

Romosozumab per al tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

3 de novembre de 2022

Versió v01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patricia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madrudejos, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Maria Rubio, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Laia Gifre (Servei de Reumatologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol), Cristina Carbonell (metgessa de família a l'EAP Via Roma) i Enrique Casado (Servei de Reumatologia de l'Hospital Parc Taulí).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Agnès Montoya, Roser Vives i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Sugerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Romozumab per al tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2023.**

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL:<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut.....	6
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament.....	8
3.1. Mecanisme d'acció.....	9
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	9
3.3. Posologia i forma d'administració	9
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques.....	10
4. Evidència disponible.....	10
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics.....	11
6. Avaluació de la seguretat	18
6.1. Esdeveniments adversos	18
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	21
6.3. Pla de gestió de riscos	22
7. Validesa interna i aplicabilitat	23
8. Àrea econòmica	25
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	25
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	25
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	27
Annex 2. Eficàcia dels diferents tractaments per a l'OP segons el tipus de fractura ^[7,8,11-14]	29
Bibliografia	30

1. Punts clau

- Romozumab (ROMO) és un anticòs monoclonal humanitzat (IgG2) que inhibeix l'esclerostina, una proteïna reguladora de la formació d'os. Fa un efecte dual sobre el remodelat de l'os de manera que augmenta la producció de matriu òssia per part dels osteoblasts i, d'altra banda, actua sobre els osteoclasts i redueix la resorció òssia.
- Ha estat autoritzat per al tractament de l'osteoporosi (OP) greu en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura. La dosi recomanada és de 210 mg mensuals per via subcutània durant 12 mesos.
- Les dades sobre la seva eficàcia en la reducció de fractures en dones postmenopàusiques amb OP provenen de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA), controlats amb placebo (PBO) i alendronat (ALN), i amb una transició a tractament antiresortiu al mes 12. Addicionalment, es recolzen en tres estudis de suport amb diferents durades i dissenys que mesuren canvis en la densitat mineral òssia (DMO).
- Les variables principals d'eficàcia utilitzades en els estudis pivot van ser les incidències acumulades de noves fractures vertebrals confirmades radiològicament (FV) i/o fractures clíniques (FC) als mesos 12 i 24.
- No es disposa de comparacions directes amb teriparatida (TPTD) o altres antiresortius diferents d'ALN quant a reducció de fractures. Tampoc es disposa de dades d'eficàcia en fractures en pacients tractats prèviament amb altres fàrmacs antiosteoporòtics.
- Els resultats dels ACA pivots mostren que ROMO és eficaç en la reducció tant de FV (incidència acumulada 1,8% amb PBO vs. 0,5% amb ROMO) com de FC (incidència acumulada 2,5% amb PBO vs. 1,6% amb ROMO) després d'un any de tractament, i que l'efecte es manté dos anys si al mes 12 es fa una transició a DEN.
- ROMO és superior a ALN en la reducció de FV (incidència acumulada 11,9% amb ALN vs. 6,2% amb ROMO als 24 mesos) i de FC (incidència acumulada 13,0% amb ALN vs. 9,7% amb ROMO als 33 mesos) en població amb OP greu i antecedents de fractura. Aquests resultats van acompanyats d'un augment en la DMO als 12 mesos a la columna vertebral lumbar (mitjana de 5,0% amb ALN vs. 13,7% amb ROMO), el maluc (mitjana de 2,8% amb ALN vs. 6,2% amb ROMO) i el coll del fèmur (mitjana d'1,7% amb ALN vs. 4,9% amb ROMO), que també es manté al mes 24.
- Quant a l'eficàcia de ROMO en la reducció de la incidència de fractures no vertebrals, es van observar diferències estadísticament significatives en comparació amb ALN en població amb OP greu i antecedents de fractura. L'eficàcia en la reducció de fractures de maluc no s'ha demostrat de forma concloent.
- Els problemes de seguretat més freqüents van ser la nasofaringitis i l'artràlgia (≥ 1 de cada 10 pacients). L'osteonecrosi mandibular, les fractures atípiques i les infeccions han estat identificades com a riscos potencials.
- Un dels estudis pivot va mostrar un augment del nombre d'esdeveniments adversos cardiovasculars (CV) greus, com l'infart de miocardi i l'ictus, en els pacients tractats amb ROMO en comparació amb ALN (2,5% vs. 1,9%), que persistia al mes 24 (6,5% vs. 6,1%) quan tots els pacients eren tractats amb ALN. Tot i que aquest increment del risc no es va observar en l'estudi controlat amb PBO, no s'ha pogut descartar que ROMO incrementi el risc CV i està contraindicat en pacients amb antecedents d'infart de miocardi o accident cerebrovascular.
- El cost anual del tractament amb ROMO és molt superior al dels bifosfonats (aprox. +5.000 €) i TPTD (+2.114,3 €). D'altra banda, el cost total del tractament amb ROMO (12 mesos, sense considerar el tractament antiresortiu posterior) és inferior (-953,6 €) al de TPTD (24 mesos).

- El finançament de ROMO en el Sistema Nacional de Salut està restringit mitjançant visat a dones amb una DMO $\leq -3,0$ i elevat risc de fractura que hagin experimentat una fractura osteoporòtica major en els darrers 24 mesos, prèviament tractades amb bifosfonats o amb contraindicació a aquests, i que tenen un risc CV baix o moderat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'osteoporosi (OP) és una malaltia òssia caracteritzada per una pèrdua progressiva de massa òssia i un deteriorament de la qualitat dels ossos que comporta una major fragilitat òssia i, com a conseqüència, un risc més alt de fractura. Aquesta pèrdua i deteriorament té lloc principalment en dues etapes ben definides de la vida, la menopausa (OP postmenopàusica) i la vellesa (OP senil). En canvi, quan aquesta situació s'associa a alguna causa diferent a les anteriors, com poden ser els fàrmacs o les malalties metabòliques, parlem d'OP secundària. Les fractures que habitualment s'associen a l'OP són les de columna vertebral, maluc (fèmur), extremitat distal del radi (canell), húmer i pelvis.^{1,2}

A Espanya, s'estima que prop de 3 milions de persones tenen OP, principalment les dones. Afecta aproximadament un 22,5% de dones i un 6,8% d'homes > 50 anys, i a la majoria de les persones ancianes independentment del sexe.^{3,4} Pel que fa a les fractures en > 70 anys, se'n registren unes 63.000-65.000 de maluc a l'any, i la incidència de fractures vertebrals és 3 vegades superior. En aquest grup d'edat, la taxa d'incidència de fractures d'húmer per 1.000 habitants i any és de 275 i, per les de radi, aquesta taxa és de 250.⁵ Es calcula que a partir dels 50 anys el risc de patir una fractura osteoporòtica al llarg de la vida és del 20% per a les dones i del 18% per als homes ⁴. A més, s'ha descrit un major grau d'incapacitat, un risc més alt de noves fractures i una mortalitat superior en els 12-24 mesos després de la primera fractura. És el que es coneix com a "risc imminent" de fractura. De la mateixa manera, com més gran sigui el nombre de fractures prèvies, més risc hi ha d'una nova fractura.^{2,5,6} Així doncs, l'OP és un problema sanitari i econòmic important. En molts dels casos, la primera manifestació clínica de l'OP i el contacte amb el sistema de salut és amb una fractura quan apareix dolor.^{7,8}

La Societat Espanyola de Reumatologia (SER) recomana establir el diagnòstic d'OP quan s'observa alguna de les circumstàncies següents: ^{7,9}

- **T-score** $\leq -2,5$ desviacions estàndards (DE) a la columna lumbar, coll femoral o maluc total. Aquest es calcula a partir de la **densitat mineral òssia (DMO)** obtinguda mitjançant l'examen **DEXA** (absorciometria de rajos X d'energia dual). El **T-score** correspon al nombre de DE en la qual la mesura de la DMO difereix respecte al valor mitjà de DMO de la població sana de referència [20-29 anys] del mateix sexe.
- Fractura **femoral** per fragilitat, independentment del valor de la DMO, en dones postmenopàusiques i en homes > 50 anys.
- Fractura per fragilitat **de vèrtebra, húmer proximal o pelvis** en dones postmenopàusiques i en homes > 50 anys amb una DMO baixa (**T-score** $< -1,0$ DE).

Una **fractura per fragilitat** és aquella causada per un traumatisme de baix impacte. El diagnòstic de la fractura per fragilitat requereix un diagnòstic diferencial d'altres causes que puguin explicar la fragilitat.

A més, es pot calcular el risc de fractura per fragilitat als 10 anys amb el **FRAX**, una eina d'avaluació del risc que considera factors de risc com l'edat, el sexe, el pes, l'alçada, els antecedents de fractura prèvia o pares amb antecedents de fractura de maluc, el consum d'alcohol o tabac, l'administració de glucocorticoides, la presència d'artritis reumatoide o osteoporosi secundària i la DMO al coll del fèmur. A Espanya, la SER suggereix classificar els pacients com a risc alt quan el FRAX per fractura principal és $\geq 10\%$ sense DMO o $\geq 7,5\%$ amb

DMO. També calcula específicament el risc de fractura de maluc (es recomana classificar els pacients com a risc alt de fractura quan sigui $\geq 3\%$).^{7,10}

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu principal del tractament de l'OP és prevenir les fractures i les deformitats òssies.

L'abordatge de l'OP en **dones postmenopàusiques** es basa en la valoració del **risc de fractura** per fragilitat considerant els factors de risc (FR) clínics. També cal tenir present els FR de caiguda, ja que les caigudes són les desencadenants de la majoria de fractures. A continuació es descriuen els FR clínics, diferenciant-los en majors i menors d'acord amb alguns protocols treballats en el nostre entorn.^{7,11,12}

- FR clínics **majors**: antecedents personals de fractura per fragilitat, DMO baixa, antecedents familiars de primer grau de fractura de maluc, edat ≥ 65 anys, IMC < 20 kg/m², > 2 caigudes en el darrer any, hiperparatiroidisme, trastorns de la conducta alimentària (anorèxia, bulímia, entre d'altres), malnutrició crònica i malabsorció.
- FR clínics **menors**: consum de tabac, consum d'alcohol, menopausa precoç (40-45 anys), determinades malalties (artritis reumatoide, hipertiroïdisme, diabetis tipus 1 i menopausa iatrogènica) i ús de determinats fàrmacs (antiepilèptics, antiretrovirals, inhibidors de la bomba de protons, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina o pioglitazona, entre d'altres).

En pacients sense antecedents de fractures (prevenció primària), es recomana valorar el risc de fractura per fragilitat segons els FR clínics o el FRAX per decidir l'actitud terapèutica. Si el risc és baix, es recomana indicar mesures no farmacològiques. Quan el risc és mitjà-alt, s'ha de valorar fer una densitometria i considerar tractament farmacològic si s'obté un T-score $< -2,5$.

En prevenció secundària després d'una fractura vertebral o de maluc, o quan s'han produït ≥ 2 fractures en altres localitzacions, en general es recomana iniciar tractament farmacològic, després de valorar individualment la situació clínica i les característiques de cada pacient.

Les mesures no farmacològiques recomanades per a l'OP són un estil de vida saludable amb una dieta equilibrada, ingesta adequada de calci i vitamina D, evitar el consum de tabac i limitar el consum d'alcohol. També es recomana implementar mesures per minimitzar el risc de caigudes com l'activitat física adaptada i supervisada (que inclogui també treball de l'equilibri i la flexibilitat), revisar i ajustar la medicació que pugui incrementar aquest risc (com els psicofàrmacs) i avaluar l'entorn on viu el pacient per detectar situacions de risc i realitzar, si és possible, canvis en l'entorn físic.^{8,11-14} Aquestes mesures s'han d'instaurar i mantenir sempre, independentment del risc de fractura o de si està indicat o no el tractament farmacològic.

Quant al tractament farmacològic, es disposa de fàrmacs antiresortius (disminueixen la resorció òssia) i osteoformadors (estimulen la formació òssia). Els antiresortius inclouen els bifosfonats (BF; alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat i etidronat), els moduladors selectius dels receptors estrogènics (raloxifè i bazedoxifè) i el denosumab (DEN; anticòs monoclonal inhibidor del lligand del RANK). Dins els osteoformadors s'inclou la teriparatida (TPTD; anàleg de l'hormona paratiroidal humana).^{2,7,8,11,12,14,15} La via d'administració i la posologia de cadascun es mostren en la taula de l'[annex 2](#).

Es recomana que el tractament farmacològic vagi acompanyat d'una aportació adequada de calci i vitamina D. Tot i que no hi ha consens sobre la idoneïtat d'aquesta recomanació, si no

s'assoleixen els requeriments amb la dieta, s'aconsella prescriure suplementes.^{2,7,8,14,15}

L'elecció del fàrmac s'ha de fer en funció de la situació clínica del pacient i després de valorar l'eficàcia del fàrmac en prevenció primària i secundària dels diferents tipus de fractures, segons es mostra en la taula de l'[annex 2](#).^{7,8,15} Per la seva eficàcia, cost, evidència i experiència a llarg termini, els BF orals es consideren la primera línia de tractament, prioritzant l'ALN. En segona línia, generalment quan no es toleren els BF orals, hi ha mala adherència, fracàs terapèutic o estan contraindicats, es recomanen l'àcid zoledrònic i el DEN, mentre que els moduladors selectius del receptor d'estrògens, l'ibandronat i l'etidronat serien la tercera línia, per presentar menor eficàcia. La TPTD es reserva per a casos greus.^{7,8,15}

Es recomana reavaluar el risc de fractura als 5 anys de tractament amb BF orals, i als 3 anys si el tractament és amb àcid zoledrònic, per valorar la possibilitat de suspendre el tractament ja que l'ús a llarg termini de BF s'ha associat a una incidència més alta de fractures atípiques de fèmur.¹⁶ El tractament es pot prolongar si el risc de fractura és alt. En el cas del DEN, si se suspèn el tractament, cal preveure un tractament alternatiu, ja que ràpidament es produeix una pèrdua òssia i hi ha risc de fractures vertebrals de rebot. La durada del tractament amb TPTD es limita a 24 mesos mentre que la durada màxima del tractament amb raloxifè i bazedoxifè està condicionada al risc de complicacions tromboembòliques.^{7,8,15}

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del romosozumab

	Romosozumab
Laboratori	UCB Pharma S.A.
Presentacions	Evenity 105 mg solució injectable en ploma precarregada
Excipients de declaració obligatòria	Hidroxid de sodi (E-524) i sacarosa
Codi ATC	M05BX06
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.09.2022
Condicions de dispensació	Recepta mèdica. Diagnòstic hospitalari. Finançament en el SNS restringit mitjançant visat : Dones amb OP greu definida com a DMO \leq -3,0 i elevat risc de fractura , - que hagin experimentat una fractura prèvia per fragilitat (fractura osteoporòtica major* en els 24 mesos previs), - prèviament tractades amb bifosfonats o amb contraindicació a aquests, - i sense antecedents d'infart de miocardi, accident cerebrovascular o malaltia arterial coronària (incloses revascularitzacions i hospitalització per angina inestable). Els pacients han de tenir un risc CV baix o moderat , segons REGICOR (un risc menor del 10% a les taules de Framingham-REGICOR) o un risc baix o moderat, menor del 5% a les taules del SCORE. S'estableix un criteri de parada de tractament en línia amb la fitxa tècnica de 12 mesos de durada de tractament.

CV: cardiovascular; **DMO:** densitat mineral òssia; **OP:** osteoporosi; **SNS:** Sistema Nacional de Salut.

* Als assajos clínics pivot es van considerar fractures osteoporòtiques majors les fractures vertebrals clíniques, de maluc, de radi distal i d'húmer proximal.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹⁷ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

El ROMO és un anticòs monoclonal humanitzat (IgG2) que inhibeix l'esclerostina, una proteïna reguladora de la formació d'os. Fa un **efecte dual** sobre el remodelat de l'os: augmenta la producció de matriu òssia (incrementa la formació òssia per part dels osteoblasts existents i el reclutament de les cèl·lules osteoprogenitores) i, d'altra banda, redueix la resorció òssia (promou canvis en l'expressió dels mediadors d'osteoclasts – OPG, RANKL, CSF-1 i WISP1– als osteòcits).

3.2. Indicacions i data d'autorització

- **EMA/AEMPS** (17.10.2019):¹⁸

Tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura.

- **FDA** (09.04.2019):¹⁹

Tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura, definit com a antecedents de fractura osteoporòtica o múltiples factors de risc de fractura; o pacients en els quals han fracassat o no es toleren altres tractaments disponibles per a l'osteoporosi.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada de ROMO és de 210 mg un cop al mes, administrats en dues injeccions de 105 mg cadascuna per via subcutània. La segona injecció s'ha d'administrar en un lloc diferent al de la primera.

La durada del tractament és de 12 mesos, i ha d'anar acompanyada d'una suplementació adequada de calci i vitamina D.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials¹⁷

Pacients d'edat avançada	No és necessari ajustar la dosi.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR. En pacients amb IR greu o que requereixin diàlisi cal un monitoratge de la concentració sèrica de calci.
Insuficiència hepàtica (IH)	No s'han dut a terme estudis clínics per avaluar l'efecte de l'IH.

Embaràs i lactància	<p>El seu ús no està indicat, no hi ha dades en embarassades. En un estudi en rates es va observar una incidència baixa de malformacions en l'esquelet (incloent-hi sindactília i polidactília). El risc en fetus humans és baix ja que el desenvolupament dels dits és al primer trimestre, un període en el qual la transferència d'immunoglobulines a través de la placenta és limitada.</p> <p>No hi ha dades sobre l'excreció en llet materna. No es pot excloure el risc ja que les immunoglobulines humanes s'excreten en la llet materna durant els primers dies després del part i la concentració va disminuint posteriorment.</p>
----------------------------	--

3.5. Dades farmacocinètiques

El ROMO administrat per via subcutània segueix una farmacocinètica no lineal com a conseqüència de la unió a l'esclerostina, amb un aclariment mediat per la degradació del complex format (ROMO-esclerostina). La $T_{m\grave{a}x}$ és als 5 dies (interval de 2 a 7 dies), amb una semivida efectiva mitjana de 12,8 dies i una biodisponibilitat del 81%. L'estat estacionari s'assoleix generalment al tercer mes.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2020. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat del ROMO per al tractament de l'OP en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura prové principalment de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA) pivots fase III controlats amb PBO i ALN, i amb una transició a tractament antiresortiu al mes 12. Addicionalment, es recolzen en 3 estudis de suport (ACA en fase IIb i IIIb) amb diferents durades i dissenys que mesuren canvis en la DMO.

Estudis pivot en dones postmenopàusiques amb variable principal d'incidència de fractures

- **FRAME** (20070337)^[17] (NCT01575834 / EudraCT 2011-001456-11): ACA controlat amb PBO, de grups paral·lels, cegament doble (CD) i de 12 mesos de durada, seguit d'un període sense cegament de 12 mesos en què totes les participants són tractades amb DEN, mantenint el cegament inicial.
- **ARCH** (20110142)²⁰ (NCT01631214 / EudraCT 2011-003142-41): ACA controlat amb ALN, de grups paral·lels, CD i de 12 mesos de durada, seguit d'un període sense cegament en què totes les participants són tractades amb ALN fins al moment de l'anàlisi primària, mantenint el cegament inicial.

Estudis de suport amb variable principal de canvi en DMO

- **BRIDGE**²¹ (20110174) (EudraCT 2013-005551-32): ACA controlat amb PBO en homes, de grups paral·lels, CD i de 12 mesos de durada. La variable principal va ser el percentatge de canvi en la DMO a la columna vertebral lumbar al mes 12.
- Estudi 20060326 (EudraCT 2008-005991-28): ACA fase IIb de cerca de dosi i CD en dones postmenopàusiques, controlat amb PBO. A més, es van incloure 2 grups comparadors sense cegament amb ALN i TPTD durant 12 mesos. En una segona fase de l'estudi els pacients tractats amb ROMO o PBO van continuar amb el tractament assignat i els que s'havien aleatoritzat a ALN van passar a rebre ROMO (140 mg),

mentre que el grup de TPTD va discontinuar. Després de 24 mesos, els pacients entraven a la fase d'extensió on es van assignar aleatòriament a rebre DEN o PBO durant 12 mesos addicionals (mesos 24-36). Finalment, els pacients eren retractats 12 mesos més amb ROMO (mesos 36-48).

- STRUCTURE²² (EudraCT 2012-002948-24): ACA fase IIIb, sense cegament, controlat amb TPTD en dones postmenopàusiques amb OP i risc alt de fractura tractades durant almenys els 3 anys previs amb BF (majoritàriament ALN), de 12 mesos de durada.

No s'inclou en l'avaluació l'estudi 2010129, realitzat en població japonesa.

S'han considerat també una anàlisi *post hoc* derivada de l'estudi pivot FRAME en què s'avalua el paper de la regió geogràfica en els resultats del risc de fractura no vertebral (FNV)²³ i una anàlisi *post hoc* que va incloure els pacients de l'estudi ARCH²⁴ en la qual s'analitza la relació entre els canvis en DMO assolits i el risc de fractures. Addicionalment, es disposa també de diverses metanàlisis i revisions sistemàtiques que avaluen tant l'eficàcia com la seguretat del ROMO i la resta de tractaments per a l'OP.²⁵⁻²⁷

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹⁸ en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Les característiques principals de tots els estudis pivot es poden consultar a la taula 3.

El disseny de l'estudi FRAME es basa en els resultats d'estudis previs que evidencien que la DMO es manté o incrementa potencialment quan es fa una transició des d'un agent osteoformador cap a un fàrmac antiresortiu, en aquest cas el DEN.

En l'estudi ARCH l'objectiu és realitzar una comparació directa de l'eficàcia en la reducció de fractures entre el tractament amb ROMO i una posterior transició a ALN respecte al tractament només amb ALN (tractament seqüencial osteoformador-antiresortiu vs. tractament antiresortiu).

En ambdós estudis l'aleatorització es va estratificar segons l'edat (< 75 anys i ≥ 75 anys) i a l'estudi FRAME també es va estratificar segons la presència de FV prèvies.

Taula 3. Característiques principals dels ACA pivot del romozumab

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament	Variable principal
FRAME	ACA fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1) seguit d'un període d'extensió obert	Dones postmenopàusiques ≥ 55 a ≤ 90 anys, amb un T-score de -2,5 a -3,5 al maluc total o coll femoral	12 mesos	Cegament: - PBO SC mensual (N = 3.591) - ROMO 210 mg SC mensual (N = 3.589)	Incidència acumulada de FV al mes 12 i 24
			24 mesos	Fase d'extensió sense cegament: - DEN 60 mg SC cada 6 mesos	
ARCH		Dones postmenopàusiques ≥ 55 a ≤ 90 anys, amb - un T-score ≤ -2,5 al maluc total o coll femoral i almenys ≥ 1 FV moderades o greus o ≥ 2 FV lleus o - un T-score ≤ -2,0 al maluc total o coll femoral i almenys ≥ 2 FV moderades o 1 fractura de la part proximal del fèmur en els 3-24 mesos previs	12 mesos	Cegament: - ALN 70 mg oral setmanal (N = 2.047) - ROMO 210 mg SC mensual (N = 2.046)	Incidència acumulada de FV al mes 24 i Incidència acumulada de FC** al moment de l'anàlisi primària*
			Fins al moment de l'anàlisi primària*	Fase d'extensió sense cegament: ALN 70 mg oral setmanal	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ALN:** alendronat; **CD:** cegament doble; **DEN:** denosumab; **FC:** fractures clíniques**;
FNV: fractures no vertebrals; **FV:** fractures vertebrals; **MC:** multicèntric; **PBO:** placebo; **ROMO:** romozumab; **SC:** subcutani.

* Anàlisi primària: executada un cop es van confirmar 330 fractures clíniques i totes les pacients havien completat la visita del mes 24 (preespecificada). ** Fractura clínica (FC): inclou fractures no vertebrals i fractures vertebrals simptomàtiques.

A més del tractament d'estudi, totes les pacients van rebre suplementes diaris de calci (500-1000 mg) i vitamina D3 o D2 (600-800 IU).

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

Les variables utilitzades en els estudis pivots del ROMO en dones postmenopàusiques amb OP es mostren en la taula 4.

Taula 4. Categorització de les variables de fractura utilitzades als estudis pivot del ROMO

Variable de fractura*	FRAME		ARCH		Anàlisi primària [¶]
	Mes 12	Mes 24	Mes 12	Mes 24	
Vertebrals (noves) [§]	Coprimària ¹	Coprimària ¹	Secundària	Primària ¹	NA
Clíniques [¶]	Secundària ²	Secundària ⁴	Secundària	Secundària	Primària ¹
No vertebrals [¶]	Secundària ³	Secundària ³	Secundària	Secundària	Secundària ⁸

Variable de fractura*	FRAME		ARCH		
	Mes 12	Mes 24	Mes 12	Mes 24	Anàlisi primària [‡]
No vertebrals majors [§]	Secundària ⁵	Secundària ⁵	Exploràtoria	NA	Secundària
Vertebrals (noves i empitjoraments)	Secundària ⁶	Secundària ⁶	Exploràtoria	Secundària	NA
Maluc	Secundària ⁷	Secundària ⁷	Secundària	Secundària	Secundària
Vertebrals múltiples (noves i empitjoraments)	Secundària	Secundària	Exploràtoria	Secundària	NA
Clíniques vertebrals	Exploràtoria	Exploràtoria	Secundària	Secundària	NA
Osteoporòtiques [¥] majors	Secundària	Secundària	Secundària	NA	Exploràtoria
Osteoporòtiques (total)	NA	NA	Secundària	NA	Secundària

NA: no avaluat.

* El nombre en superíndex indica la seqüència de l'anàlisi estadística jerarquizada, que va incloure anàlisis simultànies per a algunes variables secundàries. En el cas de l'ARCH, cal consultar el text de després de la taula per a més informació.

[‡] Anàlisi primària: executada un cop es van confirmar 330 fractures clíniques i totes les pacients havien completat la visita del mes 24.

[§] Fractures vertebrals confirmades radiològicament.

[¥] **Fractures clíniques:** inclouen fractures no vertebrals i fractures vertebrals simptomàtiques.

Fractures no vertebrals: s'exclouen fractures de crani, d'ossos facials i mandíbula, de vèrtebres cervicals, toràciques i lumbars, i dits de mans i peus.

Fractures no vertebrals majors: inclouen fractures de pelvis, fèmur distal, tibia proximal, costelles, húmer proximal, avantbraç i maluc.

Fractures osteoporòtiques: inclouen fractures vertebrals clíniques i fractures de maluc, avantbraç i húmer, independentment de la intensitat traumàtica.

En l'estudi ARCH, l'anàlisi estadística va incloure 2 variables principals, 6 variables secundàries que avaluaven la DMO (a la columna vertebral lumbar, maluc total i coll del fèmur als 12 i 24 mesos) i 1 variable secundària de FNV en el moment de l'anàlisi primària. En l'estudi FRAME la DMO es va estudiar en un subgrup de pacients.

Totes les variables de fractura van ser avaluades mitjançant radiografies, tal com s'explica seguidament. També es van avaluar variables addicionals en les anàlisis de subgrups, com els marcadors sèrics de remodelat ossi i estudis de biòpsies.

En ambdós estudis es van programar les mateixes proves amb periodicitats similars:

- **Radiografies de columna vertebral toràciques i lumbars** (basal i cada 12 mesos aproximadament; en totes les pacients).

També es podien programar radiografies extres si la pacient referia mal d'esquena (indicatiu de fractura vertebral).

L'avaluació de les fractures es va fer en un servei central d'imatge en el qual l'avaluador era cec respecte al tractament, i avaluava les fractures a partir de l'escala de Genant (graus 0-3, on nombres superiors indiquen major gravetat). Per avaluar una FNV incident, un segon

radiòleg feia una avaluació independent de la primera mitjançant mètodes semiquantitatius, i en cas de discrepàncies es requeria una tercera avaluació, també independent.

- **DEXA** (basal i cada 6 mesos aproximadament; en subgrups de pacients).
- **Marcadors sèrics de remodelat ossi** (basal i cada 2 mesos aproximadament; en subgrups de pacients): propèptid N-terminal del protocol-lagen tipus 1 (**P1NP**; marcador de formació) i isòmer β del telopèptid carboxiterminal del col·lagen tipus I (**β -CTX**; marcador de resorció).

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Els criteris d'inclusió i exclusió van ser diferents per als dos estudis.

L'estudi **FRAME** va incloure dones postmenopàusiques amb OP (DMO de -2,5 a -3,5 al maluc total o coll femoral). Només un 18-19% presentava fractura vertebral prèvia. Es van excloure dones amb antecedents de fractura de maluc i osteonecrosi mandibular, qualsevol fractura vertebral greu o més de dues fractures vertebrales moderades, i presència de causes d'OP secundària.

Per altra banda, l'estudi **ARCH** va incloure dones amb OP amb fractures prèvies i amb T-score per sota de -2 o -2,5 (depenent del nombre i la gravetat de les fractures).

En ambdós estudis es van excloure aquells pacients tractats prèviament amb medicaments amb afectació al metabolisme ossi en diferents intervals de temps, especificats segons el fàrmac. D'entre aquests, es van excloure els pacients tractats durant més de 3 anys amb BF, durant més d'1 mes en els mesos 6-12 abans de l'aleatorització o durant els 6 mesos previs a l'aleatorització. Tampoc es van incloure pacients tractats amb DEN o TPTD durant els 18 i 12 mesos previs, respectivament.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos als ACA pivots

	FRAME		ARCH	
	PBO N = 3.591	ROMO N = 3.589	ALN N = 2.047	ROMO N = 2.046
Edat (anys), mitjana (DE)	70,8 (6,9)	70,9 (7,0)	74,2 (7,5)	74,4 (7,5)
Edat \geq 75 anys, n (%)	1.121 (31,2)	1.119 (31,2)	1.071 (52,3)	1.073 (52,4)
DMO (T-score), mitjana (DE)				
Columna vertebral lumbar	-2,71 (1,04)	-2,72 (1,04)	-2,99 (1,24)	-2,94 (1,25)
Maluc total	-2,46 (0,47)	-2,48 (0,47)	-2,81 (0,67)	-2,78 (0,68)
Coll del fèmur	-2,74 (0,29)	-2,76 (0,28)	-2,90 (0,50)	-2,89 (0,49)
Prevalença de fractura vertebral, n (%)	645 (18,0)	672 (18,7)	1.964 (95,9)	1.969 (96,2)
FO prèvia en edat \geq 45 anys, n (%)	ND	ND	2.029 (99,1)	2.022 (98,8)
FNV prèvia en edat \geq 45 anys, n (%)	782 (21,8)	778 (21,7)	770 (37,6)	767 (37,5)
FM prèvia, n (%)*	ND	ND	179 (8,7)	175 (8,6)
Resultat FRAX (%), mitjana (DE)	13,4 (8,5)	13,4 (8,8)	20,0 (10,1)	20,2 (10,2)
P1NP en sèrum (μ g/L), mediana (RIQ) **	52,3 (38,7 – 63,2)	50,3 (36,2 – 65,9)	44,7 (32,7-64,4)	50,6 (37,5-64,7)
β -CTX en sèrum (ng/L), mediana (RIQ) **	517 (322-677)	551 (338-706)	230 (137-388)	276 (166-407)

ALN: alendronat; **β-CTX:** isòmer β del telopeptid carboxiterminal del col·lagen tipus I; **DE:** desviació estàndard; **DMO:** densitat mineral òssia; **FM:** fractura de maluc; **FO:** fractura osteoporòtica; **FNV:** fractura no vertebral; **ND:** no disponible; **PBO:** placebo; **P1NP:** propèptid N-terminal del protocol-lagen tipus 1; **RIQ:** rang interquartílic (percentil 25% - percentil 75%); **ROMO:** romozumab.

*Exclou FM patològiques o per traumatismes d'alt impacte.

**Dades dels pacients inclosos en un subestudi de biomarcadors (almenys una mesura després de la basal).

- FRAME: per a P1NP n = 62 pacients de cada grup (PBO i ROMO); per a β-CTX n = 62 del grup PBO i n = 61 de ROMO.
- ARCH: per als dos marcadors, n = 128 del grup ALN i 138 de ROMO.

La majoria dels pacients tractats en l'estudi FRAME van ser de l'Amèrica Llatina (~43%), seguit d'Europa Central o de l'Est (~29%). En canvi, en l'estudi ARCH, la majoria de pacients inclosos van ser d'Europa Central o de l'Est (~40%), seguit de l'Amèrica Llatina (~34%).

5.1.4. Resultats

Fractures

Variables principals de fractures

Taula 6. Resultats de les variables principals dels ACA pivots en dones amb OP

		Inc. acumulada de FV, n/N1 (%)		RR (IC 95%); p (reducció del RR [%])
		PBO	ROMO	
FRAME	12 mesos	59/3.322 (1,8)	16/3.321 (0,5)	0,27 (0,16-0,47); p < 0,001 (↓73%)
	24 mesos	84/3.327 (2,5)	21/3.325 (0,6)	0,25 (0,16-0,40); p < 0,001 (↓75%)
		ALN	ROMO	
ARCH	12 mesos**‡	128/2.047 (6,3)	82/2.046 (4,0)	0,63 (0,47-0,85); p = 0,003 (↓37%)
	24 mesos‡	243/2.047 (11,9)	127/2.046 (6,2)	0,52 (0,40-0,66); p < 0,001 (↓48%)
		Inc. acumulada de FC, n/N1 (%)		HR (IC 95%); p (reducció del RR [%])
		ALN	ROMO	
ARCH	Moment de l'anàlisi primària	266/2.047 (13,0)	198/2.046 (9,7)	0,73 (0,61-0,88); p < 0,001 (↓27%)

ALN: alendronat; **FC:** fractures clíniques; **FV:** fractures vertebrals; **IC:** interval de confiança; **PBO:** placebo; **ROMO:** romozumab.

RR: raó de riscos; N1.

*No es va considerar variable principal.

‡ resultats segons l'ús d'un model d'imputacions múltiples per a les dades absents de fractura. De la mateixa manera, es va observar una reducció del risc similar amb ROMO quan per als valors absents es va utilitzar la darrera observació realitzada (*last observation carried forward [LOCF]*).

Variables secundàries de fractures**Taula 7. Resultats de les variables secundàries dels ACA pivots en dones amb OP (estudi FRAME)**

		Inc. acumulada de FC, n/N1 (%)		RR (IC 95%); p (reducció del RR [%])
		PBO	ROMO	
FRAME	12 mesos	90/3.591 (2,5)	58/3.589 (1,6)	0,64 (0,46-0,89); p = 0,008 (↓36%)
	24 mesos	147/3.591 (4,1)	99/3.589 (2,8)	0,67 (0,52-0,87); p = 0,096 (↓33%)
		Inc. acumulada de FNV, n/N1 (%)		
	12 mesos	75/3.591 (2,1)	56/3.589 (1,6)	0,75 (0,53-1,05); p = 0,096
	24 mesos	129/3.591 (3,6)	96/3.589 (2,7)	0,75 (0,57-0,97); p = 0,057

Les variables restants de risc de fractura es van considerar exploratòries per la manca de significació estadística del HR en la variable FNV. Cap d'elles va ser estadísticament significativa.

FC: fractures clíniques; **FNV:** fractures no vertebrals; **IC:** interval de confiança; **PBO:** placebo; **ROMO:** romosozumab.

En l'anàlisi *post hoc* de l'estudi FRAME²³ es va observar una interacció significativa entre el tractament i la regió geogràfica per a la variable de FNV (i, per tant, també per a la variable de FC) al mes 12 (però no al 24). Es va identificar que en la població d'Amèrica Llatina no hi havia diferències significatives en les incidències de FNV entre els grups de tractament (HR = 1,25 IC 95% [0,68-2,27]) com a conseqüència d'una taxa de fractura menor a l'esperada en el grup placebo a Amèrica Llatina, que tenia uns valors basals del FRAX inferiors a la mitjana de la resta de països. Es va suggerir que aquest fet afectava el resultat de la FNV de l'estudi global, ja que quan s'exclou aquesta població s'obté una reducció del risc relatiu del 42% (p = 0,04).

Com a conseqüència de la interacció prèviament mencionada i a la jerarquització de l'anàlisi estadística de les variables, ROMO en comparació amb PBO no ha demostrat formalment diferències estadísticament significatives en la reducció de FNV o FM. Tanmateix, cal destacar que la FNV suposava la proporció més gran (> 85%) de la variable de FC, per a la qual sí que va demostrar significació estadística.

Taula 8. Resultats de les variables secundàries de fractura dels ACA pivots en dones amb OP (estudi ARCH)

		Incidència acumulada de FNV, n/N1 (%)		RR o HR (IC 95%); p (reducció del RR [%])
		ALN	ROMO	
ARCH	12 mesos	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	0,74 (0,54-1,01); p = 0,057
	24 mesos	159/2047 (7,8)	129/2046 (6,3)	0,81 (ND); p = 0,074
	Moment de l'anàlisi 1 primària	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	0,81 (0,66-0,99); p = 0,037 (↓19%)
		Incidència acumulada de FM, n/N1 (%)		
	12 mesos	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,64 (0,33-1,26); p = 0,19
	24 mesos	43/2047 (2,1)	31/2046 (1,5)	0,72 (ND); p = 0,17
	Moment de l'anàlisi primària	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	0,62 (0,42-0,92); p = 0,015 (↓38%)
		Incidència acumulada de FC, n/N1 (%)		
	12 mesos	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	0,72 (0,54-0,96); p = 0,027 (↓28%)
	24 mesos	197/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	0,72 (ND); p = 0,005 (↓26%)

ALN: alendronat; **FM:** fractures de maluc; **FNV:** fractures no vertebrals; **IC:** interval de confiança; **ND:** no disponible; **ROMO:** romosozumab.

DMO i biomarcadors

Els canvis en la DMO es van mesurar en tots els estudis. A la taula següent es mostren els resultats de l'estudi ARCH.

Taula 9. Resultats de les variables secundàries de DMO de l'ACA pivot en dones amb OP (ARCH)

			% de canvi en la DMO respecte al valor basal, mitjana (IC 95%)		Diferència entre grups (IC 95%); p
			ALN N = 2.047	ROMO N = 2.046	
ARCH	LUMBAR	12 mesos	5,0 (4,69-5,25)	13,7 (13,38-13,95)	8,7 (8,31-9,08); p < 0,001
		24 mesos	7,1 (6,78-7,48)	15,2 (14,82-15,52)	8,0 (7,55-8,52); p < 0,001
		36 mesos	8,5 (8,01-8,91)	14,9 (14,45-15,35)	6,4 (5,81-7,08); p < 0,001
	MALUC TOTAL	12 mesos	2,8 (2,61-3,02)	6,2 (5,95-6,36)	3,3 (3,05-3,62); p < 0,001
		24 mesos	3,4 (3,15-3,63)	7,1 (6,88-7,36)	3,7 (3,40-4,06); p < 0,001
		36 mesos	3,6 (3,28-3,92)	7,0 (6,66-7,31)	3,4 (2,93-3,84); p < 0,001
	COLL DEL FÈMUR	12 mesos	1,7 (1,42-1,96)	4,9 (4,64-5,19)	3,2 (2,91-3,54); p < 0,001
		24 mesos	2,2 (1,89-2,49)	5,9 (5,64-6,24)	3,8 (3,38-4,12); p < 0,001
		36 mesos	2,7 (2,26-3,05)	5,9 (5,50-6,29)	3,2 (2,73-3,76); p < 0,001

ALN: alendronat; **DMO:** densitat mineral òssia; **IC:** interval de confiança; **ROMO:** romosozumab.

A l'estudi FRAME es van estudiar els canvis en la DMO només en un subgrup de pacients. ROMO va augmentar la DMO més que el placebo i la diferència respecte a placebo va continuar existint inclús durant el període d'extensió amb DEN.

Pel que fa als marcadors de recanvi ossi, en l'estudi FRAME, en els pacients tractats amb ROMO es va observar ràpidament un increment dels nivells sèrics de P1NP (formació) i una disminució dels nivells de β -CTX (resorció) dins els 12 mesos de tractament respecte al grup placebo. El P1NP va retornar a nivells basals als 6-9 mesos mentre que els nivells de β -CTX van romandre disminuïts. Durant el període d'extensió amb DEN es va observar una disminució dels dos marcadors per als dos grups. La tendència dels marcadors va ser similar en l'estudi ARCH, i els pacients que van rebre ALN també van mostrar reduccions d'ambdós marcadors.

Les biòpsies, en termes generals, indiquen que el tractament amb ROMO dona lloc a un augment de la formació òssia durant les primeres setmanes i una disminució mantinguda de la resorció òssia també durant la fase de tractament tardana en comparació amb placebo, però la mida de mostra és encara molt limitada i les variables es consideren exploratòries.

Els resultats per a la DMO de l'estudi en homes amb OP van mostrar que la DMO a la columna vertebral lumbar i al maluc va augmentar en el grup de ROMO amb diferències significatives respecte a placebo, però les diferències no van ser significatives per al canvis de la DMO al coll del fèmur (estudi BRIDGE).²¹

En l'estudi de cerca de dosis (20060326), en el qual la variable principal va ser el canvi en la DMO, es va observar que, després de 24 mesos de tractament amb ROMO, els pacients que van fer el canvi de tractament a DEN van continuar guanyant DMO, mentre que els pacients que van passar a tractament amb PBO, van tornar ràpidament als valors de DMO previs al tractament amb ROMO.

El **retractament amb ROMO** després de DEN va resultar en un augment en la DMO addicional limitat en la columna vertebral lumbar, i nul al maluc total i coll del fèmur. Aquest efecte es podria explicar pel fet que durant el tractament amb DEN tant el P1NP com el β -CTX van disminuir i es van mantenir > 50% per sota dels valors de basals al mes 36. Al contrari, en pacients en què es va discontinuar el tractament durant un any, la resposta del retractament va ser similar a la resposta del tractament inicial, si bé cal considerar que durant el període sense tractament l'efecte del ROMO en la DMO es veu disminuït fins a nivells basals.

ACA amb comparador actiu

Les úniques dades comparatives d'incidència de fractures són respecte a ALN (estudi ARCH). Aquestes mostren que, als 12 mesos, la incidència de FV i de FC va ser menor en el grup de ROMO respecte al grup ALN i que als 24 mesos, després de 12 mesos en què tots els pacients van ser tractats amb ALN, el grup que havia rebut ROMO inicialment, també va presentar una incidència de fractures menor que el grup tractat amb ALN (vegeu les taules 6 i 8).

Es disposa de dades comparatives del canvi en la DMO respecte a la TPTD d'un ACA no cec (estudi STRUCTURE) en pacients que havien rebut prèviament tractament amb BF. En aquest estudi es va observar que el canvi en la DMO al maluc als 12 mesos era de 2,6% (95% CI 2,2 a 3,0) en el grup de ROMO en comparació a -0,6% (-1,0 a -0,2) en el grup de TPTD. L'estudi 20060326 mostra un augment superior de la DMO a la columna vertebral lumbar al mes 12 en pacients tractats amb ROMO en comparació amb un braç no cec tractat amb TPTD.

5.1.5. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

En termes generals, les metanàlisis en xarxa publicades mostren que ROMO o ROMO/ALN aconsegueix el millor percentatge de canvi en la DMO al coll del fèmur respecte a la resta de tractaments en comparació amb placebo.²⁶ D'altra banda, mostren que TPTD presenta una eficàcia lleugerament superior a ROMO/ALN i ROMO en la reducció de FV quan es compara amb PBO, i una eficàcia superior en la reducció de FM, tot i que no hi havia evidència suficient per diferenciar TPTD dels altres tractaments.²⁷ ROMO mostra una eficàcia superior en la reducció de FV que els BF.^{25,27}

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Durant el desenvolupament clínic del ROMO (estudis en fase II i III) es van tractar 6.358 subjectes amb almenys 1 dosi de ROMO (qualsevol dosi o freqüència) i 6.155 amb tractament control (PBO, ALN o TPTD).

D'aquests, la població per avaluar la seguretat del ROMO en estudis controlats amb PBO i de 12 mesos de durada va incloure el 3.858 subjectes tractats amb ROMO 210 mg mensuals i 3.770 amb PBO. Aquesta població no inclou l'estudi ARCH ja que el control es va fer amb ALN.

6.1.1. Esdeveniments adversos més freqüents

A la fitxa tècnica¹⁷ les reaccions catalogades com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: nasofaringitis i artràlgia. Les descrites com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) són: sinusitis, hipersensibilitat (erupcions cutànies i dermatitis), cefalea, dolor cervical, espasmes musculars i reaccions al lloc d'injecció.

6.1.2. Esdeveniments adversos d'especial interès

Hipersensibilitat / immunogenicitat

El nombre total d'esdeveniments adversos (EA) relacionats amb la hipersensibilitat va ser similar entre els grups de tractament de ROMO i PBO. No obstant això, el nombre de casos d'hipersensibilitat greu va ser més freqüent en pacients tractats amb ROMO comparat amb PBO (0,2% vs. $< 0,1\%$).

En els estudis pivot, el ROMO va mostrar un major nombre de reaccions al lloc d'injecció, i cap d'elles va ser greu. Les reaccions més freqüents van ser dolor i eritema al lloc d'injecció. Es va observar un nombre de casos superior en les dones amb presència d'anticossos neutralitzants.

En dones postmenopàusiques que van rebre ROMO (qualsevol dosi) en estudis de fase II i III, van desenvolupar anticossos el 18,6% (1.162/6.244) i 0,9% (58/6.244) van ser anticossos neutralitzants. No s'ha detectat un impacte en l'eficàcia.

Infart de miocardi, accident cerebrovascular i mortalitat

L'estudi ARCH (controlat amb ALN) va mostrar diferències en la incidència d'EA cardiovasculars (CV) greus entre els tractaments als 12 mesos ($n = 50/2.040$ [2,5%] per a ROMO vs. $n = 31/20.014$ [1,9%] per a ALN; HR 1,32 [IC 95% 0,87-2,01]), que persistien al mes 24 ($n = 133$ [6,5%] vs. $n = 122$ [6,1%]). Aquesta diferència va ser deguda a una major incidència de cardiopaties isquèmiques greus (0,8% vs. 0,3%) i d'esdeveniments cerebrovasculars greus (0,8% vs. 0,3%) en el grup tractat amb ROMO en comparació a ALN al mes 12.

El nombre de pacients amb **complicacions CV majors** (variable composta MACE per les seves sigles en anglès; inclou morts per totes les causes, i pacients amb infart de miocardi greu [IM] o accident cerebrovascular greu) va ser de 53/2.040 (2,6%) en els pacients tractats amb ROMO en comparació amb 32/2.014 (1,6%) en els pacients tractats amb ALN (HR 1,7 [IC 95% 1,1-2,6]). En l'estudi amb homes (BRIDGE; controlat amb PBO), també es va observar un desequilibri per als MACE (6/163 [3,7%] al grup de ROMO vs. 2/81 [2,5%] per a PBO; HR 1,6 [IC 95% 0,3-7,7]). A més, en l'estudi STRUCTURE (tractament previ amb BF, N = 432) es va observar una incidència més alta de la variable EA cardíacs greus, amb un 2,3% per als pacients tractats amb ROMO i un 0,9% per als pacients tractats amb TPTD.

Tanmateix, l'estudi FRAME (controlat amb placebo i amb el major nombre de pacients) no va mostrar diferències significatives en relació amb els MACE (1,2% amb ROMO i 1,1% amb PBO al mes 12, i 2,3% vs. 2,2% al mes 24, respectivament).

L'adjudicació dels MACE es va fer de forma externa i independent.

Es van realitzar nombrosos anàlisis de les dades per subgrups i de possibles variables

confusores per mirar d'explicar les discrepàncies observades, però no es van poder extreure conclusions sòlides. En termes generals, la incidència de MACE entre el conjunt dels pacients dels 3 estudis en fase III, inclosos els pacients tractats amb ROMO, sembla ser similar o inferior a la que s'ha observat en els estudis poblacionals en la població general i en pacients amb OP. Inicialment, l'EMA va considerar que el benefici-risc era desfavorable argumentant que es desconeixia el mecanisme dels MACE, i que no s'havia pogut identificar un subgrup sense risc de MACE associat al fàrmac. A més, es va documentar un augment de la mortalitat per a totes les causes en els pacients majors de 75 anys tractats amb ROMO.

Finalment, en un procés de reavaluació, els experts consultats van concloure que pot haver-hi una sobreestimació de la taxa d'esdeveniments de CV en l'estudi ARCH, però no es pot excloure un efecte real. Aquesta sobreestimació pot venir donada pel fet que al grup control (ALN) durant el primer any la incidència de MACE va ser menor a l'esperada per a aquest tipus de pacients, i es va suggerir un possible efecte protector de l'ALN, que no s'ha pogut demostrar ni descartar. A més, l'estudi no va ser dissenyat per estudiar aquests EA. Es va concloure que s'esperava una reducció del risc de MACE si s'excloïa les pacients amb antecedents d'IM i accident cerebrovascular, i que el benefici clínic de reducció de fractura demostrada superava el risc descrit en pacients amb OP postmenopàusica amb risc alt de fractura.

Hipocalcèmia

El tractament amb ROMO pot estar associat a disminucions del calci sèric com a conseqüència d'un augment de la formació òssia i una major demanda de calci per a la mineralització de la matriu òssia. En el conjunt dels pacients dels estudis de fase II i III (N = 6.688 per a ROMO, N = 6.155 per al grup control), 4 pacients (< 0,1%), tots en el grup de ROMO 210 mg, van presentar hipocalcèmia. En l'estudi ARCH (controlat amb ALN), durant els 12 mesos de doble cec, es va registrar 1 (< 0,1%) episodi d'hipocalcèmia en cada grup de tractament.

En els assajos clínics es van observar disminucions transitòries del calci al sèrum en pacients tractats amb ROMO. El risc d'hipocalcèmia es veu augmentat en pacients amb IR. Es recomana tractar la hipocalcèmia si existeix abans d'iniciar el tractament amb ROMO, i una suplementació de calci i vitamina D adequada durant el tractament.

Osteonecrosi de mandíbula

L'osteonecrosi mandibular s'ha observat amb l'ús d'agents antiresortius (com els BFs¹⁶ o el DEN²⁸).

Durant el desenvolupament clínic del ROMO es van registrar un total de 4 casos d'osteonecrosi mandibular (1 durant el tractament amb ROMO i 3 durant el tractament posterior amb DEN o ALN).

Fractures femorals atípiques

Les fractures atípiques s'han observat amb l'ús d'agents antiresortius^{16,19,28}, generalment amb el tractament a llarg termini. Només es va poder adjudicar 1 cas de fractura femoral atípica en un pacient tractat amb ROMO en l'estudi FRAME 3,5 mesos després de la primera administració de ROMO. En l'estudi ARCH es van reportar 6 episodis addicionals durant el període sense cec, 2 en pacients que havien rebut ROMO/ALN i 4 tractats amb ALN/ALN.

6.1.3. Esdeveniments adversos greus

La taxa d'incidència d'EA greus relacionats amb el tractament en el conjunt de pacients inclosos als ACA controlats amb placebo de 12 mesos de durada va ser de 373/3.858 (9,7%) per a ROMO i 335/3.770 (8,9%) per al grup control. A banda dels MACE, els més comuns ($\geq 0,2\%$ en els grups totals de ROMO o placebo) i amb una incidència superior en els pacients tractats amb ROMO van ser pneumònia (0,5% al grup del ROMO vs. 0,3% al grup placebo), angina inestable (0,2% vs. $< 0,1\%$), hipertensió (0,2% vs. 0,1%) i insuficiència cardíaca congestiva (0,2% vs. 0,1%).

6.1.4. Morts

En la població per avaluar la seguretat del ROMO (en estudis controlats amb PBO i de 12 mesos de durada) es van produir 31 (0,8%) morts al grup tractat amb ROMO i 26 (0,7%) morts al grup PBO un cop iniciat el tractament. En el global dels dos assaigs pivots en dones postmenopàusiques es va produir un desequilibri numèric en el nombre d'esdeveniments fatals, amb un major nombre de morts en els pacients tractats amb ROMO (0,8% vs. 0,7% en l'estudi FRAME i 1,5% vs. 1,1% en l'ARCH); HR no significatius.

En l'estudi ARCH, els morts per causes CV al mes 12 van ser 12 (0,6%) en pacients tractats amb ALN i 17 (0,8%) en pacients tractats amb ROMO.

En el subgrup de pacients ≥ 75 anys (dels 2 estudis pivot i l'estudi amb homes) la incidència d'EA mortals va ser més alta per al grup ROMO respecte a PBO (46/2.257 [2%] en el grup ROMO vs. 26/2.192 [1,2%] en el grup placebo; HR = 1,71 [IC 95% 1,06-2,78]). El desequilibri es deu principalment a EA CV fatals i neoplàsies en el grup del ROMO.

6.1.5. Discontinuations per esdeveniments adversos

El nombre global de discontinuacions va ser similar entre ROMO i els grups controls. En la població per avaluar la seguretat del ROMO (en estudis controlats amb placebo i de 12 mesos de durada) van discontinuar 46 (1,2%) pacients en el grup que rebia ROMO i 50 (1,4%) en el grup placebo. Durant el període de l'estudi ARCH controlat amb ALN es van produir 30 (1,5%) discontinuacions als pacients tractats amb ROMO i 27(1,3%) al grup que rebia ALN.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica¹⁷ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Hipocalcèmia
- Antecedents d'infart de miocardi o accident cerebrovascular

Precaucions

- **Factors de risc CV:** cal considerar sempre tant el risc de fractura durant el següent any com el risc CV basat en factors de risc (com malalties CV establertes, hipertensió,

diabetis *mellitus* 2, tabaquisme, edat, etc.). Només s'ha de tractar amb ROMO si tant el pacient com el metge o metgessa acorden que el benefici supera el risc.

Cal interrompre el tractament si, durant aquest, el pacient experimenta un infart de miocardi o un accident cerebrovascular.

- **Hipocalcèmia:** cal tractar-la abans d'iniciar el tractament i vigilar que no apareguin símptomes. És necessari controlar els nivells de calci en pacients amb IR greu (taxa de filtració glomerular estimada de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o que se sotmetin a diàlisi per un major risc d'aparició d'hipocalcèmia.
- **Hipersensibilitat:** si es produeix, cal iniciar un tractament adequat i interrompre l'ús de ROMO.
- **Fractures femorals atípiques:** s'ha de sospitar en tota pacient que presenti algun dolor nou o poc habitual a la cuixa, el maluc o l'engonal.
- **Osteonecrosi de mandíbula:** cal tenir en compte altres factors de risc (ex.: càncer) i recomanar una bona higiene dental i revisions periòdiques.

Interaccions

No s'han realitzat estudis d'interaccions. No es preveu cap interacció farmacològica de tipus farmacocinètica.

6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos del ROMO inclou els riscos següents:

Taula 10. Pla de gestió de riscos del romozumab

ROMOSUZUMAB
Risc important
Hipersensibilitat, immunogenicitat (desenvolupament d'anticossos antiromozumab), hipocalcèmia, episodis CV greus d'infart de miocardi i ictus
Risc potencial
Osteonecrosi mandibular, fractura de fèmur atípica i infeccions greus
Manca d'informació
Efecte rebot en osteoporosi

Es va establir que eren necessàries mesures de minimització de riscos que van incloure:

- El medicament està subjecte a prescripció mèdica i ha de ser iniciat i supervisat per un clínic especialista amb experiència en el maneig de l'OP.
- La fitxa tècnica i el prospecte indiquen que els pacients tractats han de rebre suplementes de calci i vitamina D. No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR.

- Mesures de farmacovigilància rutinàries i addicionals, que inclouen informació a la fitxa tècnica de les contraindicacions, advertències i precaucions, una targeta d'alerta al pacient, una guia per als prescriptors, cartes per a cardíologs i neuròlegs, un programa de suport al pacient, un estudi de seguretat postautorització, i la utilització de qüestionaris de seguiment detallats per a informes postcomercialització d'infart de miocardi i ictus.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis que donen suport a l'autorització del ROMO en dones postmenopàusiques amb OP greu i risc alt de fractura es consideren adequats, amb un disseny i una qualitat acceptables. L'aleatorització, el seguiment dels pacients, el tipus de dades avaluades (*intention to treat* [ITT]) i l'emascament es consideren apropiats.

Es considera que els diferents grups de tractament dels estudis pivot estaven equilibrats pel que fa a l'ètnia, raça i IMC.

D'altra banda, els valors del FRAX de les pacients de l'estudi FRAME eren inferiors als que recomana la guia de l'EMA sobre recerca en els tractaments de l'OP,²⁹ especialment en les pacients d'Amèrica Llatina i Amèrica Central, que representaven un 43% del total. A més, aquest fet va tenir un impacte en els resultats, tal com s'explica a l'apartat 5.1.4.

Pel que fa a les variables dels estudis pivot es consideren clínicament rellevants, ja que es basen en l'ocurrència de noves fractures axials i perifèriques, diferenciant les vertebrals de les no vertebrals. L'avaluació de les fractures (radiològica, emmascarada i estandarditzada) i les variables secundàries també és adequada.

La durada dels estudis pivot en dones postmenopàusiques es considera adequada, ja que permet justificar l'eficàcia i el manteniment de l'efecte, i avaluar-ne també la seguretat.

Quant a la validesa externa, cal destacar que un 42-66% dels pacients dels estudis pivots es van incloure a Europa. Els dos estudis pivot en dones presenten diferències principalment en els criteris d'inclusió, on les pacients tractades en l'estudi ARCH, en comparació amb les incloses en FRAME, tenien un grau de la malaltia més avançat (puntuacions de T-score menors, puntuacions de FRAX superiors, major prevalença de fractures osteoporòtiques, edat mitjana superior i major proporció de pacients ≥ 75 anys). És per això que les pacients incloses en l'estudi ARCH es consideren més representatives per a la indicació aprovada. D'altra banda, la inclusió de pacients majors de 85 anys al programa de desenvolupament clínic de va ser reduïda, motiu pel qual la interpretació de les dades disponibles en aquesta població és més limitada.

Els resultats dels ACA pivots mostren que el ROMO és eficaç en la reducció tant de fractures vertebrals com fractures clíniques en comparació amb PBO i ALN, i que l'efecte es manté si passat 1 any es fa una transició a un tractament antiresortiu. Aquests resultats van acompanyats d'un augment en la DMO respecte al valor basal a la columna vertebral lumbar, el maluc total i el coll del fèmur, que també es manté i es mostra superior al control després de la transició i van ser inconsistents per a les fractures no vertebrals i de maluc, per a les quals només es van observar reduccions significatives en l'estudi ARCH en el moment de l'anàlisi primària (als 2,7 anys des de l'inici). Els marcadors de recanvi ossi i estudis de biòpsies (variables exploratòries) són consistents i indiquen un augment de formació òssia (principalment en les primeres setmanes) i una disminució de la resorció sostinguda. L'anàlisi

post hoc de l'estudi ARCH va relacionar la T-score assolida amb el risc posterior de fractura.

L'estudi 20060326 (fase IIb) mostra que els augments en la DMO, principalment de columna vertebral lumbar, són majors amb ROMO que amb ALN i TPTD. De la mateixa manera, l'estudi STRUCTURE també va mostrar augments majors de DMO amb ROMO quan es comparava amb TPTD en pacients tractats prèviament amb BF. No obstant això, és conegut que el major pic de DMO amb el tractament amb TPTD s'aconsegueix als 2 anys de tractament i els resultats a aquests estudis s'avaluaven als 12 mesos.³⁰ Manquen estudis que comparin ROMO amb altres alternatives quant a reducció de fractures, ja que les úniques dades de comparació directa de què es disposa són amb ALN. Manquen dades comparatives amb alternatives com la TPTD o altres antiresortius com el DEN o l'àcid zoledrònic. A més, els estudis pivot s'han dut a terme amb pacients sense un tractament antiosteoporòtic previ (vegeu l'apartat 5.1.3) i, per tant, manca informació sobre l'impacte en la reducció de fractures en el cas que s'utilitzi com a segona línia després d'un tractament antiresortiu.

L'estudi 20060326 planteja la possibilitat de retractament amb ROMO ja que després d'un període sense tractament l'augment en la DMO observat és comparable al tractament inicial. Si pel contrari es fa una transició a DEN, els nivells obtinguts en DMO es mantenen, però el retractament amb ROMO aporta un augment molt limitat de DMO a la columna vertebral lumbar. No obstant això, no es poden extreure conclusions d'eficàcia degut a les característiques de l'estudi i al nombre limitat de pacients.

Quant a la seguretat, es disposa d'una base de dades prou extensa, provinent del desenvolupament clínic. Els problemes de seguretat més freqüents van ser nasofaringitis i artràlgia. L'aparició de MACE va ser superior per al grup tractat amb ROMO en els estudis ARCH i BRIDGE, però no es va observar en l'estudi FRAME. L'avaluació del risc d'efectes adversos CV és difícil degut als factors de risc compartits entre l'OP i les malalties CV, i les diferències entre les característiques dels pacients inclosos en els diferents estudis dificulten les comparacions entre ells. Tot i que s'ha suggerit un possible efecte protector de l'ALN, encara no s'ha pogut descartar que aquest risc estigui relacionat amb el tractament amb ROMO. És per això que la indicació ha quedat restringida a la població amb un benefici-risc favorable, que seria en aquelles pacients amb OP greu i sense factors de risc CV.

La indicació aprovada per l'EMA (*tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura*) no especifica una definició per al terme **osteoporosi greu** i, per tant, aquesta pot variar una mica segons el país i les directrius aplicades. L'FDA sí que concreta més en la indicació.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 11 es presenten els costos de romosozumab i dels principals comparadors:

Taula 11. Cost de ROMO i dels seus comparadors

	Romosozumab [‡]	Alendronat	Denosumab	Teriparatida [‡]	À. zoledrònic
Presentació	Evenity® 105 mg solució injectable en plomes (2 plomes)	Àcid alendrònic 70 mg 4 comprimits EFG	Prolia® 60 mg solució injectable	Teriparatida 20 mcg/80 mL solució injectable [‡]	Àcid zoledrònic 5 mg/100 mL solució per a perfusió EFG
Posologia	210 mg (2 injeccions) una vegada al mes	70 mg una vegada a la setmana	60 mg una vegada cada 6 mesos	20 mcg/dia	5 mg un cop a l'any [*]
Preu envàs (€)[†]	431,85	9,99 €	208,67 €	252,16 €	19,50 €
Cost tractament anual (€)	5.182,2 €	130,2 €	417,3 €	3.067,9 €	19,5 €
Cost anual incremental[‡]	REF	+5.052,0 € (+ 3.880,2 %)	+4.764,9 € (+1.141,8 %)	+2.114,3 € (+ 68,9 %)	+ 5.162,7 € (+ 26.475,4 %)

REF: referència. [†]Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre de 2022. Es considera el PVP + IVA - % deducció de facturació RDL 8/2010 (si s'escau). [‡]Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador .

‡ S'ha considerat el preu de Duratil® per ser la única presentació genèrica i tenir el menor preu.

*Dosi considerada per a l'àcid zoledrònic de 5 mg a l'any, que és la recomanada en osteoporosi, tot i que la dosi diària definida (DDD) és 4 mg.

*Cal tenir en compte que romosozumab i teriparatida tenen una durada de tractament màxima de 12 i 24 mesos, respectivament. En conseqüència, el cost total dels tractament és de 5.182,2 € per a romosozumab (sense considerar el tractament antiresortiu posterior) i 6.135,8 € per teriparatida.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

El laboratori (UCB Pharma S.A.) ha presentat una estimació de les pacients amb OP candidates a rebre tractament amb romosozumab d'acord amb el nombre de pacients postmenopàusiques de Catalunya que estarien tractades amb teriparatida (3.492 el primer any, 3.535 el segon any, i 3.597 el tercer any) (font de les dades no especificada).

La taula 12 mostra les estimacions de pacients candidates a ROMO segons el laboratori.

Taula 12. Estimació del nombre de pacients amb OP candidates a tractament amb romosozumab aportada pel laboratori

	Any 1	Any 2	Any 3
Estimació de pacients candidates a osteoformadors a Catalunya*	3.492	3.535	3.597
- tractades amb teriparatida	3.249 (93%)	3.144 (89%)	3.010 (84%)
- tractades amb romosozumab	243 (7%)	391 (11%)	587 (16%)

Segons les dades extretes del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, en el període octubre 2021-setembre 2022 va haver-hi 4.814 pacients de ≥ 50 anys tractats amb TPTD, i 35.205 envasos dispensats, la qual cosa equival a una mitjana de 7,3 envasos per pacient. D'aquests pacients, un 88% eren dones (4.224).

D'altra banda, s'ha constatat que de les 2.207 dones ≥ 50 anys van iniciar tractament amb TPTD durant el període octubre 2021-setembre 2022, només 1.294 (59%) havien rebut anteriorment tractament amb bifosfonats orals (no s'inclou l'àcid zoledrònic). Així doncs, d'acord amb el visat establert per ROMO (que requereix que la pacient hagi estat tractada anteriorment amb BF), i assumint que les pacients tractades amb TPTD tenien una DMO baixa i una fractura osteoporòtica major recent, l'estimació de pacients candidates a ROMO seria menor que la estimada pel laboratori.

Si s'apliquen les quotes de mercat que presenta el laboratori a les dades de pacients que inicien TPTD, i se n'extreuen un 41% de les pacients que no han estat tractades amb un BF anteriorment, l'estimació del nombre de pacients candidates a ser tractades amb ROMO per als pròxims 3 anys seria de 91, 142 i 207, respectivament.

D'acord amb les dades anteriorment mencionades, a la taula 13 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys del tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques amb ROMO.

Taula 13. Estimació de l'impacte pressupostari del tractament amb ROMO en dones ≥ 50 anys amb osteoporosi greu

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població diana	1.294	1.294	1.294	1.294	1.294	1.294
TPTD	1.294	1.294	1.294	1.203	1.152	1.087
ROMO	0	0	0	91	142	207
Costos dels tractaments						
TPTD	3.969.862,60 €	7.939.725,20 €	7.939.725,20 €	3.691.972,22 €	7.225.149,93 €	6.867.862,30 €
ROMO	0,00 €	0,00 €	0,00 €	469.403,68 €	737.634,35 €	1.072.922,69 €
Despesa total	3.969.862,60 €	7.939.725,20 €	7.939.725,20 €	4.161.375,89 €	7.962.784,28 €	7.940.784,99 €
Impacte pressupostari incremental				+191.513,29 €	+23.059,08 €	+1.059,79 €
				Impacte pressupostari incremental 3 anys		+215.632,16 €

ROMO: romosozumab; TPTD: teriparatida.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Maneig de l'osteoporosi i prevenció de les fractures per fragilitat (2021 Guidline Update) – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)³¹

Recomana el tractament amb ROMO seguit del tractament amb un antiresortiu en dones postmenopàusiques amb OP greu que han experimentat prèviament una fractura per fragilitat i tenen un risc imminent d'experimentar una nova fractura per fragilitat (en un termini de 24 mesos), amb el fi de reduir el risc de noves FV, FNV i FM. En pacients amb almenys una FV greu o dues FV moderades produïdes per un traumatisme de baix impacte, es recomana ROMO per davant dels bisfosfonats orals.

Maneig farmacològic de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques (2019 Guidline Update) – Endocrine Society³²

Recomana l'ús del ROMO durant 1 any com a primera línia de tractament per a la reducció de les FV, FM i FNV en dones postmenopàusiques amb OP amb un risc molt elevat de fractura, com les que tenen OP greu (és a dir, T-score < -2,5 i fractures) i FV múltiples. No es recomana en dones amb un risc elevat de malalties CV i ictus. Es recomana que un cop acabat el tractament es continuï amb agents antiresortius.

Guia de pràctica clínica per al diagnòstic i el tractament de l'osteoporosi postmenopàusica (2020 Guidline Update) – American Association Of Clinical Endocrinologists / American College Of Endocrinology³³

Expressa que probablement ROMO serà considerat com un "fàrmac de rescat" per a pacients amb risc de fractura molt alt. Considera que és una opció per a pacients prèviament tractats amb teriparatida o abaloparatida, i que podria ser possible un futur retractament amb ROMO. A més, es pot utilitzar en pacients amb exposició prèvia a radiacions, i no s'ha d'utilitzar en pacients amb alt risc CV o que han tingut un infart de miocardi o ictus recent.

Guia Europea per al diagnòstic i maneig de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques – (International Osteoporosis Foundation i European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)³⁴ i NOGG 2017:Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (UK)¹⁵

No inclouen recomanacions específiques sobre el ROMO perquè l'elaboració de les guies és anterior a la disponibilitat d'aquest.

Recomanen el tractament amb àcid zoledrònic o DEN en dones en què els BF orals (1a línia de tractament) no es tolerin o estiguin contraindicats. TPTD es reserva per a casos amb alt risc de fractura.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 14. Recomanacions d'altres organismes sobre ROMO

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁵	Anglaterra	25.05.2022: Recomana ROMO com a una opció de tractament de l'OP greu en persones postmenopàusiques que tenen un alt risc de fractura, només si: <ul style="list-style-type: none"> - han tingut una fractura osteoporòtica major (vertebral, maluc, avantbraç o húmer) en els darrers 24 mesos (i per tant, tenen un risc imminent d'una altra fractura) i - segons l'acord comercial pactat amb la companyia (informació no disponible).
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³⁶	Escòcia	09.10.2020: Restringeix l'ús de ROMO a dones postmenopàusiques amb OP greu i alt risc de fractura que han experimentat una fractura per fragilitat i tenen un risc imminent d'experimentar una nova fractura per fragilitat (en un termini de 24 mesos).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁷	Canadà	11.11.2021: Recomana el finançament únicament en: <ul style="list-style-type: none"> - dones postmenopàusiques amb antecedents de fractura relacionada amb l'OP i - amb un alt risc de fractura (definit com a un risc $\geq 20\%$ als 10 anys amb l'eina FRAX) - que anteriorment no hagin rebut medicaments per a l'OP i - durant un màxim de 12 mesos i a un preu menor al proposat per la companyia (aprox. 7.881\$/pacient durant 12 mesos)
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁸	França	08.03.2021: Opinió favorable per al finançament de ROMO com a tractament de l'osteoporosi postmenopàusica severa, només en dones < 75 anys amb antecedents de fractura greu i en absència d'antecedents de malaltia coronària.

OP: osteoporosi; ROMO: romozumab.

Informe de posicionament terapèutic³⁹

Conclou que la dubtosa rellevància clínica dels efectes observats quant a la reducció de fractures clínicament rellevants i els dubtes sobre la seguretat, especialment a nivell CV, ja llastrada en la farmacologia de l'OP per altres molècules, fan molt difícil trobar un perfil de pacients susceptibles a beneficiar-se del tractament amb ROMO.

Annex 2. Eficàcia dels diferents tractaments per a l'OP segons el tipus de fractura [7,8,11-14]**Taula 15. Eficàcia dels diferents tractaments per a l'OP segons el tipus de fractura**

		Fàrmac	Pauta	Fractura vertebral		Fractura no vertebral		Fractura de maluc	
				Sense fractura prèvia	Amb fractura prèvia	Sense fractura prèvia	Amb fractura prèvia	Sense fractura prèvia	Amb fractura prèvia
Via oral	Alendronat	set	+	+	ND	+	+	+	+
	Risedronat	set/m	+	+	ND	+	ND	+	+
	Ibandronat	m	ND	+	ND	+	ND	ND	ND
	Etidronat	t	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND
	Raloxifè	d	+	+	ND	+	ND	ND	ND
	Bazedoxifè	d	+	+	+	+	ND	ND	ND
Via parenteral	Zoledrònic	a	+	+	ND	+	ND	+	+
	Denosumab	sem	+	+	+	ND	+	ND	ND
	Teriparatida	d	ND	+	ND	+	ND	ND	ND

+: el fàrmac ha demostrat reduir el tipus de fractura; **d**: diària; **m**: mensual; **a**: anual; **ND**: no demostrat, no es disposa d'evidència suficient en la reducció del tipus de fractura; **sem**: semestral; **set**: setmanal; **t**: trimestral.

* En anàlisis de subgrups de pacients (abans de conèixer els resultats de l'estudi o *post hoc*).

Bibliografia

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad: Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad (AATRM N° 2007/02); 2010 [Internet]. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_476_Osteoporosis_AIAQS_compl.pdf
2. Valdés C, Carbonell C, Martín J. Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis; 2008 [Internet]. [citad 11 febrer 2020]. Disponible a: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_osteoporosis_edicion2.pdf
3. La osteoporosis en cifras. Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas [Internet]. [citad 11 febrer 2020]. Disponible a: <http://fhoemo.com/osteoporosis/>
4. International Osteoporosis Foundation. HUESOS ROTOS, VIDAS ROTAS: guía para mejorar la atención a las fracturas por fragilidad en España [Internet]. 2018. Disponible a: http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF_Report_SPAIN_DIGITAL_SP.pdf
5. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. En España la osteoporosis afecta a 3,5 millones de personas. 2017 [Internet]. [citad 11 febrer 2020]. Disponible a: <https://www.segg.es/institucional/2017/02/23/en-espana-la-osteoporosis-afecta-a-3-millones-y-medio-de-personas>
6. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2017;28:775-80.
7. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín M, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatología Clínica. 2019;15(4):188-210.
8. Network SIG. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures (SIGN publication no. 142). Sign. 2015;1-121.
9. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014;25:1439-43.
10. Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield. FRAX®: Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura. Sheffield (United Kingdom) [Internet]. [citad 13 març 2020]. Disponible a: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
11. Consorci Sanitari de Barcelona - Àrea Integral de Salut Barcelona Dreta: Abordatge de l'osteoporosi primària postmenopàusica; 2018 [citad juliol 2020]. Disponible a: http://salutintegralbcn.gencat.cat/web/.content/40_arees_integrals_de_salut/ais-barcelona.
12. Consorci Sanitari de Barcelona - Àrea Integral de Salut Barcelona Litoral Mar: Abordatge de l'osteoporosi primària postmenopàusica; 2019 [citad juliol 2020].
13. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25:2359-81.
14. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmosa JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014) J. Rev Clínica Española. 2015;215:515-26.
15. National Osteoporosis Guideline Group: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis; 2017 [Internet]. [citad 12 febrer 2020]. Disponible a: https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG_Guideline_2017_July_2019_Final_Update_290719.pdf
16. Fitxa tècnica de l'àcid alendrònic CINFAMED® EFG (àcid alendrònic). Cinfa. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2009 [Internet]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70911/FT_70911.html.pdf
17. Fitxa tècnica de Evenity® (romosozumab). UCB Pharma. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA); 2020 [Internet]. [citad 18 febrer 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_es.pdf
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Evenity® (romosozumab). EMEA/H/C/004465/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2019 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. Center For Drug Evaluation and Research (CDER). Evenity® (romosozumab). 761062Orig1s000. U.S Food and Drug Administration (FDA); abril 2019 [Internet]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761062Orig1s000MultidisciplineR.pdf
20. Saag KG, Petersen J, Brandt ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417-27.
21. Michael Lewiecki E, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A Phase III Randomized

- Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3183-93.
22. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1585-94.
 23. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Lewiecki EM, Jaller-Raad J, Zerbini C, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Nonvertebral Fracture Outcome. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1407-16.
 24. Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, et al. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1333-42.
 25. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1623-30.
 26. Hernandez A V., Pérez-López FR, Piscocoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas.* 2019;129:12-22.
 27. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittos N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2020;130:115081.
 28. Fitxa tècnica de Prolia® (denosumab). Amgen. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2010 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf
 29. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. London (United Kingdom); novembre 2006 [Internet]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-new-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis>
 30. Eastell R, Walsh JS. Anabolic treatment for osteoporosis: teriparatide. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;10/25. 2017;14:173-8.
 31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures (n° 142); 2021 [Internet]. 2021 [citat 5 octubre 2022]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/media/1812/sign-142-osteoporosis-v3.pdf>
 32. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:1-8.
 33. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26:1-46.
 34. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104:235-8.
 35. Romosozumab for treating severe osteoporosis (TA791). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2022 [citat 5 octubre 2022]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/resources/romosozumab-for-treating-severe-osteoporosis-pdf-82611612263365>
 36. Romosozumab 105mg solution for injection in prefilled pen (Evenity®). (SMC2280). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2020 [citat 5 octubre 2022]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5657/romosozumab-evenity-final-october-2020-for-website.pdf>
 37. Romosozumab (Evenity). (SR0676-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2021 [citat 5 octubre 2022]. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0676 Evenity - CADTH Final Rec_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0676%20Evenity%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf)
 38. EVENITY (romosozumab) (CT18929). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2021 [citat 5 octubre 2022]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/evenity_100321_summary_ct18929.pdf
 39. Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. IPT, 23/2018. V2. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2022. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_05-2022-romosozumab.pdf