

Romozumab para el tratamiento de la osteoporosis de muy alto riesgo

Cristina González Romero¹, Andrea Martínez Azor¹, Francisco Tejada Cifuentes²
¹Residente Farmacia Hospitalaria, ²Farmacéutico Atención Primaria. GAI de Albacete.

La **osteoporosis** es una enfermedad sistémica altamente prevalente caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y alteración en la microarquitectura que afecta a la calidad y la cantidad de hueso, aumentando la fragilidad y predisponiendo a sufrir fracturas ante un mínimo traumatismo

La incidencia de la osteoporosis en los países desarrollados está aumentando gradualmente debido al envejecimiento de la población y cambios en el estilo de vida, como el sedentarismo, cambios en los hábitos alimentarios, etc. La osteoporosis es una enfermedad silenciosa con un elevado impacto clínico debido a su asociación con un mayor riesgo de fractura. El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas, especialmente las de cadera y vertebrales que se asocian a pérdida de calidad de vida, aumentan la mortalidad y tienen importantes consecuencias económicas, sociales y sanitarias

Entre los factores relacionados con las fracturas óseas se han postulado variables de diversa índole, tales como el sexo, la edad, DMO, antecedentes personales de fractura por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en familiares de primer grado o el peso corporal bajo. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que la DMO de forma aislada no puede considerarse una variable subrogada fiable¹.

Actualmente en función de su mecanismo de acción, existen **dos tipos de tratamientos farmacológicos alternativos** (no hay evidencia de beneficio en asociación):

- **Antirresortivos** (anticatabólicos): **bifosfonatos, denosumab, raloxifeno y terapia hormonal sustitutiva**. Disminuyen la resorción ósea, inhibiendo la acción de los osteoclastos. La terapia antirresortiva preserva la masa y la estructura ósea existente y aumenta el grado y la homogeneidad de la mineralización.
- **Osteoformadores** (anabólicos): **teriparatida y abaloparatida**. Ambos fármacos son análogos de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH) y estimulan la formación ósea, favoreciendo la acción de los osteoblastos. En ambos casos, conforme a ficha técnica, el tratamiento está limitado a 24 y 18 meses, pudiéndose continuar el tratamiento con antirresortivos como los bifosfonatos.

Dentro de los fármacos anabólicos, se puede incluir asimismo el **romozumab**, aunque presenta un mecanismo de acción dual (anabólico y antirresortivo) sobre el remodelado óseo. La duración máxima del tratamiento es de 12 meses.

ROMOSUZUMAB: INYECCIÓN MENSUAL Y MECANISMO DE ACCIÓN DUAL

Con indicación en ficha técnica en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura², 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 produce cambios en la expresión de mediadores de los osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea³.

La dosis recomendada es de 210 mg (administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una) una vez al mes durante 12 meses. No es necesario el ajuste de dosis en las pacientes de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal².

Antes y durante el tratamiento las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados. Está contraindicado en casos de hipocalcemia. En las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio.

SIN DATOS NOVEDOSOS EN EFICACIA

La eficacia de romosozumab 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.

Estudio FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis)^{4,6}: 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 **7180 mujeres** postmenopáusicas con osteoporosis. La edad media fue de 70,9 años y el 18,3% de las participantes presentaba una fractura vertebral prevalente. Se excluyeron a aquellas con fracturas graves o múltiples fracturas vertebrales moderadas. Las puntuaciones T de DMO fueron de -2,72 en la columna lumbar, -2,47 en la cadera total y -2,75 en el cuello femoral.

La **variable principal** fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales en los meses 12 y 24, y las variables secundarias entre otras fueron: fracturas clínicas (incluye fracturas vertebrales sintomáticas y no vertebrales) y no vertebrales.

- A los **12 meses**, el grupo que recibió romosozumab presentó un 73% menos de riesgo de nuevas fracturas vertebrales (0,5% vs. 1,8% en el grupo placebo; $P < 0,001$). También hubo una reducción del 36% en las fracturas clínicas (1,6% vs. 2,5%; $P = 0,008$), pero no se observó una diferencia significativa en las fracturas no vertebrales ($P = 0,10$)^{4,5}.
- A los **24 meses**, tras la transición a denosumab, el grupo de romosozumab continuó mostrando un 75% menos de riesgo de fracturas vertebrales (0,6% vs. 2,5%; $P < 0,001$), pero no hubo diferencias significativas en las fracturas clínicas ni no vertebrales⁵.

Estudio ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk)⁷: fue un ensayo doble ciego controlado con alendronato (70 mg/semana) durante 12 meses, seguido de una extensión abierta de otros 12 meses con el mismo tratamiento en ambos brazos. Además, todas recibieron calcio y vitamina D.

Las **4093 participantes**, con una media de 74,3 años, presentaban un alto riesgo de fracturas, con el 96% con fractura vertebral previa y el 99% con fractura osteoporótica (DMO T-score en columna lumbar -2,96, en cadera -2,80 y -2,90 en cuello femoral). A diferencia del estudio FRAME, en el ARCH no se excluyeron pacientes con fracturas graves (DMO T-score -3,50 en cadera total o cuello femoral) o de cadera, lo que refleja una población con mayor riesgo, la cual es la población diana del tratamiento con romosozumab.

Las **variables principales** fueron las nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses y las fracturas clínicas a los 33 meses.

- A los **24 meses**, el grupo de romosozumab-alendronato presentó una menor incidencia de fracturas vertebrales (6,2% romosozumab-alendronato vs. 11,9% con alendronato-alendronato; $P < 0,001$).
- A los **33 meses**, también se observó una menor incidencia de fracturas clínicas en el grupo romosozumab (9,7% vs. 13%; $P < 0,001$).

No se encontraron diferencias significativas en **fracturas no vertebrales o de cadera a los 12 y 24 meses**, pero a los 33 meses, el grupo romosozumab mostró una menor incidencia de fracturas no vertebrales (8,7% vs. 10,6%; P=0,037) y de cadera (2,0% vs. 3,2%; P<0,05), con un número necesario a tratar (NNT) de 53 y 82, respectivamente.

MUCHAS DUDAS EN SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

En el estudio ARCH se detectó un **incremento de eventos cardiovasculares graves** asociados al uso de romosozumab, medidos mediante una variable compuesta que incluyó muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM) grave y accidente cerebrovascular (ACV) grave. En este estudio el resultado de eventos cardiovasculares graves 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 eventos cardiovasculares graves fue 99^{4,6-8}.

En el ensayo FRAME, realizado en una población más joven y con osteoporosis menos severa, no se observó un aumento de eventos cardiovasculares graves, aunque sí se observó un incremento de la mortalidad en los mayores de 75 años, principalmente debido a un mayor número de IAM e ictus fatales.

Estos datos, junto a con menor eficacia en la población con osteoporosis más leve y la ausencia de algún subgrupo identificable con menor riesgo de eventos cardiovasculares graves, motivaron el rechazo inicial de la autorización de comercialización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁷.

Posteriormente la EMA reevaluó el medicamento y lo autorizó bajo la condición de implementar actividades de minimización de riesgos, con contraindicación en antecedentes de IAM e ictus y estableciendo materiales educativos para los pacientes y profesionales con el objetivo de minimizar los eventos cardiovasculares graves (IAM y ACV), hipocalcemia y osteonecrosis mandibular^{4,8}.

Las **reacciones adversas más frecuentes** fueron la nasofaringitis (13,6 %) y la artralgia (12,4 %). También fueron frecuentes la sinusitis, hipersensibilidad, erupción cutánea, dermatitis, cefalea, dolor cervical, espasmos musculares y reacciones en el lugar de la inyección (especialmente dolor y eritema)^{2,4}.

POSICIONAMIENTO TRAS BIFOSFONATOS, EN PACIENTES CON MUY ALTO RIESGO DE FRACTURA Y BAJO RIESGO CARDIOVASCULAR

Romosozumab está financiado, con visado, a mujeres con osteoporosis grave definidas como densidad mineral ósea (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 IAM, ACV o enfermedad arterial coronaria. Las pacientes deben tener un riesgo cardiovascular bajo o moderado (REGICOR < 10%, SCORE < 5%)³.

Respecto al posicionamiento del fármaco, debe indicarse que los bisfosfonatos alendrónico y risedrónico orales son el tratamiento de primera elección de la osteoporosis, mientras que zoledrónico IV se considera como segunda opción de tratamiento (en caso de intolerancia a la vía oral se considera como de primera elección). Denosumab, únicamente cuando los bisfosfonatos están contraindicados, no se toleran o no se puede cumplir el tratamiento. Los análogos de PTH son una alternativa en determinados casos de osteoporosis vertebral grave⁹.

En este contexto terapéutico, el **IPT** considera muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab. Tiene en cuenta:

- La dudosa **relevancia clínica** de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas clínicamente relevantes. El IPT considera la reducción de fracturas de cadera la variable más relevante para medir la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis.
- Dudas sobre la **seguridad** especialmente a nivel cardiovascular, por el incremento observado de eventos cardiovasculares graves (IAM y ACV) y de una mayor mortalidad. El IPT indica que aún excluyendo a la

población con antecedentes de IAM o ictus se esperarían dos eventos cardiovasculares graves 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.

- La administración subcutánea de dos dosis de manera consecutiva en diferentes localizaciones y con periodicidad mensual durante 12 meses junto con el frecuente dolor y eritema en el lugar de la inyección pueden condicionar la **adherencia**.
- Criterios de **eficiencia** en la selección del tratamiento. El coste finalmente financiado de romosozumab es significativamente superior al de las alternativas.

Medicamento	Vía de administración	Dosis	Coste anual
Romosozumab	Subcutánea	210 mg al mes	5.602 €
Abaloparatida	Subcutánea	80 mcg/día	3.732 €
Teriparatida	Subcutánea	210 mg al mes	3.068 €
Alendronato	Oral	70 mg /semana	130 €
Risedronato	Oral	25 mg / semana	259 €
Ac. ibandronico	Oral	150 mg al mes	156 €
Ac. Zoledrónico*	Intravenoso	5 mg/año	16 €
Denosumab	Subcutánea	60 mg/ 6 meses	417 €

* Administración hospitalaria (coste medicamento hospital)

Otras agencias de evaluación han mostrado valoraciones que muestran diferentes matices:

- El **NICE** británico recomienda su uso como opción terapéutica sólo en pacientes con riesgo inminente de fractura, definiendo el riesgo en pacientes con fractura mayor osteoporótica en los últimos 24 meses¹⁰. Tiene en cuenta el beneficio mostrado frente alendronato y que las comparaciones indirectas (incierto por las diferencias en las poblaciones de los estudios) sugieren que probablemente es al menos tan eficaz como bifosfonatos y otros fármacos utilizados en osteoporosis postmenopáusica.
- El informe francés de la **HAS**, considera que el valor añadido del medicamento es menor y solo en mujeres menores de 75 años, sin antecedentes de enfermedad coronaria, con osteoporosis grave e historia de al menos una fractura mayor¹¹. Tiene en cuenta la ausencia de datos de eficacia en pacientes previamente tratados con bifosfonatos, el carácter exploratorio de los datos sobre el riesgo de fractura de la extremidad del cuello de fémur y la ausencia de datos de seguridad a largo plazo. Recomienda una evaluación de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hiperlipemia, diabetes, tabaquismo, insuficiencia renal...) previamente a iniciar el tratamiento.
- El **IOWiG** alemán considera que el beneficio de romosozumab frente a alendronato en fracturas clínicas vertebrales (categorizadas como no graves) es considerable, y en el caso de las no vertebrales (categorizadas como graves) es menor¹².
- El **CADTH** canadiense ha realizado una recomendación de reembolso del medicamento para pacientes no tratados previamente con otros medicamentos utilizados para la osteoporosis y un riesgo de fractura a 10 años (FRAX) superior al 20 %¹³.

En función de la evaluación del coste efectividad, condiciona esta recomendación a un coste máximo de 4.177 \$/año aplicando un umbral de 50.000\$/AVAC muy superior al aplicado en España. Conforme a esta evaluación, el coste del tratamiento en España con romosozumab no es coste-efectivo.

Tanto en los informes de las agencias de evaluación como en guías de práctica clínica, tanto **romosozumab**, como otros **fármacos anabólicos**, se posicionan en pacientes de muy alto riesgo. La definición de **pacientes de muy alto riesgo** tiene en cuenta tanto la DMO como los antecedentes de fracturas mayores y por fragilidad. En la valoración del riesgo debe tenerse en cuenta el tipo de fractura, pues en el caso de las fracturas de muñeca y húmero, ni el riesgo en los 2 primeros años postfractura es mucho mayor que posteriormente, ni la morbimortalidad que irroga es comparable al de las otras fracturas mayores. **Teriparatida** en el estudio VERO ha mostrado también superioridad frente a resindronato en fracturas vertebrales. Este beneficio adicional se produce también en la población que anteriormente ha utilizado antirresortivos, por lo que no parece que el orden de secuenciación de tratamientos afecte al resultado de los fármacos anabólicos. **Abaloparatida** ha mostrado un beneficio frente a placebo en fracturas vertebrales similar a teriparatida, pero con mayor incidencia de efectos adversos e incertidumbre por sus efectos sobre la frecuencia cardíaca. En todo caso la valoración de este beneficio adicional de los fármacos anabólicos debe contrapesarse con sus mayores costes y riesgo de efectos adversos^{14,15,16}.

Conforme a la ficha técnica y a las condiciones de financiación, el tratamiento con romosozumab tiene una **duración máxima de 12 meses**. Tras finalizar el tratamiento se recomienda continuar con un tratamiento antirresortivo (bifosfonatos) para prolongar el beneficio obtenido con romosozumab. En el caso de los bifosfonatos la duración del tratamiento establecida como idónea es de 3-5 años, mientras que para teriparatida se ha establecido una duración máxima de tratamiento de 2 años. Con denosumab se recomienda la reevaluación del riesgo de fractura a los 5-10 años teniendo en cuenta el elevado riesgo de fracturas vertebrales múltiples asociadas a su interrupción, por lo que se recomienda el tratamiento con bifosfonatos antes de los 6 meses tras la interrupción de denosumab^{17,18}.

CONCLUSIONES

1. Romosozumab es un anticuerpo monoclonal de **administración mensual** inyectable durante **1 año** de tratamiento, con mecanismo de acción dual (antirresortivo y anabólico), indicado en pacientes postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas.
2. Ha mostrado beneficio en la **prevención de fracturas vertebrales y fracturas clínicas** en dos estudios pivotaes, frente a placebo y frente a alendronato semanal.
3. No ha mostrado beneficio clínico estadísticamente significativo frente a placebo en **fracturas no vertebrales y de cadera**, considerándose el riesgo de fractura de cadera como la variable más relevante en los tratamientos de la osteoporosis. Frente a alendronato mostró sólo diferencia significativa a los 33 meses.
4. El perfil de seguridad de romosozumab presenta una elevada incertidumbre en relación con un posible aumento del **riesgo de eventos cardiovasculares graves**, que incluyen IAM, ACV y muerte cardiovascular, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con elevado riesgo cardiovascular.
5. Se ha **financiado**, con visado, 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 osteoporótica mayor en los 24 meses previos y riesgo cardiovascular bajo o moderado (REGICOR < 10%, SCORE < 5%).
6. El **coste del tratamiento anual**, superior a los 5000 euros, es excesivamente elevado para el beneficio adicional aportado por el medicamento, teniendo en cuenta además el posible incremento del riesgo de eventos cardiovasculares.
7. En función de lo anterior, se podría posicionar como una opción de tratamiento en **pacientes muy seleccionados** por su muy alto riesgo de fractura mayor y bajo riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erviti J, Gorricho J, Saiz LC, Perry T, Wright JM. Rethinking the Appraisal and Approval of Drugs for Fracture Prevention. *Front Pharmacol* 2017; doi:10.3389/fphar.2017.00265.
2. CIMA AEMPS. Ficha técnica Romosozumab (Evenity®). Disponible en: <https://cima.aemps.es> (acceso octubre 2024).
3. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es> (acceso: octubre 2024)
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. IPT, 23/2018. V2. AEMPS 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es> (acceso octubre 2024).
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.
6. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427. Epub 2018 May 17. PMID: 29573473. (FRAME)
7. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T et al Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. (ARCH)
8. Evenity®. Final CHMP assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use. Amsterdam: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 2020.
9. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: A quién, cómo, cuánto. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. Vol XVIII, Nº 1. 2017.
10. NICE. Technology appraisal guidance. Romosozumab for treating severe osteoporosis (TA791). Disponible en: <https://www.nice.org.uk> (acceso enero 2025).
11. HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. Haute Autorité de Santé. EVENITY (romosozumab). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021 (acceso enero 2025).
12. IQWiG Reports (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) – Commission No. A20-24. Romosozumab (osteoporosis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (acceso enero 2025).
13. CADTH Reimbursement Recommendation Romosozumab (Evenity). *Canadian Journal of Health Technologies*. Issue 11, Volume 1, Nov 2021.
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abaloparatida (Eladynos®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. IPT-334/V1/07012025. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es> (acceso marzo 2025).
15. Towards better patient care: drugs to avoid in 2024. *Prescrire International*. February 2024, Volume 33, Issue 256, Page 50-1.
16. González Macías J, Olmos Martínez JM. Romosozumab: confusión respecto a sus indicaciones. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2023;15(2):81-87.
17. Reevaluación del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres con riesgo elevado de fractura. *Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha*. Vol XXI, Nº 1. 2020.
18. Lee CC, Wang CY, Yen HK, Hung CC, Lai CY, Hu MH et al. Zoledronate Sequential Therapy After Denosumab Discontinuation to Prevent Bone Mineral Density Reduction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Nov 4;7(11):e2443899. doi: 10.1001/

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM Área de Farmacia
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
burm@sescam.jccm.es
I.S.S.N.: 2530-8939