurren. Lortutako emaitza, estatistikoki esanguratsua izan arren, 82 paziente tratatu beharko liriteke romoso-  
zumabarekin (% 95eko KT, 45-500), aldaka-haustura bat ekidetzeko.

ROMO ez da beste bisfosfonato batzuekin alderatu, ezta denosumab edo teriparatidarekin ere, hausturen murrizketa aldagai  
nagusi gisa ebaluatzen duten saiakuntzetan.

Segurtasunari dagokionez, gertaera kardiobaskularren (miokardioko infartu akutua eta istripu zerebrobaskular larria) eta herio-  
tza-tasaren hazkundera antzeman zen ROMO erabiltzearekin lotuta. Miokardioko infartu akutuen edo ictusaren aurrekariak  
dituzten herritarrek alde batera utzita ere, aparteko bi gertaera kardiobaskular larri aurreikusiko liriteke 1.000 pazienteko.  
Kontraindikaturatuta dago erabiltzea miokardioko infartu akutuen eta istripu zerebrobaskularren aurrekariak dituzten pazien-  
teentzat, eta kontu handiz ebaluatu behar da arrisku kardiobaskularreko faktorerik ba ote dagoen tratamenduaren hasieran  
eta tratamenduan zehar. Beste arrisku batzuk ere antzeman dira, hala nola femurraren haustura atipikoak, barailaren osteo-  
nekrosia eta hipokaltzemia izatekoak.

Tratamenduarekiko atxikidura baldintzatuta egon daiteke, zenbait kontu direla-medio: hilean behin bi dosi elkarren segidan  
eman beharra larruazalaren azpian, 12 hilabetez zenbait gorputz-ataletan; injezioa jartzen den gorputz-atalean mina eta  
eritema agertzea (ohiko ondorio kaltegarria da) eta daukan kostu handia. Atxikidura ez da aztertu, eta garrantzitsua da, osteo-  
porosiari aurre egiteko tratamenduetan, oro har, txikia delako.

Ez da erreza romozumab bidezko tratamendua hartuta onura har dezaketen pazienteen profila aurkitzea, eta, horrenbestez,  
ez da aurrerapen terapeutikotzat jotzen. Izan ere, analisis esploratzailea denez, zalantzakoa da behatutako ondorioen garrantzi  
klinikoa ornoetakoak ez diren hausturak edo aldakakoak murrizteari dagokionez, eta ez dira ezagutzen epe luzera ekar ditzakeen  
ondorioak, ezta zer segurtasun-arazo izango dituzten ere, batez ere maila kardiobaskularrean.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozain-  
ketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez,  
helbide honetan: <https://www.notificARAM.es>

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

Ona da  
egoera  
konkretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBEKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin Da  
Baliotsi:  
Informazio  
Urriegin

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atara da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialari-  
riei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Kalifikazioa batera eman dute Andaluziako, Gaztela eta Leongo, Nafarroako eta EAeko medikamentu berrien ebaluazio-batzordeek (MBEB).** Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIOA/KONTRAIKAZIOAK<sup>10</sup>

Osteoporosi larria tratatzeko gomendatua, menopausia osteko aldiandauden emakumeentzat, baldin eta haustura-arrisku handia badute. BISA-TUA behar du.

**Kontraindikaturak** miokardioko infartu akutuen, istripu zerebrobaskularren eta hipokalzemiaren aurrekariak dituzten pazienteentzat.

## EKINTZA-MEKANISMOA<sup>10</sup>

Romozumab IgG2 antigorputz monoklonal humanizatu bat da, DNA teknologia birkonbinatuaren bidez lortua, esklerostina hezur-birmoldaketaren gaineko mekanismo dual batekin lotzen eta blokeatzen dena: alde batetik, hezur-eraketa areagotzen du, hezur-estaldurako zelulak aktibatuz, eta hezur-matrizea sortzen du osteoblastoen bidez eta zelula osteoprogenitorreak biltzearen bidez, eta, bestetik, aldaketak eragiten ditu osteoklastoen bitartekarien espresioan, hezur-erresortzioa murriztuz.

## BOTIKA DOSIFIKATZEKO ETA EMATEKO BIDEA<sup>10</sup>

Bi injekzio, 105 mg-koa bakoitza (210 mg), larruzalpetik, bata bestearen atzetik eta gorputz-atal berezietan, hilean behin, gehienez 12 hilabetez. Pazienteek, gainera, kalczio-gehigarriak eta D bitamina hartu behar dituzte. Amaitzean, erresortzioaren kontrako tratamenduarekin jarraitu behar du.

Ez da dosia doitu behar giltzurrun-gutxiegitasuna dutenentzat, baina kalczio-kontzentrazio serikoa monitorizatu behar da giltzurrun-gutxiegitasun larria edo dialisia izanez gero.

Ez da saiakuntzarik egin gibelesko gutxiegitasunaren eragina ebaluatzeko.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>11, 13</sup>

ROMO erabiltzea hausturak saihesteko noraino den eraginkorra aztertzeko, bi saiakuntza egin dira: FRAME plazeboarekin alderatuz eta ARCH alendronatoarekin alderatuz; biak multizentrikoak, 55 eta 90 urte bitarteko emakumeen kasuan.

**FRAME:** itsu bikoitzeko saiakuntza, plazebo bidez 12 hilabetez kontrolatua, eta, ondoren, 24 hilabeteko luzapena, denosumab bidez (60 mg) azalpetik, 6 hilean behin, saiakuntzaren bi besoetan. Guztira, 7.180 emakumek parte hartu zuten. Zenbait paziente kanpo utzi ziren; hain zuzen ere, aurretik aldakako haustura, orno-haustura larria edo bi orno-haustura neurritsu baino gehiago zituztenak. Eraginkortasunaren aldagai nagusia: orno-haustura berriak 12. eta 24. hilabeteetan. Bigarren mailako aldagaiak: besteak beste, haustura klinikoak orno-haustura sintomatikoak eta ornoetakoak ez direnak barne eta ornoetakoak ez direnak.

12 hilabetera behatu zen estatistikoki nabarmen murriztu zirela ornoetako hausturak eta haustura klinikoak, baina ez, ordea, ornoetakoak ez diren hausturak. Alde berbera ikusi zen 24 hilabetera ornoetako hausturetarako, baina ez haustura klinikoetarako, ezta ornoetakoak ez direnetarako ere.

**ARCH:** itsu bikoitzeko saiakuntza, alendronato bidez kontrolatua (70 mg/astean), 12 hilabetez, eta beste 12 hilabeteko luzapen irekia, astean behin alendronato bidez, bi besoetan. Gainera, paziente guztiak kalcioa eta D bitamina jaso zuten saiakuntzan. Guztira, 4.093 emakumek parte hartu zuten. Ezaugarri basalak: 74,3 urte batez beste, % 96k aurretiko orno-haustura izan zuten, % 99k aurretiko haustura osteoporotikoa, hezurren dentsitate minerala (T-score) bizkarrezur lumbarean  $-2,96$ koa, aldakan  $-2,80$ koa eta femurraren lepoan  $-2,90$ koa. Aldagai nagusiak: 24 hilabetera orno-haustura gehiago eta haustura klinikoak aurrez zehaztutako lehen mailako analisian. Analisi hori egin zen ikerketak behar besteko potentzia lortu zuenean garrantzi estatistikoa duten hausturen arriskuan aldeak antzemateko; 33 hilabetera gertatu zen hori, aldeok baieztatu zirenean 330 paziente edo gehiagoren kasuan.

Orno-hausturen intzidentzia txikiagoa ikusi zen 24 hilabetera: % 8,0koa, alendronato-alendronatoarekin eta % 4,1koa, berriz, ROMO-alendronatoarekin,  $p < 0,001$ , NNT 17 (KT % 95, 13-25). 33 hilabetera haustura klinikoaren intzidentzia txikiagoa ere ikusi zen (% 13 alendronato-alendronatoa vs. % 9,7 ROMO-alendronatoa,  $p < 0,001$ ). 12 eta 24 hilabetera, ornoetakoak ez diren hausturen eta aldaka-hausturen kasuan, ez zen alde estatistikoki esanguratsurik aurkitu.

Lehen mailako analisian ere, 33 hilabetera, alde esanguratsua egon ziren ornoetakoak ez diren hausturetan ROMOren alde (% 10,6 vs % 8,7,  $p = 0,037$ ) NNT 53 (% 95eko KT, 27-1000). Aldaka-hausturetan (% 3,2 eta % 2,0 alendronatoarekin eta ROMOrekin, hurrenez hurren), 82 NNT (% 95eko KT, 45-500).

Hona bi ikerketen bereizgarri garrantzitsuena: FRAME saiakuntzatik kanpo geratu ziren paziente larrienak, alegia, hezurren dentsitate minerala (T-score)  $-3,50$ koa dutenak aldaka osoan edo lepo femoralean eta aldaka-hausturaren historiala dutenak. Haientzat baimenduta dago ROMO erabiltzea, hau da, haren xede-populazioa osatzen dute.

## SEGURTASUNA<sup>10, 11</sup>

Kontrako erreakzio ohikoak: nasofaringitisa (% 13,6) eta artralgia (% 12,4). Ohikoak: sinusitisa, hipersentikortasuna, larruzaleko erupzioa, dermatitisa, zefalea, lepoko mina, muskulu-espasmoak eta erreakzioak injektzio jarraitako gorputz-atalean. Intzidentzia txikia izan arren (< % 0,1), hipokaltzemia aipatu behar da, daukan garrantzi kliniko dela-eta.

Masailezuraren osteonekrosia (ONM) eta izterzuraren haustura atipikoak kontrako gertaera oso garrantzitsuak dira, oso gutxitan gertatzen

diren arren. Tratamendu antierresortiboekiko esposizio luzearekin lotuta daude, eta ROMO hartu zuten pazienteetan ere antzeman dira.

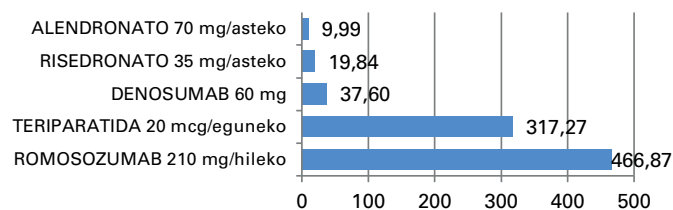
ARCH azterlanean ikusi zen gertaera kardiobaskular larriak areagotu egin zirela (gertaera kardiobaskular larriaren aldagai konposatua: edozein kausak eragindako heriotza, miokardio infartu akutua eta istripu zerebrobaskular larria) ROMO eta alendronatoa alderatuta [HR 1,7 (KT % 95 1,1-2,6)]. Gertaera kardiobaskular larrien NNHa, 12 hilabetera, 99 izan zen.

Osteoporosia zuten gizonekin egindako beste saiakuntza batek ere erakutsi zuen arrisku kardiobaskularra handitzeko joera [HR 1,6 (KT % 95 0,3 - 7,7)]. FRAMEn, biztanleria gazteagoa izanik eta osteoporosi ez hain larria edukita, ez zen antzeman gertaera kardiobaskular larrien gorakadatik, baina 75 urtetik gorakoan artean, ordea, heriotza-tasa hazi egin zen. Kontuan hartuta datu horiek, baita eraginkortasuna ez zela hain sinetsgarria osteoporosi arinagoa duten herritarren artean eta ez zegoela gertaera kardiobaskular larriak izateko arrisku txikiagoa zuten azpitalde identifikagarriak, EMAk erabaki zuen hasiera batean ez ematea ROMO merkaturatzeko baimenik.

Datuak berriz ebaluatu ondoren, behatu zen hilkortasunari dagokionez zuden aldeak miokardio infartu akutua eta iktus hilgarri gehiago izatearen ondorio izan zirela nagusiki. Arriskuak gutxitzeko, azkenean, ROMO baimendu egin da, baina kontraindikatu da, berriz, miokardio infartu akutuen eta istripu zerebrobaskularren aurrekariak dituzten pazienteentzat. Halaber, ezarri da zenbait kontu baloratzeko beharra dagoela: gaixotasun kardiobaskular ezarria eta arrisku kardiobaskularren beste faktore batzuk ote dauden (hipertentsioa, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabakismoa edo giltzurrun-gutxiegitasuna). Baimena eman osteko segurtasun-azterketa egitea ere eskatu da, farmakoak benetako baldintzetan nola jokatzen duen baloratzeko.

Arriskuak gutxitzeko plan bat ezarri da, gertaera kardiobaskular larriak (miokardio infartu akutua eta istripu zerebrobaskularra), hipokaltzemia eta masailezuraren osteonekrosia gutxitze aldera.

## TRATAMENDUAREN HILEKO KOSTUA (€)



## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Hauskortasunak eragindako hausturak prebenitzea du helburu osteoporosiaren tratamenduak (ornoetako hausturak, ornoetakoak ez direnak eta aldakakoak). Aldakaren haustura garrantzi kliniko handieneko eraginkortasun-aldagaia da, hilkortasun handiagoarekin eta funtzionalitate-galarekin lotuta dagoelako.

Bisfosfonatoen bidezko tratamendua ematea aukeratzeko da, bereziki tratamendu alendronatoa eta erisedronatoa (ahotik hartzekoak). Denosumab, bisfosfonatoak kontraindikaturak daudenean, toleratzen ez direnean edo tratamendua ezin denean bete. Teriparatida alternatiba bat da orno-osteoporosi larriko kasu jakin batzuetan.

Behatu da hobe dela ROMO hartzea, asteroko alendronatoa baino, 12/24 hilabetera, ornoetako hausturak murrizteko eta 33 hilabetera (lehen mailako analisian) osteoporosi larria izan eta menopausia osteko aldiandauden emakumeen kasuan (aurretiko hausturak eta/edo hezurren dentsitate minerala  $< -2,5$  gorputz-atal guztietan). 12 eta 24 hilabetera, ornoetakoak ez diren hausturen eta aldaka-hausturen kasuan, ez zen behatu alde estatistikoki esanguratsurik, baina bai analisian primarioan, 33 hilabetera. Hala ere, azken datu hori zuhurtiaz interpretatu behar da: bigarren mailako aldagai esploratzaileak dira, eta efektuaren garrantzia neurritzeko da. ROMO ez da alendronatoa ez diren beste bisfosfonato batzuekin alderatu, ezta hausturen murrizketa ebaluatzen duten saiakuntzetan erabiltzen diren beste alternatiba terapeutikoekin ere.

Segurtasunari dagokionez, kezkatzeko moduko da ROMO erabiltzearekin lotutako gertaera kardiobaskular larrien intzidentzia handiagoa egotea, miokardio infartu akutua edo istripu zerebrobaskularren historia duten pazienteentzat kontraindikazioa eduki arren.

Oso zaila da romozumab bidezko tratamenduaz balia daitezkeen pazienteen profila aurkitzea. Izan ere, klinikoki garrantzitsuak diren hausturak murrizteari dagokionez zalantzarikoa da behatutako ondorioen garrantzi klinikoak, azterketak esploratzaileak direlako eta ez direlako ezagutzen epe luzearako ondorioak; gainera, segurtasun-arazoak daude, batez ere maila kardiobaskularrean.

## BIBLIOGRAFIA OSAGARRIA

Erreferentzia bibliografiko guztiak hemen daude eskuragai:  
[Informe de Posicionamiento Terapéutico de ROMOSUZUMAB](#)  
[Osteoporosi larria tratatzeko, menopausia osteko aldiandauden emakumeentzat, haustura-arrisku handia badute](#)



Informe de evaluación completo:

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



## ROMOSUZUMAB

### Los riesgos no compensan su modesto beneficio

Nombres comerciales y presentación:

▼ **EVENITY® (UCB PHARMA)**

(105 mg 2 plumas precargadas, 466,87 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Hidróxido de sodio, sacarosa

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Diagnóstico hospitalario (DH)

Fecha de evaluación: Febrero 2022

Fecha de comercialización: Octubre 2022

Procedimiento de autorización: Centralizado

Romosozumab (ROMO) es un anticuerpo monoclonal, autorizado para el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura. Está financiado, con visado, en mujeres con DMO  $\leq -3,0$  y elevado riesgo de fractura, previamente tratadas con bisfosfonatos 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 agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad arterial coronaria, y con riesgo cardiovascular (RCV) bajo o moderado. La duración de tratamiento se limita a 12 meses. Su interrupción debe ir seguida de un tratamiento con antirresortivos.

ROMO mostró superioridad a los 12 y 24 meses frente a alendronato semanal en reducción de fracturas vertebrales morfológicas y fracturas clínicas, en mujeres posmenopáusicas (media de edad 74 años) con osteoporosis grave (fracturas previas y/o DMO  $< -2,5$  en todas las localizaciones), pero no así en fracturas no vertebrales y de cadera (variables secundarias exploratorias); estas últimas son las de mayor relevancia clínica para medir la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis. La eficacia de ROMO vs alendronato en reducción de fracturas no vertebrales (incidencia 8,7% versus 10,6%,  $p = 0,040$ ) y de cadera (2,0% versus 3,2%), respectivamente, se observó en el análisis primario a los 33 meses. Aunque con significación estadística, habría que tratar con ROMO a 82 pacientes (IC 95%, 45-500) para evitar una fractura de cadera.

ROMO no se ha comparado con otros bisfosfonatos, ni con denosumab o teriparatida en ensayos que evalúen la reducción de fracturas como variable principal.

En cuanto a la seguridad, se detectó un incremento de eventos cardiovasculares (IAM grave y ACV grave) y una mayor mortalidad asociada al uso de ROMO. Aun 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. Otros riesgos identificados son las fracturas atípicas de fémur, la osteonecrosis de mandíbula y la hipocalcemia.

La administración subcutánea mensual de dos dosis de manera consecutiva en diferentes localizaciones durante 12 meses, junto con el dolor y eritema en el lugar de la inyección como reacción adversa frecuente y su coste elevado, pueden condicionar la adherencia, aspecto que no se ha estudiado, y que es importante dado que en los tratamientos para la osteoporosis es, en general, baja.

La dudosa relevancia clínica de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas no vertebrales o de cadera, el desconocimiento de los efectos a largo plazo así como sus problemas de seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab por lo que se considera que no supone un avance terapéutico.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta  
en situaciones  
concretas

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

No Valorable:  
Información  
Insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.



## INDICACIÓN/CONTRAINDICACIONES<sup>10</sup>

Indicado en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes IAM o ACV e hipocalcemia.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>10</sup>

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

## POSOLÓGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN<sup>10</sup>

Dos inyecciones consecutivas de 105 mg cada una (210 mg), por vía subcutánea (SC) de forma consecutiva y en lugares separados, una vez al mes, durante 12 meses (duración máxima). Las pacientes deben recibir además suplementos de calcio y vitamina D. Al finalizar, se debe continuar con un tratamiento antirresortivo.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, aunque debe monitorizarse la concentración sérica de calcio en caso de insuficiencia renal grave o diálisis.

No se han realizado ensayos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>11, 13</sup>

La eficacia de ROMO en la prevención de fracturas se ha estudiado en dos ensayos: FRAME frente a placebo y ARCH frente a alendronato; ambos multicéntricos, en mujeres entre 55 y 90 años.

**FRAME:** ensayo doble ciego, controlado con placebo 12 meses y posterior extensión a 24 meses con denosumab 60 mg SC cada 6 meses en ambos brazos. Participaron 7.180 mujeres. Fueron excluidas las pacientes con fractura previa de cadera, una fractura vertebral grave o más de dos fracturas vertebrales moderadas. Variable principal de eficacia: nuevas fracturas vertebrales en los meses 12 y 24. Variables secundarias: entre otras, fracturas clínicas (incluye fracturas vertebrales sintomáticas y no vertebrales) y no vertebrales.

A los 12 meses se observó una reducción estadísticamente significativa de las fracturas vertebrales y clínicas, pero no de 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.

**ARCH:** ensayo doble ciego, controlado con alendronato 70 mg/semana durante 12 meses y posterior extensión abierta de otros 12 meses con alendronato semanal en ambos brazos. Además, todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D durante el ensayo. Participaron 4.093 mujeres. Características basales: media de 74,3 años, 96% con fractura vertebral previa, 99% con fractura osteoporótica previa, DMO T-score en columna lumbar -2,96, en cadera -2,80 y -2,90 en cuello femoral. Variables principales: nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses y fracturas clínicas en el análisis primario preespecificado. Este análisis se realizó cuando el estudio alcanzó potencia suficiente para detectar diferencias en el riesgo de fractura con significación estadística, lo que sucedió a los 33 meses cuando se confirmaron en  $\geq 330$  pacientes.

Se observó menor incidencia de fracturas vertebrales a los 24 meses, 8,0% con alendronato-alendronato vs. 4,1% con ROMO-alendronato,  $p < 0,001$ , NNT 17 (IC 95% 13 a 25). También se observó menor incidencia de fracturas clínicas a los 33 meses (13% alendronato-alendronato vs. 9,7% ROMO-alendronato,  $p < 0,001$ ). A los 12 y 24 meses, para fracturas no vertebrales y de cadera no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En cambio, en el análisis primario a los 33 meses hubo diferencias significativas a favor de ROMO para las fracturas no vertebrales (10,6% vs 8,7%,  $p = 0,037$ ) con NNT 53 (IC 95% 27 - 1000) y para las fracturas de cadera (3,2% y 2,0% para alendronato y ROMO respectivamente) con NNT 82 (IC 95% 45 - 500).

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

## SEGURIDAD<sup>10, 11</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (13,6%) y artralgia (12,4%). También frecuentes: sinusitis, hipersensibilidad, erupción cutánea, dermatitis, cefalea, dolor cervical, espasmos musculares y reacciones en el lugar de inyección. Pese a la baja incidencia (<0,1%) merece mención, por su significación clínica, la hipocalcemia.

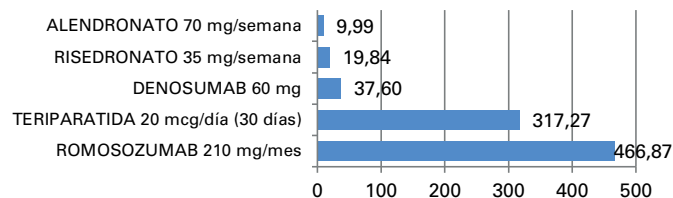
La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y las fracturas atípicas de fémur son eventos adversos muy relevantes, aunque muy poco frecuentes, asociados a la exposición prolongada a tratamientos antirresortivos y se han observado también en los pacientes que recibieron ROMO.

En el estudio ARCH se observó un incremento de eventos cardiovasculares graves (variable compuesta MACE: muerte por cualquier causa, IAM grave y ACV grave) con ROMO frente a alendronato [HR 1,7 (IC95% 1,1-2,6)]. El NNH a los 12 meses de MACE fue 99.

Otro ensayo realizado en hombres con osteoporosis también mostró una tendencia al incremento del RCV [HR 1,6 (IC95% 0,3-7,7)]. En el FRAME, con una población más joven y osteoporosis menos severa, no se observó un aumento de MACE, aunque sí un incremento de la mortalidad en los mayores de 75 años. 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 que la EMA rechazara inicialmente la autorización de comercialización de ROMO.

Tras la reevaluación de los datos, se observó que las diferencias de mortalidad se debieron principalmente a un mayor número de IAM e ictus fatales. Para mitigar los riesgos, ROMO ha sido finalmente autorizado contraindicando su uso en pacientes con antecedentes de IAM o ACV, incluyendo la necesidad de valorar la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y de otros factores de RCV (hipertensión, hiperlipidemia, DM, tabaquismo o insuficiencia renal). Además, se ha requerido un estudio de seguridad postautorización para valorar el comportamiento del fármaco en condiciones reales. Se ha establecido un plan de minimización de riesgos para minimizar los eventos cardiovasculares graves (IAM y ACV), hipocalcemia y ONM.

## COSTE TRATAMIENTO (€)/MES



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la osteoporosis tiene como objetivo la prevención de fracturas por fragilidad (vertebrales, no vertebrales y de cadera). La fractura de cadera, por relacionarse con la mayor mortalidad y pérdida de funcionalidad, constituye la variable de eficacia de mayor relevancia clínica.

Los bisfosfonatos son el tratamiento de elección, especialmente alendrónico y risedrónico orales. Denosumab, únicamente cuando los bisfosfonatos están contraindicados, no se toleran o no se puede cumplir el tratamiento. Teriparatida, es una alternativa en determinados casos de osteoporosis vertebral grave.

ROMO ha mostrado superioridad frente a alendronato semanal a los 12, 24 meses en reducción de fracturas vertebrales y a los 33 meses (análisis primario) en la reducción de fracturas clínicas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave (fracturas previas y/o DMO  $< -2,5$  en todas las localizaciones). A los 12 y 24 meses, para fracturas no vertebrales y de cadera no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí en el análisis primario a los 33 meses. Sin embargo, este último dato debe interpretarse con cautela: se trata de variables secundarias exploratorias y la magnitud del efecto es moderada. ROMO no se ha comparado frente a otros bisfosfonatos distintos de alendronato ni frente a las otras alternativas terapéuticas en ensayos que evalúen la reducción de fracturas.

Respecto a la seguridad, la mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves asociados a ROMO, pese a la contraindicación en pacientes con historia de IAM o ACV, suponen un motivo de preocupación.

La dudosa relevancia clínica de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas clínicamente importantes por el carácter exploratorio del análisis y el desconocimiento de los efectos a largo plazo añadido a sus problemas de seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romozumab.

## BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el [Informe de Posicionamiento Terapéutico de ROMOSUZUMAB en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas](#)