



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

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



Position of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Spanish Society for Bone Research and Mineral Metabolism (SEIOMM) on romosozumab

Santos Castañeda<sup>a</sup>, Carlos Gómez-Alonso<sup>b</sup>, Jenaro Graña<sup>c</sup>, Núria Guañabens<sup>d,\*</sup>, Manuel Muñoz-Torres<sup>e</sup>, Pilar Peris<sup>d</sup>, Manuel Naves<sup>f</sup> y José M. Álvaro-Gracia<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital de La Princesa, IIS-Princesa. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> UGC de Metabolismo Óseo, Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, CHU A Coruña, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, IDIBAPs, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Granada, UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Clínico San Cecilio, IBS, Granada, España

<sup>f</sup> UGC de Metabolismo Óseo, Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA, REDinREN del ISCIII, Oviedo, Asturias, España

<sup>g</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de octubre de 2021

Aceptado el 14 de octubre de 2021

On-line el 24 de noviembre de 2021

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 el 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 el romosozumab aporta las siguientes propiedades:

- Presenta un mecanismo de acción novedoso y único.
- Induce un aumento de densidad mineral ósea en la columna lumbar y el 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 el 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 el 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<sup>1-3</sup>.

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<sup>4-6</sup>. Simultáneamente disminuye la resorción actuando en la expresión osteocítica de mediadores osteoclasticos como OPG, RANKL, CSF-1 y WISP1<sup>5,7</sup>. Este efecto dual y singular del romosozumab ocasiona

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nguanabens@ub.edu](mailto:nguanabens@ub.edu) (N. Guañabens).

un incremento del remodelado óseo, y sobre todo del modelado del hueso trabecular y cortical, con un balance final neto positivo<sup>6,8</sup>.

Romozosumab tiene un efecto rápido, alcanzando su  $C_{m\acute{a}x}$  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 propéptido aminoterminal del procolágeno I, tienden a normalizarse a los 12 meses del inicio del tratamiento<sup>1</sup>.

El aumento de densidad mineral ósea en la columna lumbar y el fémur con romozosumab 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 la columna lumbar, del 6,9% en el cuello del fémur y del 5,9% en la cadera total tras un año de tratamiento, comparado con placebo<sup>9</sup>.

El aumento de densidad mineral ósea obtenido con un año de tratamiento con romozosumab seguido por un año de denosumab es similar al obtenido con 7 años de denosumab según el estudio FREEDOM y su extensión<sup>10</sup>. Así, el tratamiento con romozosumab durante un año, seguido por un año de denosumab (estudio FRAME) o 2 años de alendronato (estudio ARCH), induce un aumento de densidad mineral ósea que se sitúa en un 17,6% y 14,9% en la columna lumbar, y en un 8,8% y 7% en la cadera total, respectivamente<sup>9,11</sup>.

La importancia de este marcado aumento de densidad mineral ósea ha sido validada recientemente en un análisis de metarregresión 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<sup>12</sup>.

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

El tratamiento con romozosumab 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 al alendronato en el estudio ARCH) a los 12 meses de iniciar el tratamiento<sup>9,11</sup>. La disminución del riesgo de fractura no vertebral fue significativa en el tratamiento secuencial a los 24 meses (25% romozosumab/denosumab frente a placebo/denosumab y 19% romozosumab/alendronato vs. alendronato) y en fracturas de cadera el riesgo se redujo al 41% en la extensión a 36 meses del estudio FRAME<sup>9,11,13</sup>.

Es relevante destacar que por su mecanismo y temporalidad de acción los resultados de monoterapia con romozosumab 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 romozosumab fue del 25–26% a los 12 meses, tanto en el estudio FRAME como en el ARCH, lo que la sitúa en el límite de la significación estadística<sup>9,11</sup>.

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 romozosumab (6.002 pacientes de los estudios ARCH, FRAME, STRUCTURE y BRIDGE) y los grupos comparadores (5.985 pacientes con alendronato, denosumab, teriparatida o placebo)<sup>11,14–16</sup>. Los efectos adversos no cardiovasculares que aparecen en más del 5% de los sujetos en los ensayos clínicos con romozosumab 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<sup>17</sup>.

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 el romozosumab<sup>14–17</sup>.

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 romozosumab, 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 romozosumab/denosumab del estudio FRAME<sup>11,14</sup>. 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-romozosumab 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<sup>11,14,15</sup>. En el ensayo FRAME se notificaron 2 casos de osteonecrosis de mandíbula (uno en el grupo de romozosumab y otro en el grupo de romozosumab seguido de denosumab) con reservas de adjudicación causal<sup>14</sup>. 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 romozosumab/alendronato)<sup>11</sup>. Como precaución, la ficha técnica del producto sugiere que los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con romozosumab deben realizar un examen oral de rutina antes del inicio del medicamento. La fractura atípica de fémur fue registrada en un caso que recibió romozosumab en el ensayo FRAME, con factores de confusión sobre la causalidad por presencia de dolor prodrómico en la zona en el momento del reclutamiento<sup>14</sup>. 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 romozosumab a alendronato y 4 [ $0,2\%$ ] en el grupo de alendronato a alendronato).

La seguridad cardiovascular de romozosumab 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])<sup>9</sup>. En comparación con alendronato (primer año del estudio ARCH) se identificó un desequilibrio (HR: 1,87 [1,11–3,14])<sup>11</sup>. Un metaanálisis de ambos estudios no mostró diferencias (HR: 1,39 [0,97–2,00])<sup>18</sup>. El número de eventos cardiovasculares fue muy bajo en los 2 estudios.

La esclerostina es expresada en el músculo liso del tejido vascular. Sin embargo, la inhibición de la esclerostina en modelos preclínicos o enfermedades genéticas raras no se ha comprobado que se relacione con resultados cardiovasculares desfavorables<sup>19</sup>. Los ensayos clínicos con romozosumab no han sido diseñados para evaluar la seguridad cardiovascular, y muestran resultados discrepantes y no concluyentes sobre el riesgo de eventos cardiovasculares. El seguimiento de estos pacientes tras interrumpir 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<sup>20</sup>. En la actualidad la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha contraindicado el uso de romozosumab 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, el 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, el romosozumab ha demostrado no solo un mayor aumento de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones esqueléticas analizadas, superior al 13% en la 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<sup>11</sup>.

Es interesante resaltar que este marcado aumento en la densidad mineral ósea se obtiene tras solo un año de tratamiento, alcanzando un incremento del 18% a los 2 años (tras un año de tratamiento secuencial adicional con denosumab); es decir, con únicamente 2 años de tratamiento (un año de romosozumab, seguido de un año de denosumab) se consiguen incrementos de densidad mineral ósea, tanto en la columna lumbar como en el 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<sup>9,10</sup>. 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 función de estudios recientes que incluyen varios ensayos clínicos con distintos fármacos (analizando más de 90.000 pacientes mediante análisis de metarregresión), aumentos de densidad mineral ósea del 2% en la 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 el 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 este es del 6% la disminución sería del orden del 40%<sup>21</sup>.

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 2 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 un 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<sup>11</sup>. 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 o -3, en los que el alcanzar una densidad mineral ósea > -2,5 o -2 (un objetivo terapéutico propuesto por varias sociedades científicas), puede resultar casi imposible con la mayoría de fármacos antirresortivos que se utilizan actualmente<sup>22,23</sup>. 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»)<sup>14,24–26</sup>.

Todo ello sustenta el uso del 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.

### Conflicto de intereses

El Dr. Castañeda ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de Amgen, Grünenthal, Eli Lilly, Stada y UCB; el Dr. Gómez-Alonso ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de Amgen, FAES, Grünenthal, Italfármaco, Gebro, Kyowa Kirin y UCB; el Dr. Graña ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de UCB, Amgen, Grünenthal, Gedeon-Richter, Eli Lilly, Gebro y Stada; la Dra. Guañabens ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de Amgen, Eli Lilly y UCB; el Dr. Muñoz-Torres ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de UCB, Amgen, Eli Lilly, Stada, Gedeon-Richter, Kyowa Kirin, Meiji, Faes, Grünenthal y Theramex; la Dra. Peris ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de Eli Lilly, UCB, Amgen y Kyowa Kirin; el Dr. Naves ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de UCB, Grünenthal y Gedeon-Richter; el Dr. Álvaro-Gracia ha recibido honorarios por consultorías o conferencias de AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer Inc, Roche, Sanofi y UCB.

### Bibliografía

1. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios cima [consultado 27 Sep 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191411/FT\\_1191411.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191411/FT_1191411.pdf).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Ominsky MS, Boyce RW, Li X, Ke HZ. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. *Bone.* 2017;96:63–75.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532–43.
10. 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.
11. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417–27.
12. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F, et al. 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;8:672–82.
13. 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;34:419–28.
14. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017;32:198–202.
15. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1585–94.
16. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3183–93.
17. Evenity [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2019 [consultado 27 Sep 2021]. Disponible en: [https://www.pi.amgen.com/~/-/media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/evenity/evenity\\_pi\\_hcp.english.ashx](https://www.pi.amgen.com/~/-/media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/evenity/evenity_pi_hcp.english.ashx).
18. Langdahl BL, Hofbauer LC, Forfar JC. Cardiovascular safety and sclerostin inhibition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1845–53.
19. Holdsworth G, Staley JR, Hall P, van Koevorden I, Vangjeli C, Okoye R, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4287>.
20. Cummings SR, McCulloch C. Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab. *Osteoporos Int*. 2020;31:1019–21.
21. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in bone density and reduction in fracture risk: A meta-regression of published trials. *J Bone Miner Res*. 2019;34:632–42.
22. Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, et al. T-Score as an indicator of fracture risk during treatment with romosozumab or alendronate in the ARCH trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35:1333–42.
23. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, 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.
24. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020;140:115574, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115574>.
25. 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;26:1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05925-3>. Online ahead of print.
26. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: An up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019;64:441–55.