|  |
| --- |
| **ROMOSOZUMAB**  **en osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura**  Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  *Abril 2021*  *(Revisado junio 2021)* |
|  |

**ÍNDICE:**

[1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3](#_Toc82951623)

[2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3](#_Toc82951624)

[3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 3](#_Toc82951625)

[3.1 Área descriptiva del medicamento 3](#_Toc82951626)

[3.2 Área descriptiva del problema de salud 3](#_Toc82951627)

[3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 3](#_Toc82951628)

[3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 5](#_Toc82951629)

[3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 6](#_Toc82951630)

[4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 8](#_Toc82951631)

[4.1 Mecanismo de acción. 8](#_Toc82951632)

[4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 8](#_Toc82951633)

[4.3 Posología, forma de preparación y administración. 8](#_Toc82951634)

[4.4 Utilización en poblaciones especiales. 8](#_Toc82951635)

[4.5 Farmacocinética. 22 8](#_Toc82951636)

[5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 9](#_Toc82951637)

[5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 9](#_Toc82951638)

[5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 9](#_Toc82951639)

[5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 10](#_Toc82951640)

[5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 12](#_Toc82951641)

[A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: 12](#_Toc82951642)

[B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital 13](#_Toc82951643)

[C. Relevancia clínica de los resultados 14](#_Toc82951644)

[C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. 14](#_Toc82951645)

[C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. 15](#_Toc82951646)

[C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) 15](#_Toc82951647)

[5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 15](#_Toc82951648)

[5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 15](#_Toc82951649)

[5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 15](#_Toc82951650)

[5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 16](#_Toc82951651)

[5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 16](#_Toc82951652)

[5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 16](#_Toc82951653)

[5.4 Evaluación de fuentes secundarias 16](#_Toc82951654)

[5.4.1 Guías de Práctica clínica 16](#_Toc82951655)

[5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 16](#_Toc82951656)

[6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 17](#_Toc82951657)

[6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 17](#_Toc82951658)

[6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 17](#_Toc82951659)

[6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 18](#_Toc82951660)

[6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 18](#_Toc82951661)

[6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 19](#_Toc82951662)

[7. AREA ECONÓMICA 20](#_Toc82951663)

[7.1 Coste tratamiento. Coste incremental 20](#_Toc82951664)

[7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados 21](#_Toc82951665)

[7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios 21](#_Toc82951666)

[7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital 22](#_Toc82951667)

[7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. 22](#_Toc82951668)

[7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal 23](#_Toc82951669)

[8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 23](#_Toc82951670)

[8.1 Descripción de la conveniencia 23](#_Toc82951671)

[8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 23](#_Toc82951672)

[9. AREA DE CONCLUSIONES. 23](#_Toc82951673)

[9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 23](#_Toc82951674)

[9.2 Decisión 23](#_Toc82951675)

[9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 24](#_Toc82951676)

[9.4 Plan de seguimiento 24](#_Toc82951677)

[10. BIBLIOGRAFÍA 25](#_Toc82951678)

**Glosario:**

SC: Subcutáneo.

DH: Diagnóstico hospitalario.

mg: milígramos.

ml: mililitros.

OP: Osteoporosis.

OPpm: Osteoporosis postmenopáusica.

DMO: Densidad mineral ósea.

FRAX: Calculadora de riesgo de fracturas por fragilidad ósea.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

FR: Factores de riesgo.

HR: Hazard ratio.

IC95%: Índice de confianza del 95%.

RAR: Reducción absoluta del riesgo.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

PTH: Teriparatida.

iv: Intravenoso.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

tmáx: Tiempo máximo.

Cmáx: Concentración máxima.

EMA: European Medicines Agency.

EA: Eventos adversos.

NNT: Número necesario de pacientes a tratar.

RRR: Reducción relativa del riesgo.

RR: Reducción del riesgo.

ATE: Alternativas terapéuticas equivalentes.

IPT: Informe de posicionamiento terapéutico.

EPAR: European public assessment report.

NA: No aplica.

TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada.

ONM: Osteonecrosis de mandíbula.

mmol: Milimol.

PVL: Precio de venta del laboratorio.

Comp: Comprimido.

mcg: Microgramo.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Puivecino Moreno C, Sierra Sánchez JF. ROMOSOZUMAB en osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2021 (revisado junio 2021).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH).**

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Romosozumab.

**Indicación clínica solicitada:** Osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura.

**Autores / Revisores:** Cristina Puivecino Moreno, Jesús F. Sierra Sánchez

**Tipo de informe:** Informe GHEMA original.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un nuevo fármaco.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico**: Romosozumab.

**Nombre comercial**: Evenity®.

**Laboratorio**: UCB Pharma S.A.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, medicamentos que afectan la estructura ósea y la mineralización. Código ATC: M05BX06.

**Vía de administración**: Subcutánea (SC).

**Tipo de dispensación**: DH (Diagnóstico hospitalario).

**Información de registro**: Autorización centralizada.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código Nacional | Coste por unidad PVP + IVA |
| Romosozumab 105 mg solución inyectable (90 mg/ml), pluma precargada. | 2 | 727950 | Actualmente no se encuentra disponible el precio en España. |

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 1**. Descripción del problema de salud. | |
| Definición | La osteoporosis (OP) se define como un síndrome asociado a baja masa ósea y al deterioro de la microarquitectura ósea que conduce a un mayor riesgo de fracturas óseas.1  Se define como osteoporosis postmenopáusica (OPpm) a la pérdida de la DMO que ocurre más tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción estrogénica. Inicialmente el ritmo de pérdida aumenta en la perimenopausia y en los primeros años después de la menopausia, para posteriormente disminuir e igualarse al de los varones.2  La osteoporosis grave (o establecida) describe a pacientes con un T-score inferior a -2,5 de la columna o la cadera y que además presentan, al menos, una fractura por fragilidad.3 |
| Principales manifestaciones clínicas | La osteoporosis da lugar a pocas manifestaciones, por lo que pasa inadvertida. Generalmente, el primer signo se produce cuando el hueso se fractura.3  La fractura vertebral es la manifestación clínica más común de la osteoporosis. La mayoría de estas fracturas (aproximadamente dos tercios) son asintomáticas y se diagnostican como un hallazgo incidental en la radiografía de tórax o abdomen.4 Las manifestaciones clínicas de la fractura vertebral sintomática pueden ir desde la pérdida de altura hasta el dolor incapacitante.5  Las fracturas de cadera son relativamente comunes en la osteoporosis y afectan hasta el 15 por ciento de las mujeres y el 5 por ciento de los hombres a los 80 años.El riesgo de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad.4 |
| Incidencia y prevalencia | En España y en otros países, la incidencia de fractura por OP está aumentando debido fundamentalmente a una mayor esperanza de vida.6    Un estudio determinó que 2,4 millones de españoles (1,9 millones de mujeres y 0,4 de varones) mayores de 50 años padecían OP en el año 2010. Como consecuencia de la cual se produjeron 204.000 nuevas fracturas.7 Estudios de prevalencia estiman que aproximadamente el 30% de las mujeres posmenopáusicas puede padecer osteoporosis.8  La osteoporosis es la enfermedad ósea más prevalente, afectando a un 35% de mujeres españolas de más de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años.3 |
| Evolución / Pronóstico | La fractura osteoporótica comporta un deterioro de la calidad de vida, perdiendo movilidad y autonomía para realizar las actividades cotidianas.3 |
| Grados de gravedad | La clasificación de la OP se realiza en función del riesgo de fractura, mediante la herramienta FRAX con o sin DMO. El FRAX calcula la probabilidad de presentar una fractura principal (incluye cadera, vertebral, húmero y antebrazo) o una fractura de cadera en los siguientes 10 años.  La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda clasificar a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX para fractura de cadera sea ≥3%. Para fractura principal sugiere utilizar ≥10% sin DMO y ≥7,5% con DMO.9 |
| Carga de la enfermedad | En España se producen 90.000 fracturas de cadera y 500.000 fracturas vertebrales al año ligadas a la osteoporosis, según indica la Sociedad Española de Reumatología (SER) en el III Documento de Osteoporosis.9  La incidencia de fractura de cadera en España oscila, según la región estudiada, entre 34,9 y 83 fracturas por 100.000 habitantes.10  La fractura de cadera implica una importantísima carga de enfermedad para el SNS (el tratamiento suele ser quirúrgico, seguido por un periodo de hospitalización y de rehabilitación) y, en su epidemiología, subyacen los factores de riesgo (FR) clínicos relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y los FR de caídas. Ambos FR, con mayor o menor peso, están implicados en la incidencia de fracturas en otras localizaciones (antebrazo, columna vertebral, etc.) que, aun no siendo tan graves como la de cadera o fémur, suponen también importantes pérdidas de calidad de vida relacionada con la salud, así como consecuencias en la demanda de recursos sanitarios para su prevención y tratamiento.3,11 |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Tratamiento farmacológico preventivo de fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de OP grave o establecida (Guía SIGN12):

* **Bifosfonatos:** 
  + Alendronato13: Es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los efectos de alendronato sobre la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales fueron estudiados en el estudio FIT114. En este estudio alendronato redujo la incidencia de ≥1 nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%; HR=0,53 [IC95% 0,41% a 0,69%]; p=0,001). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% en el grupo de alendronato frente a 2,2% en el de placebo; HR=0,49 [IC95% 0,23 a 0,99]; p=0,048).
  + Risedronato15: Bifosfonato de piridinilo que se fija a hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Una revisión Cochrane16 de risedronato en mujeres posmenopáusicas que habían sufrido una fractura previa mostró que risedronato fue eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas de cadera. Un total de 2.812 mujeres de tres estudios de calidad moderada (dos de ellos durante 3 años y uno durante 2 años) se incluyeron en el metanálisis que mostró una reducción significativa de las fracturas vertebrales (HR=0,61 [IC95% 0,5 a 0,76]; p<0,001). Para las fracturas de cadera, el metanálisis de datos de 11.786 mujeres en tres estudios mostró que el risedronato redujo la fractura de cadera con un RAR de 0,65% (IC95% 0,03 a 1,22) y un HR=0,77 [IC95% 0,61 a 0,97].

* + Zoledronato17: Bifosfonato nitrogenado que actúa principalmente en el hueso inhibiendo la resorción ósea mediada por osteoclastos. Los efectos del ácido zoledrónico sobre el riesgo de fractura se estudiaron en un gran ECA (Estudio HORIZON18) de 3.889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (T-score de DMO inferior a -2,5 o fractura vertebral más T-score de -1,5). Las mujeres recibieron infusiones anuales de 5 mg de ácido zoledrónico o placebo por vía intravenosa, durante tres años. El riesgo de fractura vertebral se redujo con ácido zoledrónico en comparación con placebo, siendo de un 3,3% en el grupo de ácido zoledrónico y de un 10,9% en el de placebo (HR=0,30 [IC95% 0,24 a 0,38]; p<0,001). La reducción del riesgo de fractura de cadera fue significativamente inferior en el grupo de ácido zoledrónico, siendo el riesgo en este grupo de 3,3% frente a 10,0% en el de placebo (HR=0,3 [IC95% 0,24 a 0,38]; p=0,002). Además, en el estudio de Kenneth et al.19, la mortalidad se redujo significativamente en el grupo de ácido zoledrónico (HR=0,7 [IC95% 0,56 a 0,91]; p=0,01).

En la última actualización de la Guía SIGN12, los tres bifosfonatos son recomendados en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas. Sin embargo, sólo ácido zoledrónico anual, es recomendado para prevenir nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con fracturas recientes de cadera (asociado a mayor morbimortalidad).

* **Teriparatida (PTH)**20: Es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena, estimulando la formación de hueso por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos) y aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato. El efecto de la teriparatida sobre las fracturas se evaluó en un ECA21 que incluyó a 2.532 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis grave (T-score media -2,6 y número medio de fracturas 2,3). El riesgo de fracturas vertebrales se redujo en el grupo de teriparatida en comparación con placebo, siendo de un 5% y un 14% el riesgo en los grupos de teriparatida y placebo, respectivamente (HR=0,35 [IC95% 0,22 a 0,55]; p<0,001). No hubo una reducción significativa de las fracturas de cadera, aunque el número de eventos fue pequeño (1/541 en el grupo de teriparatida y 4/544 en el grupo de placebo). La Guía SIGN12 recomienda su uso, sobre el uso de bifosfonatos, en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de OP grave y en aquellas con, al menos, dos fracturas vertebrales moderadas o una severa.

El resto de terapias preventivas de fracturas óseas no se consideran en esta indicación ya que la evidencia apoya su uso en estadios de la patología menos avanzados (sin fracturas óseas previas) y/o no se encuentran comercializados en España.

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 2**.Caracteristicas diferenciales comparadas con otras alternativas similares. | | | | | |
| **Nombre** | **Alendronato**13 | **Risedronato**15 | **Ácido Zoledrónico**17 | **Teriparatida (TPH)**20 | **Romosozumab22** |
| **Presentación** | Alendronato 70 mg comprimidos. | Risedronato sódico 75 mg comprimidos. | Ácido zoledrónico 5mg/100 ml solución para perfusión. | Cartucho de 2,4 ml de solución inyectable que contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml). | 105 mg solución inyectable en pluma precargada. |
| **Posología** | 70 mg una vez a la semana.  No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. | 75 mg administrado durante dos días consecutivos, por vía oral, al mes.  No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. | Perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido Zoledrónico (mínimo en 15 minutos), administrada una vez al año.  No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. | 20 microgramos (80 microlitros) administrados una vez al día, durante un máximo de 24 meses. | 210 mg (administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una) una vez al mes durante 12 meses. |
| **Indicación aprobada en FT** | Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. | Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con elevado riesgo de fracturas. | Tratamiento de la osteoporosis  en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura, incluidos aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.  Tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.  Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos. | Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura.  Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura. | Osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura. |
| **Efectos adversos** | Cefalea, mareo, vértigo, efectos gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento…), alopecia, prurito, dolores osteomusculares, hinchazón articular, astenia, edema periférico. | Cefalea, efectos gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento…), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. | Hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, náuseas, vómitos, diarrea, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, pirexia. | Anemia, hipercolesterolemia, depresión, trastornos del sistema nervioso, palpitaciones, hipotensión, disnea, trastornos gastrointestinales, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. | Infecciones, hipersensibilidad, erupción cutánea, dermatitis, cefalea, artralgia, dolor cervical, espasmos musculares, dolor en el lugar de inyección. |
| **Utilización de recursos** | Ninguno adicional. | Ninguno adicional. | Requiere de personal de enfermería para la administración y de farmacia para la elaboración. | Ninguno adicional. | Ninguno adicional. |
| **Conveniencia** | Administración oral semanal. | Administración oral mensual (2 días). | Administración en hospital de día, vía IV. | Administración subcutánea diaria. | Dos administraciones subcutáneas mensuales. |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción.

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une a la esclerostina y la inhibe, por lo que aumenta la formación de hueso debido a la activación de las células de revestimiento óseo, con lo que se aumenta la producción de la matriz ósea por parte de los osteoblastos y el reclutamiento de las células osteoprogenitoras. Además, romosozumab provoca cambios en la expresión de los mediadores de los osteoclastos, por lo que reduce la resorción ósea. En conjunto, este doble efecto de aumentar la formación ósea y reducir la resorción ósea produce aumentos rápidos en la masa ósea trabecular y cortical, mejoras en la estructura ósea y en su resistencia.22

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Aprobado por EMA y AEMPS para la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura.

A fecha 9 de abril de 2019, la FDA aprueba romosozumab[[1]](#footnote-1) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas (mujeres con antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura, o aquellas que han fracasado o son intolerantes a otros tratamientos contra la osteoporosis).

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 210 mg de romosozumab (administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una) una vez al mes durante 12 meses.22

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría**22**:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de romosozumab en niños (edad < 18 años). No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años**22: No es necesario el ajuste de dosis en las pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal**22: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio.

**Insuficiencia hepática**22: No se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática.

## 4.5 Farmacocinética. 22

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta la concentración máxima de romosozumab (tmáx) fue de 5 días (intervalo: de 2 a 7 días). Después de una dosis por vía subcutánea de 210 mg, la biodisponibilidad fue del 81%.

Biotransformación

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) con una afinidad y especificidad elevadas por la esclerostina y, por consiguiente, se elimina por medio de una vía de eliminación de saturación rápida (es decir, aclaramiento no lineal mediado por el objetivo, mediado por la degradación del complejo de romosozumab y esclerostina) y por medio de una vía de eliminación no específica lenta mediada por el sistema reticuloendotelial.

Eliminación

Después de Cmáx, las concentraciones séricas se redujeron con una semivida efectiva media de 12,8 días. El estado estacionario se había alcanzado generalmente en el mes 3, con una acumulación inferior al doble después de la administración de la dosis mensual.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Con fecha 05/09/2020 se realizó búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando como términos de

búsqueda “romosozumab AND osteoporosis AND postmenopausal AND fractures”, y limitando dicha búsqueda a ensayos clínicos fase III. El resultado fue de cuatro referencias:

* Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.23
* Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox JC, Hamaya E, Nakamura Y, Libanati C, Grauer A, Shimauchi J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59.24
* Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. 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):1219-1226.25
* 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(10102):1585-94.34

La primera de las referencias es el ensayo pivotal con el que se aprueba el uso del fármaco. Los tres estudios restantes evalúan el aumento de la densidad ósea en las pacientes tratadas con romosozumab tras dos años de seguimiento. No se incluye la descripción de estos tres estudios debido a que la variable de estudio (aumento de la DMO) es una variable intermedia de menor relevancia que las variables centradas en fracturas óseas.

Adicionalmente, se evalúan los resultados publicados en el informe de la EMA:

* Evenity EMA Assessment report: An overview of Evenity and why it is authorised in the EU. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evenity-epar-medicine-overview_en.pdf> 26

Se han publicado también ensayos clínicos de uso de romosozumab en hombres, que no son objeto de esta evaluación por no encontrarse dentro de la indicación autorizada.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3**. Variables empleadas en el ensayo clínico: Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.23 | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado y descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses. | Variable final. |
| Variable principal | Incidencia acumulada de fracturas clínicas (no vertebrales y fractura vertebral sintomática) en el momento del análisis primario (Análisis primario: cuando ≥330 pacientes tuvieran fracturas confirmadas). | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia de fracturas no vertebrales en el análisis primario. | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia total de fracturas (vertebrales y no vertebrales) en el análisis primario. | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia de nuevas fracturas vertebrales o empeoramiento de las mismas hasta el mes 24. | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia de fractura no vertebral mayor (pelvis, fémur distal, tibia proximal, costillas, húmero proximal, antebrazo y cadera) en el análisis primario. | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia de fractura de cadera en el análisis primario. | Variable final. |
| Variable secundaria | Incidencia de múltiples fracturas vertebrales nuevas o que empeoran hasta el mes 24. | Variable final. |
| Variable secundaria | Cambio porcentual desde el valor inicial en la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en los meses 24 y 36. | Variable intermedia. |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado y descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable seguridad | Incidencia de eventos adversos (EA). | Variable final. |
| Variable seguridad | Alteraciones analíticas (bioquímica y hematología) entre el basal y el mes 12. | Variable final. |
| Variable seguridad | Alteraciones en los signos vitales. | Variable final. |
| Variable seguridad | Incidencia de anticuerpos anti-AMG 785. | Variable final. |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 4**. ***Referencia:*** Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. 23 | | | | | | |
| -Nº de pacientes: 4.093 pacientes fueron aleatorizados.  -Diseño: EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado (1:1), diseño de superioridad. Doble ciego (durante los 12 primeros meses) y, posteriormente, abierto. Dos fases: una primera de diseño doble-ciego (primeros 12 meses) y, posteriormente, una segunda fase abierta donde todas las pacientes recibieron alendronato semanal.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:  Grupo activo: Romosozumab 210 mg SC mensual, durante 12 meses, seguido de alendronato 70 mg oral semanal.  Grupo control: Alendronato 70 mg oral semanal.  -Criterios de inclusión: Mujeres postmenopáusicas que cumplían al menos uno de los siguientes criterios (en los 3-24 meses previos a la aleatorización):  \* Densidad mineral ósea (DMO) T-score ≤2,5 en cadera o cuello femoral y una o más fracturas vertebrales moderadas-graves o dos o más fracturas vertebrales leves.  \* DMO T-score ≤2,0 en cadera o cuello femoral y dos o más fracturas vertebrales moderadas-graves o una fractura de fémur proximal.  -Criterios de exclusión: No encontrarse en tratamiento con alendronato; tasa de filtrado glomerular<35ml/min/1,73m2; tratamiento con otros agentes anti-osteoporóticos; antecedentes de otras enfermedades metabólicas u óseas distintas de OP; insuficiencia de vitamina D; Hiper o hipocalcemia, hiper o hipotiroidismo no controlado o hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo no controlado; diagnóstico actual o posible de mieloma múltiple o trastorno linfoproliferativo; patologías malignas en los últimos 5 años (excepto cánceres de piel no melanoma, carcinoma ductal cervical o mamario in situ); historial informado de pérdida auditiva asociada con compresión del VIII par craneal debido a un crecimiento óseo excesivo.  -Pérdidas: No se describe el número de pacientes seleccionados inicialmente para participar en el estudio ni las pérdidas de los mismos hasta la aleatorización de 4.093 pacientes.  -Tipo de análisis: Todos los análisis del efecto del tratamiento utilizaron un enfoque por intención de tratar. Los análisis de los puntos finales de la fractura vertebral incluyeron a todos los pacientes asignados al azar con una radiografía basal y, al menos, una radiografía obtenida posteriormente. Para el análisis de seguridad se incluyó a todas las pacientes aleatorizadas que recibieron, al menos, una dosis de tratamiento durante la fase de doble ciego. Además, se planificó un análisis primario tras la confirmación de fracturas clínicas en 330 pacientes o más.  -Cálculo de tamaño muestral: Fue calculado en 4.000 sujetos (2.000:2.000) para demostrar una diferencia de un 50% menos de nuevas fracturas vertebrales durante un período de 24 meses (95% potencia). Además, se pretendía demostrar un 30% menos de riesgo clínico de fractura con romosozumab que con alendronato (94% potencia) en el momento del análisis primario. | | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Romosozumab (12 meses) + alendronato***  ***N (2.046)*** | ***Alendronato***  ***N (2.047)*** | | ***RAR Romosozumab vs Alendronato*** | ***p*** | ***NNT*** |
| ***Resultado principal***  *-* Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses.  *Altman DG1, Andersen PK28* | *6,2%*  *(127/2.046)* | *11,9%*  *(243/2.047)* | | *5,7%*  *(4,0% a 7,5%)*  *HR=0,52*  *(IC95% 0,4 a 0,66)* | *<0,001* | *17*  *(13 a 25)* |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Romosozumab (12 meses) + alendronato***  ***N (2.046)*** | ***Alendronato***  ***N (2.047)*** | | ***RAR Romosozumab vs Alendronato*** | ***p*** | ***NNT*** |
| ***Resultado principal***   * Incidencia acumulada de fracturas clínicas (no vertebrales y fractura vertebral sintomática) en el momento del análisis primario.   *Altman DG1, Andersen PK28* | *9,7%*  *(198/2.046)* | *13,0%*  *(266/2.047)* | | *3,3%*  *(1,4% a 5,3%)*  *HR=0,74*  *(IC95% 0,63 a 0,89)* | *<0,001* | *30*  *(19 a 71)* |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Romosozumab (12 meses) + alendronato***  ***N (2.046)*** | ***Alendronato***  ***N (2.047)*** | | ***RAR Romosozumab vs Alendronato*** | ***p*** | ***NNT*** |
| ***Resultados secundarios de interés***   * Incidencia de fracturas no vertebrales en el análisis primario.   *Altman DG1, Andersen PK28* | *8,7%*  *(178/2.046)* | *10,6%*  *(217/2.047)* | | *1,9%*  *(0,1% a 3,7%)*  *HR=0,81*  *(IC95% 0,68 a 0,99)* | *0,04* | *53*  *(27 a 1.000)* |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Romosozumab (12 meses) + alendronato***  ***N (2.046)*** | ***Alendronato***  ***N (2.047)*** | | ***RAR Romosozumab vs Alendronato*** | ***p*** | ***NNT*** |
| ***Resultados secundarios de interés***   * Incidencia de fractura de cadera en el análisis primario.   *Altman DG1, Andersen PK28* | *2,0%*  *(41/2.046)* | *3,2%*  *(66/2.047)* | | *1,2%*  *(0,2% a 2,2%)*  *HR=0,62*  *(IC95% 0,42 a 0,92)* | *0,02* | *82*  *(45 a 500)* |
| **Datos obtenidos a partir de:**  Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.23 | | | | | | |
|  | | |  | | | |
| **Figura 1.** Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses.23 | | | **Figura 2.** Incidencia acumulada de fracturas clínicas (no vertebrales y fractura vertebral sintomática) en el momento del análisis primario.23 | | | |

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado mediante un sistema electrónico 1:1, asignando a las pacientes al grupo de intervención y control, respectivamente. Además, las pacientes fueron estratificadas en función de la edad (<75 años y ≥75 años). El ensayo cuenta con una primera fase de doble-ciego (primeros 12 meses) y, posteriormente, una segunda fase abierta donde todas las pacientes recibieron alendronato semanal.

Durante la fase ciega del ensayo, las pacientes pertenecientes al grupo de intervención recibieron placebo oral semanal y las pacientes del grupo control placebo SC mensual (doble enmascaramiento). Además, todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D durante el ensayo.

Las características basales de las pacientes en ambos grupos de tratamiento se encontraban balanceadas.

El ensayo clínico fue diseñado para demostrar una reducción del riesgo relativo (RRR) del 50% en la variable principal (incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses), es decir, un RR de 0,5.

Todos los análisis del efecto del tratamiento utilizaron un enfoque por intención de tratar. Los análisis de los puntos finales de la fractura vertebral incluyeron a todos los pacientes asignados al azar con una radiografía inicial y, al menos, una radiografía obtenida posteriormente. En el análisis de seguridad se incluyó a todos los pacientes aleatorizados que habían recibido, al menos, una dosis del tratamiento asignado.

El seguimiento de las pacientes fue adecuado. Se obtuvieron radiografías laterales de la columna torácica y lumbar en el momento del cribado, a los 12 y 24 meses, y posteriormente cada 12 meses hasta el momento del análisis primario.

El porcentaje de pacientes que no finalizaron la fase ciega del ensayo fue similar en ambos grupos (10,9% en el grupo de alendronato y 10,5% en el de romosozumab). La causa principal en ambos grupos fue la retirada del consentimiento.

Se valoró el riesgo de sesgo a través de la tabla de Colaboración de la Cochrane detectándose

Un **bajo riesgo de sesgo**:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5** unificada de sesgos (Colaboración Cochrane).  **Evaluaciones del riesgo de sesgo** | | | |
| **Ítem** | **Descripción**  **(cita)** | **Apoyo para la valoración**, observaciones que fundamentan la evaluación. | **Evaluación del riesgo de sesgo**  (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro) |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | *An electronic system that is used to facilitate the operations of a clinical trial through the collection of study related data.* |  | **Bajo riesgo.** |
| Ocultación de la asignación | *Most common applications of an ETO system within a clinical trial are: subject randomization and investigational product management. Term synonymous with the industry term IVRS.* |  | **Bajo riesgo.** |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Doble-ciego, durante la primera fase del EC (12 meses).  La segunda fase fue abierta, aunque se mantuvo el ciego para el tratamiento asignado en la primera fase. |  | **Bajo riesgo.** |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Doble-ciego.  La segunda fase fue abierta, aunque se mantuvo el ciego para el tratamiento asignado en la primera fase. |  | **Bajo riesgo.** |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | No se describe. | Probablemente realizado. | **Riesgo poco claro.** |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | 4.093 pacientes fueron aleatorizados: 2.047 al grupo de alendronato y 2.046 al de romosozumab. Un 10,9% de los pacientes del grupo de alendronato (224/2.047) y un 10,5% en el grupo de romosozumab (215/2.046) no finalizaron la fase ciega del ensayo. Las principales causas fueron retirada del consentimiento, muerte y eventos adversos. |  | **Bajo riesgo.** |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados | Fueron notificados los resultados a todas las variables incluidas en el protocolo. |  | **Bajo riesgo.** |

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

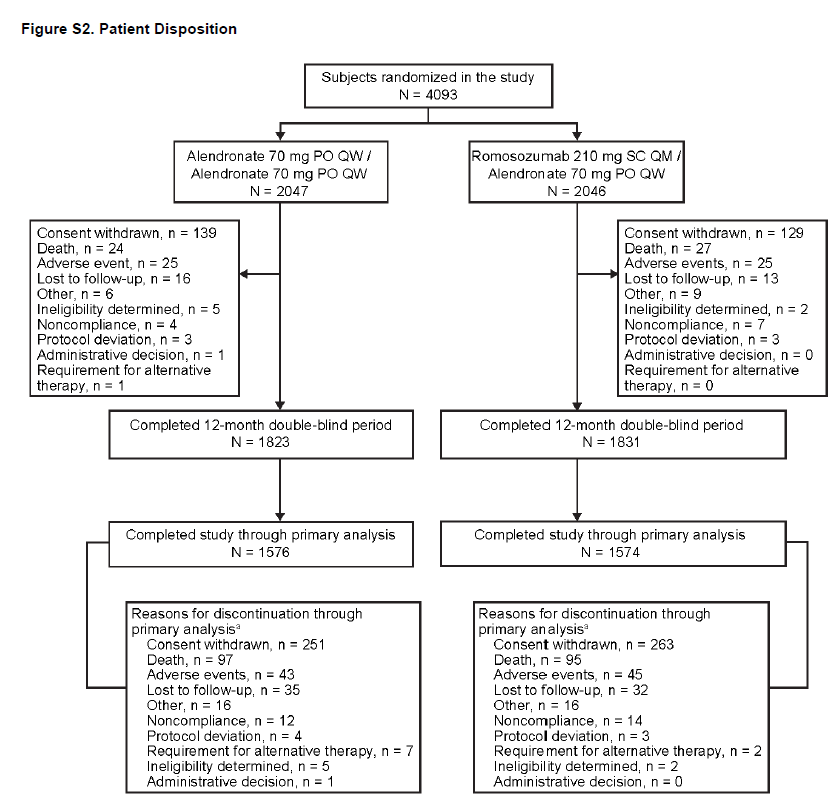
En el estudio de Saag. et al.23 se emplea como comparador activo alendronato 70 mg oral semanal. De entre los posibles comparadores descritos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, teriparatida), cualquiera de ellos podría haberse empleado como comparador para evaluar la incidencia acumulada de fracturas vertebrales, pues presentan resultados similares en los estudios frente a placebo.

Sin embargo, para la evaluación de la incidencia de fracturas de cadera, los comparadores idóneos serían alendronato, o bien, ácido zoledrónico, ya que la reducción del riesgo con risedrónico no ha sido demostrada completamente y teriparatida no ha demostrado su reducción.

Pese a que en el estudio de Saag. et al.23 no se evalúa, sólo ácido zoledrónico ha demostrado reducir la mortalidad por cualquier causa frente a placebo en este contexto.

Por tanto, pese a que alendronato es un buen comparador activo para la variable principal del estudio, ácido zoledrónico sería el comparador idóneo por los resultados obtenidos en variables de mayor relevancia clínica.

El flujo de pacientes se incluye en la figura S2 del apéndice del estudio de Saag. et al. (Figura 3). Sin embargo, en él no se describen las pérdidas pre-aleatorización de pacientes, lo que empobrece la posibilidad de extrapolar los resultados obtenidos a la población real.



**Figura 3.** Diagrama de flujo de pacientes en el estudio de Saag. et al23. Disponible en el apéndice del estudio, en: <https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1708322/suppl_file/nejmoa1708322_appendix.pdf>

Loscriterios de selecciónde pacientes resultan adecuados para el estudio de las variables de eficacia. En la Tabla 3 (apartado 5.2.a) se recogen los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el EC ARCH14.

El seguimiento de los pacientesa lo largo de todo el estudio también es apropiado y se realiza de igual manera en ambos grupos de tratamiento: Una visita inicial, visitas mensuales hasta el mes 12, cada 3 meses hasta el mes 24, cada 6 meses hasta el mes 36 y una visita al final de estudio.

En el EPAR se detalla el número de pacientes sometidos a screening, que fue de 16.916. finalmente se incluyeron 4.093, lo que implica un porcentaje de exclusión del 75,8%, tratándose por tanto de una población altamente seleccionada.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El tipo de fractura más frecuente en las pacientes diagnosticadas de OP postmenopáusica es la fractura vertebral. En el ensayo pivotal (Saag et al.23), encontramos una diferencia absoluta en el riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales del 5,7% (IC95% 4,0% a 7,5%) entre el grupo de pacientes tratadas con romosozumab (6,2%) y con alendronato (11,9%) a los dos años del inicio del tratamiento (HR=0,52 [IC95% 0,4 a 0,66]; p<0,001). Teniendo en cuenta estos resultados, sería necesario tratar a 17 pacientes (con un intervalo de 13 a 25 pacientes) para evitar una fractura vertebral en un periodo de 24 meses.

En el estudio FIT114 el 8% de las pacientes presentó una nueva fractura vertebral a los 36 meses. Podría hacerse la aproximación temporal de la proporción de pacientes con fractura vertebral a los 24 meses, dando por válida una estimación lineal. En ese caso, se esperaría que en el grupo de alendronato el 5,33% de los pacientes presentara una nueva fractura vertebral a los 24 meses. En el estudio de Saag et al 23 el 11,9% de los pacientes de alendronato presentó una nueva fractura vertebral, lo que nos indica una población de mayor riesgo de fractura que la del estudio FIT1. Sobre esta mayor incidencia, romosozumab logra reducir la incidencia de fracturas a la mitad, dando lugar a un NNT de 17, lo que puede considerarse como un resultado de magnitud clínicamente relevante.

Los resultados obtenidos en el estudio de Saag et al. 23 en cuanto a las fracturas de cadera a los dos años, variable secundaria del estudio que, aunque es menos frecuente, es más relevante que la incidencia de fracturas vertebrales debido a su asociación con la morbimortalidad, son también estadísticamente significativos. El 3,2% y el 2,0% de las pacientes en el grupo de alendronato y romosozumab, respectivamente, sufrieron fracturas de cadera (HR=0,62 [IC95% 0,42 a 0,92]; p=0,02). Sin embargo, el resultado obtenido es algo impreciso y habría que tratar con romosozumab a 82 pacientes (con un intervalo de 45 a 500 pacientes) para evitar una fractura de cadera.

El tiempo de seguimiento para ambas variables fue de dos años, lo que parece en consonancia con los ensayos clínicos disponibles con otros fármacos (duración media de dos o tres años). Sin embargo, sería necesario conocer estos resultados a más largo plazo y conocer cómo evoluciona la curva de incidencia acumulada de fracturas en ambos casos, en especial en el caso de la fractura de cadera por su relevancia y su menor incidencia.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Romosozumab se ha comparado con la terapia que puede considerarse como estándar de práctica clínica, mejorando sus resultados. Ninguna de las otras alternativas ha mostrado reducir la frecuencia de fracturas vertebrales o de cadera en comparación con alendronato, por lo que no procede a priori determinar su equivalencia terapéutica con otras opciones.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

A fecha 27/09/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed empleando los términos “Postmenopausal severe osteoporosis” “treatment” “systematic review” y eliminando de la búsqueda aquellos que incluyesen el término “periodontal”, en los últimos 5 años, de la que se obtuvieron dos revisiones sistemáticas:

* Hernández AV, Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2019 Nov;129:12-22.29

En esta revisión se incluyen 16 ECA de los cuales 6 incluyen pacientes diagnosticadas de OPpm severa. En todos los casos el comparador fue placebo o no se incluyó comparador. Todas las opciones terapéuticas demostraron reducir las fracturas vertebrales (incluyendo romosozumab). Los investigadores concluyen que abaloparatida (no comercializado en España), romosozumab y teriparatida son los mejores tratamientos, respectivamente, para reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales, aumentan la DMO y la formación de hueso.

* Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Diop SN, Klein M, et al. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Dec;76(6):650-7.30

Esta revisión carece de interés debido a que las conclusiones obtenidas se refieren a pacientes diagnosticadas de osteoporosis no severa o establecida.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 27/09/2020 se realizó búsqueda bibliográfica en PubMed empleando los términos “Postmenopausal severe osteoporosis” “indirect comparison” “bucher” “romosozumab”, sin obtener ningún resultado.

Adicionalmente, se realizó la misma búsqueda para cada una de las posibles alternativas terapéuticas (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico y teriparatida), sin obtenerse ningún resultado.

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

**Guía SIGN12 2020:** Se incluye romosozumab en la guía sin recomendaciones debido a su reciente autorización.

**Guía SIGN33 2021**: Se incluye romosozumab en pacientes diagnosticadas de OPpm grave con alto riesgo de fractura vertebral, no vertebral y/o de cadera, también se recomienda junto con bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral grave o dos moderadas.

El resto de guías de práctica clínica, previas a 2020 y no se incluye romosozumab como posible tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

***Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.***

A fecha de redacción del presente informe, no se dispone de Informe de Posicionamiento terapéutico (IPT) de la AEMPS.

***Scottish Medicines Consortium***

Se incluye en mujeres postmenopáusicas con fracturas previas y alto riesgo de fractura.

***Haute Autorité de Santé (HAS)[[2]](#footnote-2)***

Posiciona el fármaco sólo para mujeres menores de 75 años con antecedentes de fractura grave y ausencia de enfermedad coronaria.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

A fecha de 28/09/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed empleando los términos “severe postmenopausal osteoporosis” “romosozumab” “safety”, acotando la búsqueda a ECA de fase III y IV de los últimos 5 años en humanos, obteniéndose como única referencia el estudio FRAME:

* Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59.31

En el estudio FRAME se describen los eventos adversos acontecidos tras 36 meses de tratamiento con romosozumab seguido de alendronato frente a placebo seguido de alendronato en mujeres japonesas diagnosticadas de OPpm con un T-score de DMO de –3,5 a −2,5 en cadera o cuello femoral. Sin embargo, fueron excluidas las pacientes que presentaban antecedentes de fractura de cadera, fractura vertebral severa o más de dos fracturas vertebrales moderadas.

Teniendo en cuenta esto, para evaluar la seguridad de romosozumab tendremos en cuenta los eventos adversos obtenidos en el estudio pivotal de Saag et al.23, los resultados del EPAR26 y los descritos en la ficha técnica del fármaco22.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) recogidas en la ficha técnica del fármaco22 fueron la nasofaringitis (13,6 %) y la artralgia (12,4 %). Se produjeron reacciones relacionadas con la hipersensibilidad en el 6,7 % de las pacientes que recibieron tratamiento con romosozumab.

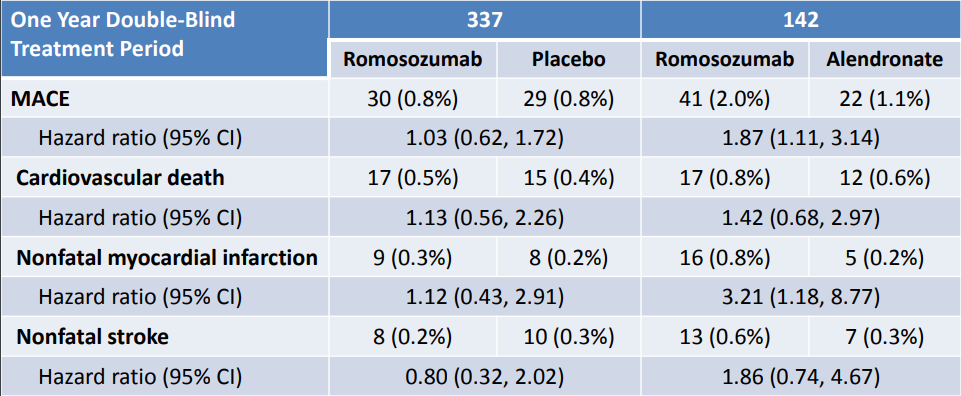
Se notificó hipocalcemia con poca frecuencia (0,4 % de las pacientes que recibieron tratamiento con romosozumab). Se ha observado un aumento de los acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en las pacientes tratadas con romosozumab en comparación con los grupos de control.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en el estudio pivotal23 en el momento del análisis primario (incluye la fase doble-ciego de 12 meses y la fase abierta del estudio).

Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición a romosozumab en 2.040 pacientes.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6. Estudio Saag et al.23** | **GRUPO INTERVENCIÓN** | | **GRUPO CONTROL** | | **RESULTADOS COMPARACIÓN** | | | | | |
| **Romosozumab (N=2040)** | | **Alendronato (N=2014)** | | **RAR** | | | **NNT/ NNH** | | |
| **Resultado** | **Eventos** | **%** | **Eventos** | **%** | **Diferencia** | **IC95% inf** | **IC95% sup** | **Diferencia** | **IC95% inf** | **IC95%**  **sup** |
| ***Cualquier EA*** | 1766 | 86,6% | 1784 | 88,6% | 2,0% | 0,4% | 3,6% | 50 | 28 | 244 |
| *Dolor de espalda* | 329 | 16,1% | 393 | 19,5% | 3,4% | 1,6% | 5,2% | 30 | 19 | 62 |
| *Nasofaringitis* | 363 | 17,8% | 373 | 18,5% | 0,7% | -1,0% | 2,4% | NA | | |
| ***EA graves*** | 586 | 28,7% | 605 | 30,0% | 1,3% | -0,7% | 3,3% | NA | | |
| *EA graves cardiovasculares:* | 133 | 6,5% | 122 | 6,1% | -0,5% | -1,5% | 0,6% | NA | | |
| *A. Evento isquémico cardíaco* | 30 | 1,5% | 20 | 1,0% | -0,5% | -0,9% | -0,1% | NA | | |
| *B. Evento cerebrovascular* | 45 | 2,2% | 27 | 1,3% | -0,9% | -1,4% | -0,4% | NA | | |
| *C. Insuficiencia cardíaca* | 12 | 0,6% | 23 | 1,1% | 0,6% | 0,1% | 1,0% | 181 | 98 | 1112 |
| *D. Muerte* | 58 | 2,8% | 55 | 2,7% | -0,1% | -0,8% | 0,6% | NA | | |
| *E. Revascularización no coronaria* | 6 | 0,3% | 10 | 0,5% | 0,2% | -0,1% | 0,5% | NA | | |
| *F. Evento isquémico vascular periférico que no requiso revascularización* | 2 | 0,1% | 5 | 0,2% | 0,2% | -0,1% | 0,4% | NA | | |
| ***Muerte*** | 90 | 4,4% | 90 | 4,5% | 0,1% | -0,8% | 1,0% | NA | | |
| ***Eventos que dieron lugar a la suspensión del tratamiento*** | 133 | 6,5% | 146 | 7,2% | 0,7% | -0,4% | 1,9% | NA | | |
| ***Eventos que dieron lugar a abandono del ensayo*** | 47 | 2,3% | 43 | 2,1% | -0,2% | -0,8% | 0,5% | NA | | |
| ***Eventos de interés:*** |  | | | | | | | | | |
| *Osteoartritis* | 247 | 12,1% | 268 | 13,3% | 1,2% | -0,3% | 2,7% | NA | | |
| *Hipersensibilidad* | 205 | 10,0% | 185 | 9,2% | -0,9% | -2,1% | 0,4% | NA | | |
| *Reacción en el lugar de inyección* | 90 | 4,4% | 53 | 2,6% | -1,8% | -2,4% | -1,1% | NA | | |
| *Cáncer* | 84 | 4,1% | 85 | 4,2% | 0,1% | -0,8% | 1,0% | NA | | |
| *Hiperostosis* | 23 | 1,1% | 27 | 1,3% | 0,2% | -0,3% | 0,7% | NA | | |
| *Hipocalcemia* | 4 | 0,2% | 1 | 0,0% | -0,1% | -0,2% | -0,1% | NA | | |
| *Fractura femoral atípica* | 2 | 0,1% | 4 | 0,2% | 0,1% | -0,1% | 0,3% | NA | | |
| *Osteonecrosis de mandíbula* | 1 | 0,0% | 1 | 0,0% | 0,0% | -0,1% | 0,1% | NA | | |

Se observa una mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares en el grupo de romosozumab, con una diferencia que resulta significativa (RAR 0,9%; HR 1,87 (IC95% 1,11 a 3,14)).



Esto dio lugar a una divergencia entre los evaluadores del CHMP de la EMA, tras una primera decisión en contra de la aprobación de comercialización de romosozumab. Entre los argumentos que se recogen en el EPAR de la EMA están:

1. Romosozumab presenta una mayor eficacia que alendronato, que puede considerarse como el tratamiento estándar.
2. El exceso de eventos cardiovasculares mayores observados carece de una explicación clara, sin que pueda asegurarse que la diferencia pueda deberse a un efecto protector de alendronato o a un efecto perjudicial de romosozumab.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponibles.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponibles.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Embarazo22:** El uso de romosozumab no está indicado en mujeres en edad fértil o en mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de romosozumab en mujeres embarazadas. Se han observado malformaciones en el esqueleto (incluyendo sindactilia y polidactilia) con una baja incidencia en un único estudio con romosozumab en ratas. El riesgo de malformación en el desarrollo de los dedos en el feto humano es bajo después de la exposición a romosozumab debido a los plazos en la formación de los dedos en el primer trimestre en humanos, un período en el que la transferencia de inmunoglobulinas a través de la placenta es limitada.

**Lactancia22:** El uso de romosozumab no está indicado en mujeres en período de lactancia. No hay datos disponibles sobre la excreción de romosozumab en la leche humana. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del parto y que disminuyen a unas concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período.

**Fertilidad22:** No se dispone de datos sobre el efecto de romosozumab sobre la fertilidad de los seres humanos. Los estudios en animales, en ratas macho y hembra, no mostraron ningún efecto sobre los criterios de valoración de la fertilidad.

**Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular22:** Romosozumab está contraindicado en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con anterioridad.

A la hora de determinar el uso de romosozumab para una paciente determinada, se debe considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (p. ej., enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con romosozumab.

**Hipocalcemia22:** En las pacientes que reciben romosozumab se ha observado hipocalcemia transitoria. La hipocalcemia se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con romosozumab y se debe vigilar a las pacientes para comprobar si presentan signos y síntomas de hipocalcemia. Si alguna paciente presenta supuestos síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento, deben medirse los niveles de calcio. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados.

Las pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]: de 15 a 29 ml/min/1,73 m2) o que se someten a diálisis presentan un mayor riesgo de aparición de hipocalcemia y los datos de seguridad en estas pacientes son limitados. En estas pacientes se deben controlar los niveles de calcio.

**Hipersensibilidad22:** En el grupo que recibió romosozumab en los ensayos clínicos se dieron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas, incluyendo angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si se produce una reacción alérgica anafiláctica u otra clínicamente significativa, se debe iniciar un tratamiento adecuado y se debe interrumpir el uso de romosozumab.

**Osteonecrosis de la mandíbula22:** En las pacientes que reciben romosozumab se ha notificado, en raras ocasiones, osteonecrosis de la mandíbula (ONM). A la hora de evaluar el riesgo de aparición de ONM en una paciente, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo que se indican a continuación:

* potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (el riesgo aumenta con la potencia antirresortiva del compuesto) y la dosis acumulada de tratamiento contra la resorción ósea.
* cáncer, comorbilidades (como anemia, coagulopatía, infección), tabaquismo.
* tratamientos concomitantes: corticoesteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
* mala higiene bucal, enfermedad periodontal, mal encaje de la dentadura postiza, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (como extracción dental).

Deberá insistirse a todas las pacientes que deben mantener una buena higiene bucal, someterse a las revisiones dentales habituales y notificar de inmediato cualquier síntoma bucal, como movilidad dental, dolor o hinchazón, falta de cicatrización de las úlceras o supuración durante el tratamiento con romosozumab.

Las pacientes de las que se sospecha que tengan ONM o que la desarrollan durante el tratamiento con romosozumab deberán recibir la atención de un dentista o un cirujano oral con experiencia en ONM. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con romosozumab hasta que desaparezca el trastorno y disminuyan en la medida de lo posible los factores de riesgo que contribuyen.

**Fracturas femorales atípicas22:** En las pacientes que reciben romosozumab se ha notificado en raras ocasiones fractura atípica por traumatismo leve o de poca energía de la diáfisis del fémur, que puede ocurrir de forma espontánea. Deberá sospecharse que toda paciente que presente algún dolor nuevo o poco habitual en el muslo, la cadera o la ingle sufre una fractura atípica y se le deberá evaluar para descartar una fractura de fémur incompleta. En las pacientes que presenten una fractura de fémur atípica también deberán evaluarse los síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Basándose en la evaluación individual de beneficios y riesgos, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con romosozumab.

**Contenido de sodio22:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

***Poblaciones especiales:***

* **Pacientes de edad avanzada22:** No es necesario el ajuste de dosis en las pacientes de edad avanzada.
* **Insuficiencia renal22:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio.
* **Insuficiencia hepática22:** No se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática.
* **Población pediátrica22:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de romosozumab en niños (edad < 18 años). No se dispone de datos.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s** | | | | | |
|  | **medicamento** | | | | |
| **Medicamento** | **Alendronato** 70mg comprimido  (4 comp/ envase) | **Risedronato sódico** 75 mg comprimido  (2 comp/ envase) | **Ácido zoledrónico** 5mg/100 ml solución para perfusión  (una unidad/ envase) | **Teriparatida** 600 mcg/2,4 ml de solución inyectable (30 dosis/ envase) | **Romosozumab** 105 mg solución inyectable en pluma precargada  (2 plumas/ envase) |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \*** | **1,66€** | **7,08€** | **19,50€** | **264,33€** | Actualmente no se encuentra disponible el precio en España.  \***Precio NHS UK: £427,75/ envase27** que corresponden a 492,30€/ envase [Conversión realizada a fecha 13/04/2021].  **255,99€** |
| **Posología** | 70 mg una vez a la semana. | 75 mg administrado durante dos días consecutivos, cada 30 días. | Perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido Zoledrónico, una vez al año. | 20 microgramos (80 microlitros) administrados una vez al día. | 210 mg (administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una) una vez al mes durante 12 meses. |
| **Coste día** | 0,238€ | 0,468€ | 0,053€ | 8,811€ | 17,066€ |
| **Coste tratamiento/ año** | 86,93€ | 170,94€ | 19,36€ | 3.218,22€ | 6.233,36€ |
| **Coste tratamiento a 24 meses.\*\*** | 173,86€ | 341,87€ | 38,72€ | 6.436,44€ | 6.320,29€ |
| **Costes directos asociados \*\*\*** | NA | NA | 110,93€ | NA | NA |
| **Coste global** \*\*\*\*  o coste global tratamiento/año | **86,93€** | **170,94€** | **130,29€** | **3.218,22€** | **6.233,36€** |
| **Coste global\*\*\*\* a 24 meses** | 173,86€ | 341,88€ | 260,58€ | 6.436,44€ | 6.320,29€ |
| **Coste incremental (diferencial) \*\*\*\*\* respecto a la terapia de referencia** | **-6.146,43€** | **-6.062,42€** | **-6.103,07€** | **-3.015,14€** | **Referencia** |
| **Coste incremental (diferencial) \*\*\*\*\* respecto a la terapia de referencia a 24 meses** | **-6.146,43€** | **-5.978,41€** | **-6.059,71€** | **116,15€** | **Referencia** |
| \* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido…). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.  \*\* Coste tratamiento a 24 meses. Es el tiempo al que se estudian los resultados con romosozumab en el estudio de Saag el al.23  \*\*\*Costes directos asociados. Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 €.  \*\*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados.  \*\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado | | | | | |

Si tomamos como tratamiento estándar alendronato, el coste incremental por paciente tratado con romosozumab es de 6.146,43 €, teniendo en cuenta que la duración del tratamiento es de 12 meses. Si tenemos en cuenta el horizonte temporal del estudio de Saag et al.23 de 24 meses, se sigue manteniendo el mismo coste incremental.

## 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se dispone de estudio publicados.

## 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI)**  **Variables continuas** | | | | | | | |
|  |  | **VARIABLE evaluada** | **Eficacia de romosozumab** | **Eficacia de alendronato** | **Diferencia de eficacia (IC95%)** | **Coste incremental** | **CEI (IC95%)** |
| Saag KG | Principal | Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses | 6,2% | 11,9% | 5,7% (4,0% a 7,5%)  17 (13 a 25) | 6.146,43 € | 104.489 € (79.903 € a 153.660 €) |
| Principal | Incidencia acumulada de nuevas fracturas clínicas en el análisis primario | 9,7% | 13,0% | 3,3% (1,4% a 5,3%)  30 (19 a 71) | 6.146,43 € | 184.393 € (116.782 € a 436.397 €) |
| Secundaria | Incidencia acumulada de fractura de cadera en el análisis primario | 2,0% | 3,2% | 1,2% (0,2% a 2,2%)  82 (45 a 500) | 6.146,43 € | 504.007 € (276.589 € a 3.073.215 €) |
| Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1 | | | | | | | |

Según los datos del estudio de Saag et al 23 y el coste del tratamiento de 6.143,43€ por paciente, por fractura vertebral evitada a los 24 meses, el coste adicional estimado es de 104.489 €, aunque también es compatible con un CEI entre 79.903 € y 153.660 €. La consecución de otros resultados tendría costes incrementales superiores, como el evitar una fractura clínica, que llegaría hasta 184.393 € (116.782 € a 436.397 €) y evitar una fractura de cadera, que tendría un coste de 504.007 € (276.589 € a 3.073.215 €).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI)**  **Análisis de sensibilidad para la variable principal de reducción de fracturas vertebrales a las 24 semanas.** | | | | |
| **Variable** | **Rango de variación** | **CEI máximo** | **CEI mínimo** |
| Coste del fármaco | 1.537 € a 3.073 € | 76.825 € | 19.981 € |

## 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
| 30 | 6.146,43€ | 17 | 184.393 € | 1,8 pacientes con fractura vertebral a los 24 meses |
| Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales. | | | | |

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 30 pacientes con el nuevo fármaco, en un hospital que atiende un área de salud de 450.000 habitantes. El coste anual adicional para el hospital será de 184.393 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1,8, que estarán libres de una fractura vertebral a los 24 meses.

## 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Si bien es posible que el tratamiento tenga como medio de prescripción y dispensación la receta oficial, y no la orden de dispensación hospitalaria, es previsible que este perfil de pacientes pertenezca a áreas de atención hospitalaria, por lo que inicialmente su impacto sobre la Atención Primaria podría ser bajo. En cualquier caso, de tratarse de una medicación facturable a través de receta, deberían adoptarse medidas para asegurar que su prescripción cumple con el posicionamiento concreto que podría tener en caso de decidirse su financiación.

Una alternativa sería la dispensación como medicamento hospitalario a través de los servicios de Farmacia Hospitalaria.

## 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No aplica.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

El uso de romosozumab implica un tratamiento subcutáneo mensual durante 12 meses, en comparación con la administración de un comprimido semanal durante el mismo tiempo.

## 8.1 Descripción de la conveniencia

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Romosozumab dispone de un ensayo clínico bien diseñado, con un comparador de referencia, en el que se demuestra una reducción en la proporción de pacientes que presenta una nueva fractura vertebral, con una magnitud que puede considerarse como relevante y un NNT de 17 (13 a 25). Además, en comparación con alendronato, romosozumab logra reducir la proporción de pacientes que presentan fractura de cadera, si bien este resultado es muy impreciso (NNT 82, 45 a 500).

Se ha observado una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes que recibió romosozumab, en comparación con alendronato. Este incremento presenta un valor absoluto del 0,9% y un HR de 1,87 (IC95% 1,11 a 3,14). En otro estudio, en el que romosozumab se comparó con placebo, no se encontraron diferencias en la frecuencia de aparición de estos eventos adversos, por lo que se ha hipotetizado que podrían guardar relación con un efecto protector en lugar de con un efecto negativo asociado a romosozumab. Esta última hipótesis, recogida entre las deliberaciones del CHMP de la EMA, no deja de ser inquietante, dado que la alternativa de tratamiento a romosozumab no es placebo, sino alendronato.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

En este momento, no se dispone de precio para romosozumab en nuestro país. Si bien el tratamiento resulta eficaz en la prevención de aparición de nuevas fracturas en pacientes con alto riesgo de fractura osteoporótica, con el precio disponible en UK (6.146,43 € por paciente), el coste-eficacia incremental para evitar la aparición de una nueva fractura resulta marcadamente elevado, y requeriría de una revisión para alcanzar un valor dentro de lo razonable.

## 9.2 Decisión

**D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.**

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Ámbito hospitalario:

Si bien los resultados de prevención de fracturas vertebrales son mayores que los de alendronato solo, no se dispone de resultados en variables de morbimortalidad, para lo que debería haberse comparado con ácido zoledrónico. Por tanto, se desconoce el efecto real del fármaco, y existen alternativas con resultados en variables finales. El lugar en terapéutica de romosozumab será:

* Mujeres postmenopáusicas que cumplen, al menos, uno de los siguientes criterios previo al inicio del tratamiento con romosozumab:
  + DMO T-score≤2,5 en cadera o cuello femoral y una o más fracturas vertebrales moderadas-graves o dos o más fracturas vertebrales leves.
  + DMO T-score≤2,0 en cadera o cuello femoral y dos o más fracturas vertebrales moderadas-graves o una fractura de fémur proximal.
* Posibilidad de realizar tratamiento con alendronato, calcio y vitamina D.
* Ausencia de tratamiento con otros agentes anti-osteoporóticos.
* TFG≥35ml/min/1,73m2.
* Ausencia de otras enfermedades metabólicas u óseas distintas de OP.
* No presentar insuficiencia de vitamina D.
* No presentar hiper o hipocalcemia, hiper o hipotiroidismo o hiper hipoparatiroidismo no controlada.
* Sin diagnóstico posible de mieloma múltiple o trastornos linfoproliferativos.
* No presentar patologías malignas en los últimos 5 años (excepto cánceres de piel distintos de melanoma, carcinoma ductal cervical o mamario in situ).
* Ausencia de historia de pérdida auditiva asociada a compresión del VIII par craneal debido a un crecimiento óseo excesivo.
* Contraindicado en pacientes que hayan sufrido IAM o ACV con anterioridad.
* Valoración del riesgo de fractura durante el siguiente año vs riesgo CV basado en los factores de riesgo (por ejemplo: enfermedad CV establecida, HTA, DLP, DM, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad).
* Valoración del riesgo de aparición de osteonecrosis de mandíbula. Deben tenerse en cuenta los siguientes factores:
  + Potencia del fármaco que inhibe la resorción ósea.
  + Cáncer, comorbilidades, tabaquismo.
  + Tratamientos concomitantes (corticoides, QT, inhibidores de la angiogénesis, RT de cabeza y cuello).
  + Mala higiene bucal, enfermedad periodontal, necesidad de procedimientos dentales invasivos, etc.

Ámbito de atención primaria:

Tal y como se comenta en el punto 7.4, actualmente se desconoce el ámbito de prescripción de romosozumab. De ser el ámbito de receta deberían establecerse condiciones singulares para su prescripción y dispensación (visado) o establecerse la dispensación a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

En cualquier caso, habría que considerar que ácido zoledrónico 5mg iv anual es la alternativa más eficiente. Además, pese a que no ha sido comparado frente a comparadores activos, también ha demostrado reducción de fracturas de cadera y mortalidad.

## 9.4 Plan de seguimiento

* Seguimiento de la aparición de eventos cardiovasculares mayores y de factores de riesgo cardiovasculares.
* Hipocalcemia: Se debe tratar previamente al inicio del tratamiento y vigilar los signos y síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados. Monitorizar especialmente en las pacientes con insuficiencia renal severa o diálisis.
* Mantenimiento de una buena higiene bucal y visitas regulares al dentista.
* Fracturas femorales atípicas: Monitorización de la aparición de dolor nuevo o poco habitual en el muslo, cadera o ingle.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am jMed 1993;94(6):646-50.
2. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
3. 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. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d´Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/02.
4. UpToDate [Internet]. Rosen HN, Drezner Mk. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. [Actualizado 11/07/2019; citado 11/03/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?search=postmenopausal%20osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>
5. UpToDate [Internet]. Rosen HN, Walega DR. Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: Clinical manifestations and treatment. [Actualizado 01/03/2019; citado 11/03/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-thoracolumbar-vertebral-compression-fractures-clinical-manifestations-and-treatment?search=osteoporosis&topicRef=2035&source=see_link>
6. Azagra R, Lopez-Exposito F, Martin-Sanchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. Osteoporos Int. 2014;25(4):1267-1274.
7. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8:136.
8. Cranney H, Coyle D, Pham B, Tetroe J, Wells G, et al. The Psychometric Properties of Patient Preferences in Osteoporosis. The Journal of Rheumatology 2001; 28:1.
9. Sociedad Española de Reumatología (SER). III Documento sobre la Osteoporosis. [Última consulta: 02/09/2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf>
10. Robles MJ. Prevención de la fractura de cadera en ancianos: medidas no farmacológicas. Rev Mult Gerontol 2004;14:27-33.
11. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E:Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada.Osteoporos Int2001,12:271-278.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2020. (SIGN publication no. 142). [June 2020]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
13. FT Ficha Técnica Ácido Alendrónico. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [Citado: 03/09/2020]. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70911/FT_70911.html>
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
15. FT Ficha Técnica Risedronato. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [Citado: 03/09/2020]. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75596/FT_75596.html>
16. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1.
17. FT Ficha Técnica Ácido Zoledrónico. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [Citado: 03/09/2020]. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76294/FT_76294.html>
18. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-22
19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357(18):1799-809.
20. FT Ficha Técnica Teriparatida. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [Citado: 04/09/2020]. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161161003/FT_1161161003.html>
21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344(19):1434-41.
22. FT Ficha Técnica Romosozumab. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [Citado: 05/09/2020]. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191411/FT_1191411.html>
23. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.
24. Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox JC, Hamaya E, Nakamura Y, Libanati C, Grauer A, Shimauchi J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59.
25. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. 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.
26. Evenity EMA Assessment report: An overview of Evenity and why it is authorised in the EU. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evenity-epar-medicine-overview_en.pdf>
27. Specialist Pharmacy Service. National Health Service in England (NHS). Romosozumab. Postmenopausal osteoporosis. [Última actualización: 08/12/2020]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/romosozumab/>
28. Altman DG1, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the

outcome is time to an event. BMJ. 1999 Dec 4;319(7223):1492-5.

1. Hernández AV, Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2019 Nov;129:12-22.
2. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Diop SN, Klein M, et al. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Dec;76(6):650-7.
3. Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59.
4. Scottish Medicines Consortium. Romosozumab 105mg solution for injection in prefilled pen (Evenity®). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5657/romosozumab-evenity-final-october-2020-for-website.pdf>. Consultado el: 27/04/2021.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). - Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. - (SIGN publication no. 142). [January 2021]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
6. 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(10102):1585-94.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

**– Nombre y apellidos: Cristina Puivecino Moreno.**

**– Institución en la que trabaja: Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid).**

**– Institución que le vincula al informe: Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid).**

Participación en el informe de evaluación como: **Autora.**

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI XNO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) | NA | NA | NA | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) | NA | NA | NA | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) | NA | NA | NA | |
| Financiación por participar en una investigación | NA | NA | NA | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías | NA | NA | NA | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía | NA | NA | NA | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe | NA | NA | NA | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía | NA | NA | NA | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI XNO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Ayuda económica para la financiación de una investigación | NA | NA | NA | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad | NA | NA | NA | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores: NO.**

**FECHA 19/09/2021. FIRMA:**

**Cristina Puivecino Moreno**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

**– Nombre y apellidos: Jesús F Sierra Sánchez.**

**– Institución en la que trabaja: Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz).**

**– Institución que le vincula al informe: Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz).**

Participación en el informe de evaluación como: **Autor.**

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI XNO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) | NA | NA | NA | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) | NA | NA | NA | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) | NA | NA | NA | |
| Financiación por participar en una investigación | NA | NA | NA | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías | NA | NA | NA | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía | NA | NA | NA | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe | NA | NA | NA | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía | NA | NA | NA | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI XNO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio | NA | NA | NA | | Ayuda económica para la financiación de una investigación | NA | NA | NA | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad | NA | NA | NA | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores: NO.**

**FECHA 19/09/2021. FIRMA:**

**Jesús F Sierra Sánchez**

**FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES:**

**AUTORES: Cristina Puivecino Moreno y Jesús F Sierra Sánchez.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN** | | |
| **Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.** | **Texto de la alegación** | **Respuesta** |
| Jesús Collado Puerta.  UCB Pharma. | Rogamos se incluya un tercer estudio fase III comparativo con Teriparatida (único agente osteoformador actualmente disponible), estudio STRUCTURE, (incluido en ficha técnica y EPAR), cuya variable principal fue el incremento de la Densidad Mineral Ósea (DMO), demostrando un aumento más rápido en la masa ósea trabecular y cortical, mejoras en la estructura ósea y en la resistencia, en comparación con Teriparatida1  Teriparatida, por su mecanismo de acción, su indicación en pacientes con elevado riesgo de fractura, su posicionamiento en las guías clínicas (prevención secundaria tras fractura en pacientes con DMO baja) y la duración limitada del tratamiento (frente al uso crónico de los antirresortivos) puede también considerarse un comparador apropiado2-4 | Se introduce la referencia al estudio STRUCTURE en el apartado *5.1.a. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada*. Se incluye en la bibliografía del informe con la referencia número 34.  No se describen los resultados obtenidos en el estudio STRUCTURE en el informe al tener como variable principal el aumento de la DMO y considerarse esta una variable intermedia de menor relevancia clínica que aquellas centradas en fracturas óseas.  El estudio disponible de teriparatida 21 la comparación se realiza frente a placebo. Puesto que en el estudio de Saag et al23 romosozumab se compara frente a un comparador activo (alendronato) y este ha sido valorado como un comparador aceptable, se decide no incluir el estudio de teriparatida. |
| Jesús Collado Puerta.  UCB Pharma. | Las dosis indicadas en la presentación de Teriparatida en la tabla 7 deberían ser 28 en lugar de 30. Además, teniendo en cuenta que el tratamiento con fármacos Osteoformadores tiene una duración limitada y busca una ganancia rápida de masa ósea, rogamos se incluya en la tabla 7, una fila adicional con el coste de tratamiento por paciente para Teriparatida y Romosozumab (24 meses en el caso de Teriparatida y 12 en el caso de Romosozumab), así como modificar el coste asociado a Teriparatida (coste/día= 9,44€) en dicha tabla y en todas aquellas del documento donde se haga referencia. | No se acepta el cambio en el número de dosis por pluma precargada. En la ficha técnica de teriparatida consta que cada dosis de teriparatida son 20mcg/80mcl. Cada pluma tiene un volumen de 2,4ml (600mcg de teriparatida). 600mcg del principio activo entre la dosis diaria (20mcg) son 30 dosis. Es decir, cada pluma precargada debe durar 30 días y no 28. Por lo que el coste/ día de teriparatida se mantiene en 8,811€.  Se incluye en la tabla 7 una fila para el coste tratamiento a 24 meses para romosozumab y el resto de alternativas terapéuticas, ya que es el tiempo al que se estudian los resultados con romosozumab en el estudio pivotal. |
| Jesús Collado Puerta.  UCB Pharma. | Respecto a las guías de práctica clínica, se incluyen a continuación varias guías publicadas que ya incluyen Romosozumab:  -La Guía SIGN ha sido actualizada en enero de 2021 incluyendo las recomendaciones para romosozumab (osteoporosis severa en pacientes que hayan experimentado previamente una fractura por fragilidad)5  - 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO)6  - Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update.7 | Se acepta la inclusión de la guía SIGN actualizada en 2021 en el apartado *5.4.1 Guías de Práctica clínica.* Se incluye en la bibliografía del informe con la referencia número 33. |

1. 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(10102):1585-94

2. González-Macíasa J, del Pino-Montesb 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(9):515-26.

3. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatología Clínica. 2019;15(4):188-210

4. Ficha técnica Teriparatida

5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). - Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. - (SIGN publication no. 142). [January 2021]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk

6. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20352: https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20352

7. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594, https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048

1. FDA approval. <https://www.drugs.com/history/evenity.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. HAS <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab> [↑](#footnote-ref-2)