

Romosozumab

Medicamento	EVENITY®
Laboratorio	UCB Pharma
Presentación	105 mg 2 plumas precargadas. PVP 466,87€
Grupo terapéutico	M05BX - Otros fármacos que afectan a la estructura y mineralización ósea
Condiciones de dispensación	Receta médica/Visado de inspección/ Diagnóstico hospitalario (DH)
Fecha de evaluación	Febrero 2023

Coste tratamiento/año (PVP €)*



* Calculado PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010

Resumen

- Romosozumab es un anticuerpo monoclonal con un mecanismo dual sobre el remodelado óseo: incrementa la formación de hueso y disminuye la resorción ósea.
- Está financiado, mediante visado DH, en mujeres con osteoporosis grave, definida como 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), cuyo riesgo cardiovascular (RCV) sea bajo o moderado. No está indicado en mujeres con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad arterial coronaria.
- La duración del tratamiento se limita a 12 meses y, al finalizar, se debe continuar con un tratamiento antirresortivo, preferiblemente alendronato. Además, durante el tratamiento las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.
- Romosozumab mostró superioridad a los 12 y 24 meses frente a alendronato semanal en reducción de fracturas vertebrales morfológicas y fracturas clínicas, en mujeres posmenopáusicas 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) que son las de mayor relevancia clínica para medir la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis. 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%) se observó a los 33 meses en el análisis primario. Aunque con significación estadística, el resultado obtenido es impreciso. Habría que tratar con romosozumab a 82 pacientes (IC95%45- 500) para evitar una fractura de cadera. 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 su seguridad, se detectó un incremento de eventos cardiovasculares (IAM grave y ACV grave) y una mayor mortalidad. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de IAM y ACV y se debe valorar el RCV 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, la frecuencia de inyección, asociada a dolor y eritema, y su coste elevado, pueden condicionar la adherencia al tratamiento.

No valorable:
información insuficiente

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Aporta en situaciones
concretas

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco.

La imprecisión de los resultados en la disminución de fracturas clínicamente relevantes, el incremento de eventos cardiovasculares graves, la mayor mortalidad asociada a su uso y el desconocimiento de los efectos a largo plazo, hacen difícil encontrar un perfil de pacientes susceptible de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

Autorizado como tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura. Financiado mediante visado, en mujeres con osteoporosis grave definida como $DMO \leq -3,0$ 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 IAM, ACV o enfermedad arterial coronaria (incluidas revascularizaciones y hospitalización por angina inestable). Las pacientes deben tener un riesgo cardiovascular (RCV) bajo o moderado (un riesgo $<10\%$ en las tablas de Framingham-REGICOR o $<5\%$ en las tablas SCORE).

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

Posología y forma de administración: dos inyecciones de 105 mg (dosis total 210 mg) por vía subcutánea de forma consecutiva y en lugares anatómicos separados, una vez al mes, durante un máximo de 12 meses. Se recomienda continuar con un antirresortivo. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, antes y durante todo el tratamiento.

No 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

La eficacia 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 que representan a la población diaria para la que se ha financiado romosozumab. Variable principal de eficacia: nuevas fracturas vertebrales en los meses 12 y 24. Variables secundarias: entre otras, no vertebrales y fracturas clínicas (incluye vertebrales sintomáticas y no vertebrales). A los 12 meses se observó una reducción estadísticamente significativa de las fracturas vertebrales y clínicas (1,6% vs 2,5%), 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. Todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D durante el ensayo. Participaron 4.093 mu-

jes, con una edad media de 74,3 años, el 96% con fractura vertebral previa, el 99% con fractura osteoporótica previa, DMO T-score en columna lumbar -2,96, en cadera -2,80 y en cuello femoral -2,90. Variables principales: nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses y fracturas clínicas en el análisis primario preespecificado que 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 fracturas clínicas en al menos 330 mujeres.

La incidencia de fracturas vertebrales a los 24 meses fue del 8,0% con alendronato-alendronato versus 4,1% con romosozumab-alendronato, $p < 0,001$, NNT 13 A 25. A los 12 y 24 meses, para fracturas no vertebrales y de cadera no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Se observó menor incidencia de fracturas clínicas a los 33 meses, 13% con alendronato-alendronato versus 9,7% con romosozumab-alendronato, $p < 0,001$, NNT 30 (IC 95% 19 a 71). En el análisis primario, a los 33 meses también hubo diferencias significativas a favor de romosozumab para las fracturas no vertebrales (10,6% vs 8,7%, $p = 0,037$) con NNT 53 (IC95% 27 a 1000) y para las fracturas de cadera (3,2% y 2,0% para alendronato y romosozumab respectivamente), aunque el resultado obtenido es muy impreciso, con NNT 82 (IC 95% 45 a 500).

SEGURIDAD

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 romosozumab frente a alendronato [HR 1,7 (IC95% 1,1-2,6)]. El NNH a los 12 meses de MACE fue 99 (IC95% 53 a 1008). En otro ensayo realizado en hombres con osteoporosis, los eventos cardiovasculares fueron mayores en el grupo romosozumab [HR 1,6 (IC95% 0,3-7,7)]. En el ensayo 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, que se debió principalmente a un mayor número de IAM e ictus fatales.

Aun excluyendo a la población con antecedentes de IAM o ictus, se esperarían dos eventos MACE extra cada 1000 pacientes. Por esta razón, romosozumab ha sido finalmente autorizado contraindicando su uso en pacientes con antecedentes de IAM o ACV e incluyendo la necesidad de valorar la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y de otros factores de RCV (hipertensión, hiperlipidemia, DM, tabaquismo o insuficiencia renal).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (13,6%) y artralgia (12,4%) y también sinusitis, hipersensibilidad, erupción cutánea, dermatitis, cefalea, dolor cervical, espasmos musculares y reacciones en el lugar de inyección. Pese a la baja incidencia ($<0,1\%$) mencionar, por su significación clínica, la hipocalcemia. Asimismo, se han observado osteonecrosis mandibulares y fracturas atípicas de fémur.

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 constituye la variable de eficacia de mayor relevancia clínica.

Los bisfosfonatos son el tratamiento de elección, alendrónico y risedrónico orales y zoledrónico IV. 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.

Romosozumab ha mostrado superioridad frente a alendronato semanal a los 12 y 24 meses en reducción de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave (fracturas previas y/o $DMO < -2,5$ en todas las localizaciones). En 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. La magnitud del efecto es moderada. Romosozumab 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 romosozumab, pese a la contraindicación en pacientes con historia de IAM o ACV, supone un motivo de preocupación. Por tanto, el balance beneficio/riesgo es controvertido y evitar una fractura puede suponer un aumento del riesgo de MACE.



Documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL) en colaboración con el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), disponible en la página web de la AEMPS: [Evenity. INN-romosozumab \(aemps.gob.es\)](https://www.aemps.gob.es/venivity-inn-romosozumab)

Adoptado por la CAFCYL el 15 de febrero de 2023