



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Romozumab : un nouveau traitement de l'ostéoporose sévère

Uebelhart, Brigitte Florence; Ferrari, Serge Livio

How to cite

UEBELHART, Brigitte Florence, FERRARI, Serge Livio. Romozumab : un nouveau traitement de l'ostéoporose sévère. In: Revue médicale suisse, 2021, vol. 17, n° 735, p. 784–787.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:155534>

Romosozumab: un nouveau traitement de l'ostéoporose sévère

Dre BRIGITTE UEBELHART^a et Pr SERGE FERRARI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 784-7

Le romosozumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sclérostine, dont le double effet osseux est de stimuler la formation et diminuer la résorption. Il s'administre en injections sous-cutanées mensuelles pendant une année et il doit être relayé par un traitement inhibiteur de la résorption osseuse. La séquence romosozumab puis dénosumab est associée à des gains densitométriques et à une réduction des fractures de fragilité de grande amplitude. La réponse densitométrique et l'effet antifracturaire sont plus marqués sous romosozumab que sous alendronate. L'augmentation de la densité minérale osseuse est plus importante sous romosozumab que sous téraparatide après traitement préalable par alendronate. Le romosozumab (Evenity) est approuvé pour des patients avec un risque élevé de fracture en l'absence de complications vasculaires sévères.

Romosozumab: a new treatment for severe osteoporosis

Romosozumab is a monoclonal antibody against sclerostin. Its dual effect on bone is to increase formation and decrease resorption. Sub-cutaneous injections of romosozumab are administered monthly for one year and must be relayed with a bone resorption inhibitor. Romosozumab followed by denosumab is associated with high increase of bone mineral density and decrease of fragility fractures. Gain of bone mineral density and reduction of fragility fractures are more important with romosozumab as compared with alendronate. The increase in bone mineral density is higher with romosozumab as compared to teriparatide in patients previously treated with alendronate. The use of romosozumab (Evenity) is admitted for patients with high risk of fractures but without serious vascular events.

INTRODUCTION

La sclérostine est une glycoprotéine synthétisée par les ostéocytes. Elle inhibe l'activité de formation osseuse quand elle se lie aux récepteurs LRP5/6 (Lipoprotein Receptor-related Protein 5/6) et Frizzled à la surface de l'ostéoblaste, empêchant leur activation par leurs ligands naturels, les Wnt. Elle augmente la résorption osseuse en favorisant la synthèse par l'ostéocyte de RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), facteur de prolifération et de différenciation des ostéoclastes. Son importance clinique a été révélée par des maladies génétiques en relation avec des mutations du gène codant pour sa synthèse (SOST). Une mutation de SOST avec perte de la fonction de synthèse de la sclérostine est à l'origine

de l'ostéosclérose. Une autre mutation de la région régulatrice de SOST cause la maladie de Van Buchem. Dans les deux cas, les patients ont des densités minérales osseuses (DMO) augmentées et présentent peu de fractures. Pouvoir médicalement inhiber ce facteur était de ce fait prometteur dans la perspective d'un traitement contre l'ostéoporose, ce qui a conduit au développement du romosozumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sclérostine, dont le mode d'action est doublement favorable, associant une activation de la formation osseuse ostéoblastique et une inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique (figure 1).

ÉTUDES CLINIQUES

Phase 1

Dans la première étude de phase 1, une dose unique de 10 mg/kg de romosozumab est associée à une augmentation des marqueurs de formation osseuse (P1NP, PAL osseuse) mais également à une diminution du marqueur de résorption osseuse, le CTX, jusqu'à 85 jours après l'injection.¹ La deuxième étude de phase 1, sur 12 semaines avec des doses et des fréquences d'administration variées, confirme, par le dosage des marqueurs du remodelage osseux, la prédominance de la réponse anabolique sur la réduction de la résorption.²

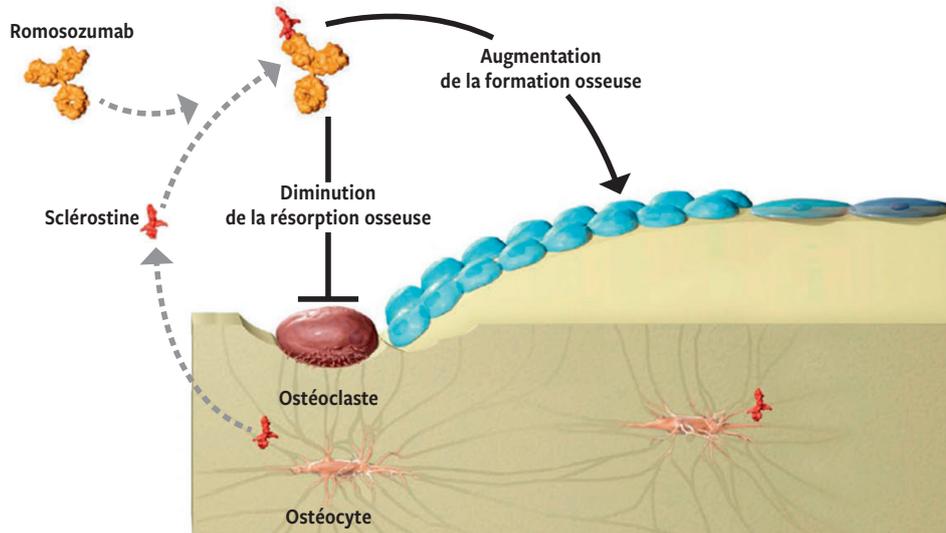
Phase 2

La première étude de phase 2 a évalué, chez 419 femmes ménopausées avec une DMO basse, les effets de 3 doses de romosozumab administrées chaque mois et de 2 autres doses tous les 3 mois, avec comme comparateurs le bisphosphonate alendronate à raison de 70 mg hebdomadaires et le téraparatide à la dose quotidienne de 20 µg. La dose mensuelle de 210 mg de romosozumab est associée à un pic de formation mesuré par le P1NP à un mois (+90%), mais on observe une diminution progressive avec un retour au niveau de base de formation osseuse dès 6 mois. Au contraire, la diminution de la résorption évaluée par le CTX (-40%) à 7 jours se maintient à 12 mois (-26%). Cela a été confirmé par des biopsies osseuses démontrant une très forte stimulation de la formation osseuse à 2 mois, mais qui n'est plus présente à 12 mois, alors que la résorption reste diminuée tout au long du traitement. Cet effet transitoire sur la formation osseuse s'explique entre autres par l'augmentation d'autres inhibiteurs de la voie Wnt. Comme attendu et en accord avec les mécanismes d'action connus, sous alendronate, les marqueurs du remodelage osseux sont diminués d'environ 60% à un an et globalement augmentés, de l'ordre de 80%, sous téraparatide. Les gains de DMO sont à tous les sites au moins 2 fois plus élevés sous romosozumab qu'avec ses comparateurs.³ Il est par ailleurs

^aService des maladies osseuses, Département de médecine, HUG et Faculté de médecine, 1211 Genève 14
brigitte.uebelhart@hcuge.ch | serge.ferrari@hcuge.ch

FIG 1 Mode d'action du romosozumab

La sclérostine stimule la résorption osseuse médiée par l'ostéoclaste et inhibe la formation osseuse médiée par les ostéoblastes. Sa neutralisation par le romosozumab, anticorps antisclérostine, a une double action de stimulation ostéoblastique et d'inhibition ostéoclastique.



important de relever qu'après 2 ans de romosozumab, le suivi sous placebo objective une perte densitométrique.⁴

Phase 3

L'efficacité antifracturaire du romosozumab a été démontrée dans 2 études de phase 3. Dans l'étude FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis), 7180 femmes avec une ostéoporose postménopausique ont été randomisées pour recevoir soit 210 mg par mois de romosozumab, soit un placebo pendant un an, avec une extension d'une année durant laquelle toutes les participantes recevaient un inhibiteur de la résorption osseuse sous la forme de 60 mg de dénosumab tous les 6 mois.⁵ Sous romosozumab, le risque de fracture vertébrale était réduit de plus de 70% par rapport au placebo ($p < 0,001$) après une année et celui des fractures cliniques de 36% ($p = 0,008$). La diminution des fractures non vertébrales de 25% sous romosozumab par rapport au placebo n'était pas significative. Une analyse en fonction des origines géographiques des patientes a mis en évidence qu'au sein du fort contingent de participantes latino-américaines, le risque de fractures non vertébrales était similaire sous romosozumab ou placebo, mais qu'en revanche dans le reste du collectif (monde sans l'Amérique latine), la réduction des fractures non vertébrales de 48% sous romosozumab comparée au placebo était statistiquement significative. Cela s'explique par un risque de fractures plus faible en Amérique latine en dépit de valeurs de DMO basse aux sites non vertébraux.⁶ Pendant l'extension de l'étude, alors que toutes les patientes recevaient du dénosumab, le risque de fractures est resté plus bas chez celles ayant initié le traitement par romosozumab. Cet avantage demeure même après une seconde année de traitement par dénosumab.⁷ Les gains de DMO sous romosozumab sont, la première année, de respectivement +13,3% au rachis et +6,8% à la hanche totale, sans changement dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension, sous dénosumab, les densités minérales osseuses augmentent aux

deux sites dans les deux groupes, atteignant +17,6 et +8,8% respectivement au rachis et à la hanche dans le groupe romosozumab-dénosumab. Au total, après 2 ans, les gains de DMO du groupe romosozumab-dénosumab sont équivalents à ceux observés après 7 ans de traitement continu avec le dénosumab dans l'étude FREEDOM extension.⁸

Dans l'étude ARCH (Active controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture), 4093 femmes avec une ostéoporose sévère (T-score $< -2,5$ et une fracture vertébrale prévalente) ont été randomisées pour recevoir pendant une année 210 mg de romosozumab chaque mois ou 70 mg par semaine d'alendronate, suivis de 24 mois d'alendronate pour toutes. Après 3 ans, le gain de DMO était de +14,9% au rachis lombaire et +7,1% à la hanche totale dans le groupe romosozumab-alendronate, comparé à +8,5 et +3,6% respectivement chez les femmes dans le groupe alendronate-alendronate. Dans la même période, le risque de nouvelles fractures vertébrales, ceux de fractures vertébrales cliniques, de fractures non vertébrales et de fractures de hanches étaient diminués respectivement de 48, 27, 19 et 38% dans le groupe romosozumab-alendronate comparé au groupe alendronate-alendronate.⁹

En pratique, il n'est pas habituel de pouvoir traiter nos patients en première ligne avec un agent anabolique et la plupart d'entre eux ont été préalablement traités avec des inhibiteurs de la résorption osseuse, le plus souvent par bisphosphonates. Dans ce contexte, le but de l'étude STRUCTURE (STudy evaluating effect of RomosozUmab Compared with Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture previously treated with bisphosphonate therapy) était de comparer les effets du romosozumab et du tériparatide chez des femmes avec une ostéoporose postménopausique qui avaient été préalablement traitées par bisphosphonates. L'étude a concerné 436 patientes ménopausées déjà traitées pendant au moins 3 ans par

bisphosphonates (5,5 ans en moyenne). Elles ont été ensuite randomisées pour recevoir pendant un an soit 210 mg/mois de romosozumab, soit 20 µg/jour de tériparatide. L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante sous romosozumab que sous tériparatide, tant au rachis lombaire (+9,8 vs +5,4%; $p < 0,0001$) qu'à la hanche totale (+2,9 vs -0,5%; $p < 0,0001$). Une analyse en éléments finis pour évaluer la résistance osseuse à la hanche a mesuré une plus forte augmentation sous romosozumab (+2,5%) que sous tériparatide (-0,7%).¹⁰

EFFICACITÉ, SÉCURITÉ D'EMPLOI ET EFFETS SECONDAIRES

Les molécules utilisées dans les traitements biologiques sont susceptibles d'induire une synthèse d'anticorps neutralisants. Des anticorps antiromosozumab ont été détectés chez 10% des patients après une seule injection dans la première étude de phase 1 et chez 20% dans les études de phase 2 et l'étude FRAME, mais sans conséquence sur la réponse thérapeutique.

Les études précliniques n'ont pas montré d'augmentation du risque de sarcomes osseux comme signalés avec d'autres traitements anaboliques osseux dérivés de l'hormone parathyroïdienne tels que le tériparatide ou l'abaloparatide.

Dans les études de phase 3, les effets secondaires rapportés comme très fréquents sont des rhinopharyngites (13,6%), des arthralgies (12,4%), et ceux signalés comme fréquents, les réactions inflammatoires au site d'injection. Une hypocalcémie peut survenir occasionnellement après l'injection, liée à l'inhibition de la résorption osseuse. Les effets secondaires graves affectant le système cardiovasculaire ont été plus fréquents sous romosozumab dans l'étude ARCH qu'avec le comparateur actif, le bisphosphonate oral alendronate. À 12 mois, 2,5% des patientes avaient présenté un événement vasculaire grave (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) sous romosozumab versus 1,9% sous alendronate. À 24 mois, le risque d'événements vasculaires graves s'égalise, à 6,5% dans le groupe romosozumab-alendronate et 6,1% dans le groupe alendronate-alendronate. En revanche, dans l'étude FRAME, les événements vasculaires, qu'il s'agisse d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux, sont également répartis chez les femmes recevant le romosozumab par rapport à celles du groupe placebo pendant la première année de l'étude. Il faut aussi noter que l'augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) sous romosozumab par rapport à l'alendronate est la même (en termes relatifs) à tous les niveaux de risque cardiovasculaire des patientes incluses dans l'étude ARCH. Récemment, une méta-analyse sur les données de 6 études randomisées avec le romosozumab versus un placebo ou un comparateur actif rapporte une augmentation du risque composite 4P MACE (mortalité, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque) sous romosozumab (Hazard Ratio (HR): 1,39; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,01-1,90; $p = 0,04$).¹¹ Au vu de ces données contradictoires et en l'absence d'évidence dans les études précliniques d'un effet délétère de l'inhibition de la sclérotine sur le système cardiovasculaire, on ne sait toujours pas s'il y a ou non un lien de causalité entre le romosozumab et

des événements cardiovasculaires graves. Alternativement, ce sont les bisphosphonates qui pourraient avoir un effet protecteur dans la maladie vasculaire athéromateuse.¹²

EN PRATIQUE: INDICATIONS, PRIX, REMBOURSEMENT, DÉMARCHES

Le romosozumab a été approuvé pour le traitement de l'ostéoporose en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA) fin 2019 et en Suisse par Swissmedic en juillet 2020. Il est disponible pour nos patients depuis le mois de septembre 2020 sous le nom d'Evenity et remboursé par les assurances après acceptation d'une demande de prise en charge préalable. L'indication retenue en Suisse est l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée présentant un risque élevé de fractures. Cette évaluation doit prendre en compte les antécédents de fractures de fragilité (site et date), la DMO, l'âge et les autres facteurs de risque clinique permettant le calcul de la probabilité de fractures à 10 ans par l'outil FRAX (Fracture Risk Assessment) (www.sheffield.ac.uk/FRAX). Les dernières directives de l'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO) en 2020 définissent comme à très haut risque les patients avec une fracture de fragilité récente et ceux dont la probabilité de fractures à 10 ans calculée par FRAX est de 20% supérieure au seuil d'intervention usuel pour l'âge.¹³ Par exemple, à 60 ans, le seuil d'intervention pour un traitement de fond à visée osseuse est de 20%; si un patient de cet âge présente un risque de 40% de fractures à 10 ans, il est éligible pour envisager un traitement de romosozumab. Cette indication est couplée à la recommandation d'utiliser un traitement inhibiteur de la résorption osseuse en relais du romosozumab afin de prolonger le bénéfice obtenu. L'administration est mensuelle, en une double injection sous-cutanée au moyen de deux stylos injectables préremplis, à usage unique, contenant chacun 1,17 ml de solution et 105 mg de romosozumab (soit 210 mg pour les 2 injections). Le traitement dure 12 mois. Il pourrait être reconduit ultérieurement. Le prix pour une année de traitement est d'environ 11 350 francs. Les contre-indications sont une hypocalcémie préalable non corrigée à cause du risque d'aggravation sous romosozumab, une hypersensibilité à l'un des constituants (principe actif ou excipients) et des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

CONCLUSION

Le romosozumab est le plus puissant des traitements de l'ostéoporose à l'heure actuelle, tant sur la DMO que sur la réduction des fractures. Au vu du coût et des incertitudes relatives à la sécurité cardiovasculaire, ce choix thérapeutique est à réserver aux patients avec les ostéoporoses les plus sévères (ASCO) et doit être géré par les spécialistes, avec un suivi régulier durant l'année d'administration. Il faut également souligner le relais indispensable par un traitement antirésorbeur, pour éviter la diminution rapide de la DMO après son arrêt.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le romosozumab est le plus puissant des traitements antiostéoporotiques et son utilisation doit être privilégiée pour les patients à haut risque de fractures
- Le romosozumab doit être suivi d'un traitement relais par un inhibiteur de la résorption osseuse, en particulier le dénosumab

1 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.

2 Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, et al. Multiple Doses of Sclerostin Antibody Romosozumab in Healthy Men and Postmenopausal Women with Low Bone Mass: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *J Clin Pharmacol* 2014;54:168-78.

3 McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in Postmenopausal

Women with Low Bone Mineral Density. *N Eng J Med* 2014;370:412-20.

4 McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 Months of Treatment with Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:1397-406.

5 **Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women

with Osteoporosis. *N Eng J Med* 2016;375:1532-43.

6 Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Nonvertebral Fracture Outcome. *J Bone Miner Res* 2018;33:1407-16.

7 Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reduction: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res* 2019;34:419-28.

8 Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone with One Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk after Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res* 2018;33:1219-26.

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

10 **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.

11 Lv F, Cai X, Yang W, et al. Denosumab or Romosozumab Therapy and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Osteoporosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Bone* 2020;130:115121.

12 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.

13 **Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 Recommendations for Osteoporosis Treatment According to Fracture Risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352.

* à lire

** à lire absolument