

Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) respecto a romosozumab

En este documento de posicionamiento conjunto de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) sobre romosozumab, analizamos las razones por las que consideramos que este fármaco aporta una ventaja terapéutica significativa y, en consecuencia, debe ser incorporado a la farmacoterapia disponible en nuestro país para el manejo de la osteoporosis, especialmente de la osteoporosis grave.

En síntesis, romosozumab aporta las siguientes propiedades:

- Presenta un mecanismo de acción novedoso y único.
- Induce un aumento de densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur más rápido y de mayor magnitud que los otros fármacos para la osteoporosis.
- Disminuye rápida y significativamente el riesgo de diferentes tipos de fracturas, tanto en monoterapia como en tratamiento secuencial con denosumab y con alendronato.
- Presenta un perfil de seguridad adecuado, según lo avala la aprobación por la EMA, con las restricciones correspondientes en pacientes de mayor riesgo cardiovascular.
- Por todo esto, romosozumab permite mejorar el tratamiento de la osteoporosis y, especialmente, de aquellas pacientes con fracturas y marcada disminución de la densidad mineral ósea, en las que existe un notable incremento del riesgo de fractura.

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une e inhibe a la esclerostina, proteína expresada principalmente por osteocitos, con una alta afinidad y especificidad, lo que le concede un efecto dual y único en la homeostasis ósea, ya que estimula activamente la formación ósea e inhibe la resorción de forma simultánea.

Romosozumab promueve la transformación de las células de revestimiento óseo en osteoblastos activos, aumenta la producción de matriz ósea extracelular y amplifica el reclutamiento de células osteoprogenitoras, todo lo cual incrementa la formación ósea. Simultáneamente disminuye la resorción actuando en la expresión osteocítica de mediadores osteoclásticos como OPG, RANKL, CSF-1 y WISP1. Este efecto dual y singular del romosozumab ocasiona un incremento del remodelado óseo y sobre todo del modelado a nivel del hueso trabecular y cortical, con un balance final neto positivo.

Romosozumab tiene un efecto rápido, alcanzando su Cmax en 5 días, con una vida media en torno a 13 días. Su efecto es reversible, ya que los cambios que ocasiona en los marcadores del recambio óseo, especialmente en el marcador de formación PINP (propéptido aminoterminal del procolágeno I), tienden a normalizarse a los 12 meses del inicio del tratamiento.

El aumento de densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur con romosozumab es el más rápido y de mayor magnitud cuando se compara con el de los otros fármacos para la osteoporosis. El aumento es del 13,3% en columna lumbar, 6,9% en cuello de fémur y 5,9% en cadera total tras un año de tratamiento, comparado con placebo.

El aumento de densidad mineral ósea obtenido con un año de tratamiento con romosozumab seguido por un año de denosumab es similar al obtenido con 7 años de denosumab según el estudio FREEDOM y su extensión. Así, el tratamiento con romosozumab durante un año, seguido por un año de denosumab (estudio FRAME) o dos años de alendronato (estudio ARCH), induce un aumento de densidad mineral ósea que se sitúa en un 17,6% y 14,9% en columna lumbar, y en un 8,8% y 7% en cadera total, respectivamente.

La importancia de este marcado aumento de densidad mineral ósea ha sido validada recientemente en un análisis de meta-regresión de datos individuales de múltiples estudios aleatorizados de fármacos para la osteoporosis, que incluye 91.779 pacientes. La conclusión de este análisis es que la densidad mineral ósea es un parámetro subrogado válido de desenlace de fractura y que los cambios en la densidad mineral ósea de cadera explican un 44-67% de la reducción del riesgo de fractura obtenida con el tratamiento.

Romosumab disminuye rápida y significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas clínicas en monoterapia a 12 meses y en todo tipo de fracturas en tratamiento secuencial tanto con denosumab como con alendronato a largo plazo.

El tratamiento con romosozumab ha demostrado disminuir el riesgo de fractura vertebral tanto en pacientes “naïve” (72% frente a placebo en el estudio FRAME) como en pacientes previamente tratadas con alendronato (47% frente a alendronato en el estudio ARCH) a los 12 meses de iniciar el tratamiento. La disminución del riesgo de fractura no vertebral fue significativa en el tratamiento secuencial a los 24 meses (25% romosozumab/denosumab frente a placebo/denosumab y 19% romosozumab/alendronato vs alendronato) y en fracturas de cadera el riesgo se redujo al 41% en la extensión a 36 meses del estudio FRAME.

Es relevante destacar que por su mecanismo y temporalidad de acción los resultados de monoterapia con romosozumab se limitan a 12 meses frente a los 18-36 meses en los que se sitúa el objetivo primario de disminución del riesgo de fracturas en los fármacos antiosteoporóticos, de ahí la importancia de considerar la secuencia de tratamientos y sus diferencias a medio/largo plazo. De hecho, la disminución del riesgo de fracturas no vertebrales en monoterapia con romosozumab fue del 25-26% a 12 meses tanto en el estudio FRAME como en el ARCH, lo que la sitúa en el límite de la significación estadística.

Los efectos adversos no cardiovasculares registrados tras al menos una dosis y durante un máximo de 12 meses de tratamiento, se mostraron equilibrados entre los grupos de tratamiento con romosozumab (6.002 pacientes de los estudios ARCH, FRAME, STRUCTURE y BRIDGE y los grupos comparadores (5.985 pacientes, con alendronato, denosumab, teriparatida o placebo). Los efectos adversos no cardiovasculares que aparecen en > del 5% de los sujetos en los ensayos clínicos con romosozumab incluyen artralgia y cefalea. Aproximadamente el 5% de los sujetos presentan reacciones en el lugar de la primera inyección; sin embargo, este evento adverso no parece repetirse con inyecciones posteriores. Otros eventos adversos graves, incluyendo osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas de fémur, que son motivo de preocupación en

medicamentos que disminuyen la resorción ósea, deberían de ser poco preocupantes para romosozumab.

Dentro de los eventos no cardiovasculares inespecíficos destacan la lumbalgia, que apareció en el 19,5% de los pacientes con alendronato y en el 16,1% de los pacientes con romosozumab seguido de alendronato del estudio ARCH, y en el 14,4% de los pacientes con placebo/denosumab y el 12,9% de los pacientes con romosozumab/denosumab del estudio FRAME. Las artralgias fueron también frecuentes en ambos grupos, 15,8% vs 16,3%, y 10% vs 6%. Las reacciones locales en el punto de inyección (dolor en el lugar de la inyección, eritema, prurito, hemorragia, “rash” y tumefacción) fueron en su mayoría leves y ninguna se consideró grave. Los anticuerpos anti-romosozumab aparecen en alrededor del 15% de los pacientes (15,3% en el ARCH y 18% en el STRUCTURE y los anticuerpos neutralizantes solo en el 0,6% del ARCH y el 0,7% del FRAME, sin efecto detectable sobre la eficacia o seguridad del fármaco. En el ensayo FRAME, se notificaron 2 casos de osteonecrosis de mandíbula (uno en el grupo de romosozumab y otro en el grupo de romosozumab seguido de denosumab) con reservas de adjudicación causal. En el ensayo ARCH, no hubo casos de osteonecrosis de mandíbula en el primer año de tratamiento. Sin embargo, 2 casos fueron registrados en el segundo período de 12 meses (uno en el grupo alendronato/alendronato y otro en el grupo romosozumab/ alendronato). Como precaución, la ficha técnica del producto sugiere que los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con romosozumab deben de realizar un examen oral de rutina antes del inicio del medicamento. La fractura atípica de fémur fue registrada en un caso que recibió romosozumab en el ensayo FRAME, con factores de confusión sobre la causalidad por presencia de dolor prodrómico en la zona en el momento del reclutamiento. En el estudio ARCH no se comunicó ningún evento de fractura femoral atípica en el período de doble ciego de 12 meses, si bien, durante el período abierto se adjudicaron positivamente 6 eventos de fractura femoral atípica (2 [$<0,1\%$] en el grupo de romosozumab a alendronato y 4 [$0,2\%$] en el grupo de alendronato a alendronato).

La seguridad cardiovascular de romosozumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ha sido evaluada en 2 grandes ensayos clínicos (estudios FRAME y ARCH). En comparación con placebo (primer año del estudio FRAME) no se identificaron diferencias en eventos cardiovasculares graves registrados como MACE [HR: 1,03 (0,62-1,72)]. En comparación con alendronato (primer año del estudio ARCH) se identificó un desequilibrio [HR: 1,87 (1,11-3,14)]. Un metaanálisis de ambos estudios no mostró diferencias [HR: 1,39 (0,97-2,00)]. El número de eventos cardiovasculares fue muy bajo en los dos estudios.

Esclerostina es expresada en el musculo liso del tejido vascular. Sin embargo, la inhibición de esclerostina en modelos preclínicos o enfermedades genéticas raras no se ha comprobado que se relacione con resultados cardiovasculares desfavorables. Los ensayos clínicos con romosozumab no han sido diseñados para evaluar seguridad cardiovascular y muestran resultados discrepantes y no concluyentes sobre el riesgo de eventos cardiovasculares. El seguimiento de estos pacientes tras discontinuar el fármaco no cambia la incidencia de estos eventos lo que cuestiona su relación causal. Además, la baja tasa de eventos aumenta la probabilidad de que los hallazgos encontrados se deban al azar. En la actualidad la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha contraindicado el uso de romosozumab en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. Están en marcha estudios en vida real y de farmacovigilancia para tener más información sobre este asunto. Los clínicos deben ajustarse a las especificaciones de la ficha técnica y valorar en cada caso la relación riesgo/beneficio.

¿Qué aporta en el tratamiento de la osteoporosis? Ventana de oportunidad. Romosozumab está especialmente indicado en pacientes con osteoporosis grave, asociada a fracturas, en las que además existe una marcada disminución de la densidad mineral ósea y no presentan contraindicaciones para su utilización.

Romosozumab permite mejorar el abordaje terapéutico de la osteoporosis y, especialmente, de la osteoporosis grave, es decir de aquellas pacientes con fracturas y marcada disminución de la densidad mineral ósea. En este tipo de pacientes, en las que existe un notable incremento del riesgo de fractura, romosozumab ha demostrado mayor eficacia antifracturaria cuando se ha comparado con un tratamiento activo como el alendronato, considerado la terapia de primera línea en la osteoporosis posmenopáusica. Así, romosozumab ha demostrado, no solo un mayor aumento de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones esqueléticas analizadas, superior al 13% en columna lumbar al año de tratamiento (equivalente a una desviación estándar en la escala-T) y del orden del 7 % en cadera total, sino también mayor disminución en la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de fémur.

Es interesante resaltar que este marcado aumento en la densidad mineral ósea se obtiene tras sólo un año de tratamiento, alcanzando un incremento del 18% a los dos años (tras un año de tratamiento secuencial adicional con denosumab); es decir, con únicamente dos años de tratamiento (un año de romosozumab, seguido de un año de denosumab) se consiguen incrementos de densidad mineral ósea, tanto en columna lumbar como en fémur proximal, similares a los obtenidos con 7 años de tratamiento continuo con denosumab, un fármaco de reconocida eficacia antifracturaria y que se ha asociado a un considerable incremento de la densidad mineral ósea. La relevancia de estos resultados radica en la relación existente entre el incremento de la densidad mineral ósea producido por un fármaco y su efecto antifracturario, ya que cuanto mayor es el incremento, mayor suele ser la eficacia antifracturaria. En este sentido, y en base a estudios recientes que incluyen varios ensayos clínicos con distintos fármacos (analizando más de 90.000 pacientes mediante análisis de meta-regresión), aumentos de densidad mineral ósea del 2 % en columna lumbar se han asociado con una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales del orden del 28%, mientras que si el aumento es del 14%, dicha disminución sería cercana al 80 %, con datos similares en fémur total, en donde se ha observado que un incremento de la densidad mineral ósea del 2% se asocia a una disminución del 16% en la fractura de cadera, mientras que si éste es del 6% la disminución sería del orden del 40%.

Asimismo, es importante recordar que existen varios factores relacionados con el riesgo de presentar una fractura, entre los que destaca el hecho de haber sufrido una fractura previa, siendo el riesgo particularmente alto cuando la fractura es reciente (especialmente durante los dos primeros años) y cuando se trata de una fractura vertebral o de fémur. Este “muy alto riesgo de fractura” indica la necesidad, no solo de instaurar un tratamiento antiosteoporótico, sino también de seleccionar el tratamiento más eficaz en este tipo de pacientes. Como se ha descrito previamente, el tratamiento con romosozumab es el que consigue el mayor incremento de densidad mineral ósea en el menor periodo de tiempo. Tras un año de tratamiento con romosozumab seguido por 1 año de tratamiento con un antirresortivo, ya sea denosumab o alendronato, se producen incrementos de densidad mineral ósea con los que se ha estimado una disminución en la incidencia de fractura vertebral y de fémur del 80% y 40%, respectivamente; consiguiendo alcanzar el objetivo terapéutico de forma rápida en los pacientes de mayor riesgo. Otra ventaja adicional es el hecho de poder utilizar este fármaco en pacientes que hayan realizado previamente tratamiento con teriparatida (o viceversa), por lo que constituye una terapia especialmente útil en aquellos individuos con fracturas y densidad mineral ósea muy baja, con valores inferiores a una escala-T < -3,5 ó -3, en los que el alcanzar una densidad mineral ósea > -

2,5 ó -2 (un objetivo terapéutico propuesto por varias sociedades científicas), puede resultar casi imposible con la mayoría de fármacos antirresortivos que se utilizan actualmente. Recordando, además, que los pacientes “naïve”, es decir, aquellos que no han seguido otro tipo de tratamiento antiosteoporótico previo, presentan un mayor incremento de densidad mineral ósea con romosozumab; un aspecto que obliga a tener en cuenta la secuencia de los distintos tratamientos antiosteoporóticos para obtener la máxima eficacia terapéutica (concepto conocido como “terapia secuencial”).

Todo ello, sustenta el uso de romosozumab como fármaco de primera línea en aquellas pacientes con osteoporosis grave con alto riesgo de fractura en las que no existan contraindicaciones para su utilización, siendo recomendable valorar su indicación también en aquellas pacientes con marcada disminución de la densidad mineral ósea (especialmente si existe una escala-T < -3,5), recordando la importancia de la secuencia óptima de los fármacos, en la que la máxima eficacia se obtiene cuando esta terapia se utiliza al inicio del tratamiento.

Romosozumab está actualmente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica grave con alto riesgo de fracturas, aunque existen datos de su eficacia también en otros modelos y escenarios clínicos.

Referencias

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios cima:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191411/FT_1191411.pdf

Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F, et al; Foundation for the National Institutes of Health Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 672-682.

Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, et al; FNIH Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 632-42.

Boyce RW, Brown D, Felix M, Mellal N, Locher K, Pyrah I, et al. Decreased osteoprogenitor proliferation precedes attenuation of cancellous bone formation in ovariectomized rats treated with sclerostin antibody. *Bone Rep* 2018; 8: 90-4.

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532-43.

Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR 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.

Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 198-202.

Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res* 2018;33:1219-26.

Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 3-10.

Cummings SR, McCulloch C. Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab. *Osteoporos Int* 2020; 31(6): 1019-1021.

Ebina K, Hirao M, Tsuboi H et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2020; Nov; 140: 115574. doi: 10.1016/j.bone.2020.115574. Epub 2020 Aug 8.

Evenity [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2019. Accessed May 22, 2020. https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/evenity/evenity_pi_hcp_english.ashx

Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, et al; SEIOMM Working Group. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine* 2019; 64: 441-55.

Holdsworth G, Staley JR, Hall P, van Koeverden I, Vangjeli C, Okoye R, Boyce RW, Turk JR, Armstrong M, Wolfreys A, Pasterkamp G. Sclerostin Downregulation Globally by Naturally Occurring Genetic Variants, or Locally in Atherosclerotic Plaques, Does Not Associate With Cardiovascular Events in Humans. *J Bone Miner Res* 2021; doi: 10.1002/jbmr.4287. Epub ahead of print.

Kim SW, Lu Y, Williams EA, Lai F, Lee JY, Enishi T, et al. Sclerostin Antibody Administration Converts Bone Lining Cells Into Active Osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 892-901.

Langdahl BL, Hofbauer LC, Forfar JC. Cardiovascular Safety and Sclerostin Inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(7): 1845-53.

Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, 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.

Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, 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(9): 3183-93.

Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(3):419-428.

Ominsky MS, Boyce RW, Li X, Ke HZ. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. *Bone* 2017; 96: 63-75.

Ominsky MS, Li C, Li X, Tan HL, Lee E, Barrero M, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1012-21.

Ominsky MS, Niu QT, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1424-30.

Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19-26.

Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-27.

Stolina M, Dwyer D, Niu QT, Villaseñor KS, Kurimoto P, Grisanti M, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats. *Bone* 2014; 67: 305-13.

Tominaga A, Wada K, Okazaki K, Nishi H, Terayama Y, Kato Y. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study. *Osteoporos Int* 2021; Mar 26;1-11. doi: 10.1007/s00198-021-05925-3. Online ahead of print.

AUTORES: Santos Castañeda, Carlos Gómez-Alonso, Jenaro Graña, Núria Guañabens, Manuel Muñoz-Torres, Pilar Peris, Manuel Naves y José M Álvaro-Gracia.