

UNE NOUVEAUTÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE À TRÈS HAUT RISQUE FRACTURAIRE :

LE ROMOSUZUMAB (EVENTITY®), UN ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-SCLÉROSTINE

BOLLAND M (1), MALAISE O (1), RIBBENS C (1)

RÉSUMÉ : Le romosozumab (Eventity®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-sclérostine. Il représente une avancée majeure dans le traitement de l'ostéoporose : alors que la majorité des traitements remboursés inhibent la résorption osseuse, le romosozumab présente un effet «mixte», en augmentant la formation osseuse et en réduisant la résorption. Il est remboursé dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à très haut risque fracturaire (c'est-à-dire après une fracture majeure récente, survenue dans les deux ans). Son utilisation idéale, dans la séquence thérapeutique chez la femme ménopausée, le positionne en première ligne en cas de fracture majeure récente. Il est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie et d'antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.

MOTS-CLÉS : Anticorps anti-sclérostine - Fracture - Ostéoporose - Romosozumab

A BREAKTHROUGH IN THE MANAGEMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WITH VERY HIGH FRACTURE RISK : ROMOSUZUMAB (EVENTITY®), A HUMANIZED MONOCLONAL ANTI-SCLEROSTIN ANTIBODY

SUMMARY : Romosozumab (Eventity®) is a humanized monoclonal anti-sclerostin antibody. It represents a major breakthrough in the treatment of osteoporosis: while most treatments inhibit bone resorption, romosozumab has a dual effect, by increasing bone formation and reducing bone resorption. It is reimbursed in postmenopausal osteoporosis in patients with very high fracture risk (i.e. after a recent major fracture, occurring within two years). Its ideal use, in the therapeutic sequence for post-menopausal women, is as first line treatment in case of a recent major fracture. It is contraindicated in case of hypocalcemia and personal history of stroke or myocardial infarction.

KEYWORDS : Anti-sclerostin antibody - Fracture - Osteoporosis - Romosozumab

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une densité minérale osseuse (DMO) basse et une microarchitecture altérée, exposant à une fragilité osseuse et à un risque accru de fracture (1). Sa définition (chez la femme ménopausée ou chez l'homme de plus de 50 ans) repose sur des valeurs de DMO basses sur la colonne lombaire, la hanche totale ou le col fémoral (T-score $\leq -2,5$ à un de ces sites, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1)). Toutefois, cette définition reste insuffisante car près de la moitié des fractures de fragilité surviennent chez des patient(e)s qui ne présentent pas d'ostéoporose «densitométrique» (2).

L'ostéoporose est un véritable problème de santé publique, dont le poids ne fait qu'augmenter avec le vieillissement de la société. Elle touche près de 22,5 % des femmes ménopausées en Belgique (3). Cette maladie est respon-

sable d'une morbi-mortalité importante : ainsi, après une fracture de hanche en post-ménopause, le taux de mortalité est de plus de 15 % à 3 mois, avec un nombre significatif de patientes qui ne seront plus capables de marcher sans assistance (4).

En plus d'une prise en charge non médicamenteuse primordiale (programme de réduction du risque de chutes, supplémentation vitamino-calcique, exercice physique, nutrition ...), des traitements pharmacologiques existent et sont divisés en deux groupes principaux :

(a) les inhibiteurs de la résorption, parmi lesquels les bisphosphonates et le dénosumab, dont le mécanisme d'action principal est une réduction de l'activité des ostéoclastes, les cellules qui dégradent la matrice osseuse;

(b) le téraparatide, un agent anabolique, qui stimule l'activité des ostéoblastes, les cellules qui produisent la matrice osseuse.

En cas de très haut risque fracturaire, défini comme la présence d'une fracture de fragilité au niveau de la colonne, du bassin, de la hanche, du fémur, de l'humérus ou du poignet (en ce qui concerne la fracture du poignet, uniquement pour les plus de 75 ans), les recommandations internationales (5) et nationales (6) récentes

(1) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

proposent de commencer la séquence thérapeutique par un agent anabolique. Toutefois, en Belgique, les critères de remboursement du téraparatide n'autorisent son emploi qu'en seconde ligne (après deux fractures vertébrales, dont une au moins après ou pendant un traitement par bisphosphonate), ne permettant pas, dès lors, de répondre aux recommandations («anabolic first», en cas de très haut risque fracturaire). Cela est désormais possible avec le romosozumab.

PRÉSENTATION DE LA MOLÉCULE

Le romosozumab (Evenity®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sclérostine, inhibe son activité et, dès lors, induit une augmentation de la formation osseuse.

L'os est un tissu dynamique qui se renouvelle tout au long de l'existence, grâce à une alternance de phénomènes de destruction puis de formation osseuse. De façon physiologique, la formation de l'os dépend de l'activité des ostéoblastes et de la voie anabolique Wnt/bêta-caténine. Cette voie, qui aboutit à un signal d'activité fourni aux ostéoblastes, est activée par la fixation de la molécule Wnt sur son récepteur spécifique, Frizzled (couplé à une protéine G), et nécessite la présence du co-récepteur LRP 5/6 (Figure 1a). La sclérostine (produite par les ostéocytes), en se couplant au co-récepteur LRP 5/6, empêche sa fixation au récepteur Frizzled et, dès lors, empêche l'activation des ostéoblastes (Figure 1b). Le romosozumab, qui inhibe la sclérostine, lève donc l'inhibition de la voie anabolique, aboutissant à l'activation plus importante des ostéoblastes et à une augmentation de la formation osseuse (Figure 1c). C'est son effet «anabolique». Le romosozumab n'est toutefois pas un agent anabolique seul, mais plutôt un agent «mixte» : en plus de stimuler la formation osseuse, il a également un petit effet d'inhibition de la résorption osseuse car l'inhibition de la sclérostine diminue la production du RANK-ligand et réduit l'activité des ostéoclastes. Cela se traduit, au niveau biologique, par une augmentation des marqueurs de formation osseuse, dès la première dose de traitement par romosozumab avec, en parallèle, une diminution des marqueurs de résorption osseuse (7).

Le romosozumab (Evenity®) se présente sous forme de stylo ou seringue injectable de 105 mg. Deux injections sous-cutanées sont réalisées pour obtenir une dose de 210 mg, administrées une fois par mois pour une durée de 12 mois.

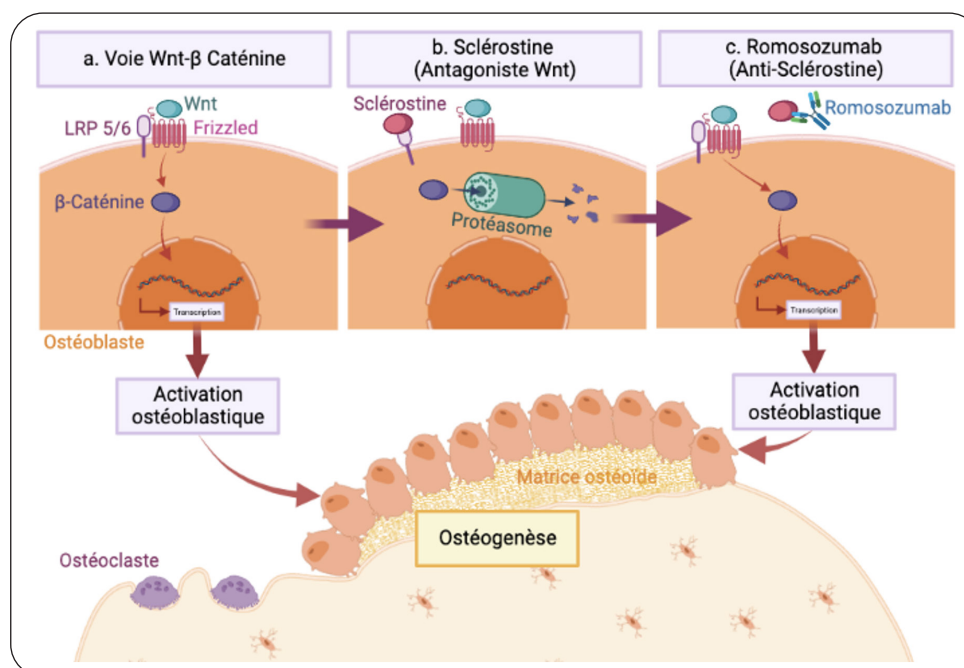
EFFICACITÉ DE LA MOLÉCULE

L'efficacité du romosozumab a été démontrée au cours de trois études de phase III, FRAME, ARCH et STRUCTURE, affirmant sa supériorité contre le placebo, l'alendronate et le téraparatide, respectivement.

L'étude FRAME contre placebo est une étude multicentrique, internationale, randomisée et en double aveugle (8), étudiant 7.180 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans, avec une ostéoporose définie par un T-score entre -2,5 et -3,5 à la hanche ou colonne lombaire (l'ostéoporose n'était pas très sévère car les femmes avec une fracture vertébrale sévère ou plus de 2 fractures vertébrales, ou une fracture de hanche étaient exclues). Cette cohorte était divisée en 2 groupes dont l'un recevait un placebo et l'autre, le romosozumab, pendant 1 an, suivi d'un traitement par dénosumab dans les deux groupes. Après 1 an, la diminution du risque de fracture à 12 mois, par rapport au placebo, était de 73 % pour une nouvelle fracture vertébrale, 36 % pour une fracture clinique, et 25 % pour une fracture non vertébrale dans le groupe romosozumab, avec une diminution du risque fracturaire se poursuivant à 24 mois et 36 mois dans les extensions (9). L'effet à 12 mois est, toutefois, non significatif par rapport au placebo pour les fractures non vertébrales, cela pouvant s'expliquer par un faible nombre de fractures non vertébrales, dans cette population où les patientes avec le plus haut risque fracturaire avaient été exclues (10). À 12 mois de traitement, il y a eu un gain de 13,3 % sur la DMO lombaire, et 6,9 % au niveau de la hanche dans le groupe romosozumab, significatif par rapport au placebo. Les changements de DMO à 12 mois étaient maintenus à 24 et 36 mois (9).

L'étude ARCH, contre alendronate, est une étude de supériorité, multicentrique randomisée et en double aveugle (11). Elle étudie 4.093 femmes post-ménopausées de 55 à 90 ans avec une ostéoporose fracturaire sévère (T-score < -2,5 à la hanche et au moins une fracture vertébrale modérée à sévère, ou au moins 2 fractures vertébrales légères; T-score < -2 à la hanche et au moins 2 fractures vertébrales modérées à sévères; fracture de hanche dans les 24 mois avant l'inclusion). Cette cohorte était divisée en 2 groupes dont l'un recevait de l'alendronate, et l'autre du romosozumab, pendant 1 an, suivi d'un traitement par alendronate dans les 2 groupes. L'étude ARCH montre une réduction significative du risque de nouvelle fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche, par rapport à l'alendronate, à 24 mois.

Figure 1. Schématisation de l'action du romosozumab sur la voie Wnt/ β -caténine



L'étude STRUCTURE, étudiant l'efficacité contre le téraparatide (le seul agent anabolique disponible en Belgique avant le remboursement du romosozumab) est une étude multicentrique, randomisée et ouverte (12), étudiant 436 femmes ménopausées âgées de 56 à 90 ans, avec une ostéoporose fracturaire sévère (antécédent fracturaire et un T-score < -2,5 à la hanche ou colonne lombaire). Les patientes avaient toutes préalablement été traitées par alendronate. L'objectif principal était la variation de DMO à 12 mois au niveau de la colonne lombaire et de la hanche. Cette étude a démontré la supériorité du romosozumab par rapport au téraparatide. Notons l'absence de données cliniques sur l'incidence fracturaire au cours de cette étude.

Des anticorps anti-romosozumab liants et neutralisants ont été détectés dans ces différentes études, sans observer toutefois une diminution d'efficacité du romosozumab.

EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Dans l'étude FRAME contre placebo (8), les effets secondaires étaient majoritairement identiques entre les 2 groupes, mais comprenaient, comme attendu (vu le caractère mixte, avec une composante inhibitrice de la résorp-

tion osseuse), quelques cas d'ostéonécrose de mâchoire, de fracture fémorale atypique et d'hypocalcémie dans le groupe romosozumab. Il n'y avait pas de différence de survenue d'effet secondaire cardio-vasculaire ou néoplasique.

Dans l'étude ARCH contre alendronate (11), il n'y avait pas non plus de différence en termes d'ostéonécrose de mâchoire, de fracture fémorale atypique, de néoplasie ou d'hyperostose. Par contre, la survenue d'événements cardio-vasculaires sévères (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) était majorée (incidence à 12 mois dans le groupe romosozumab à 2,5 %, *versus* 1,9 % pour l'alendronate).

Compte tenu de ces effets indésirables observés, la prescription du romosozumab est soumise à deux contre-indications : en cas d'hypocalcémie et en cas d'antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Le romosozumab fait également l'objet d'une pharmacovigilance renforcée et d'un plan de gestion de minimisation des risques insistant sur trois points qui doivent être discutés avec le patient :

- le risque d'hypocalcémie, qui est plus important en cas d'insuffisance rénale et, notamment, de dialyse. La calcémie doit être mesurée préalablement et corrigée, si besoin; une supplémentation calcique doit être prescrite et le patient

doit être au courant des signes et symptômes d'une hypocalcémie.

- le rapport risque / bénéfice au niveau cardiovasculaire doit être évalué pour chaque patient, en tenant notamment compte des contre-indications en cas d'antécédent personnel d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. À noter que les données post-marketing disponibles au Japon sont rassurantes, montrant que le respect des contre-indications semble efficace pour prévenir le sur-risque cardiovasculaire observé dans l'étude ARCH (13). Il faut également rappeler que le sur-risque observé dans l'étude ARCH contre alendronate n'avait pas été observé dans l'étude FRAME, contre placebo (8, 11).

- le risque d'ostéonécrose de mâchoire, en prenant en compte les facteurs de risque d'ostéonécrose de mâchoire au moment de la prescription (tabagisme, éthyliisme, mauvaise hygiène buccale, corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie sur la mâchoire ...) et en encourageant les patients à signaler tout symptôme dentaire, maintenir une bonne hygiène buccale et recevoir des soins dentaires réguliers.

Enfin, en raison du caractère anabolique osseux, certains auteurs (14) recommandent de ne pas traiter en cas de métastases osseuses ou de maladie de Paget. Il n'y avait pas de risque majoré de cancérogenèse dans les études de phases II et III.

QUAND PROPOSER LE ROMOSUZUMAB ?

- Le romosozumab n'est pas remboursé avant la ménopause chez la femme, ni chez l'homme.

- Le romosozumab doit être proposé en première intention chez des patientes ménopausées à très haut risque fracturaire. Il a été démontré que l'utilisation du romosozumab est plus efficace, en termes de gain de DMO, chez les patients naïfs de traitements que chez les patients étant déjà sous traitement par inhibiteur de la résorption (15).

- La demande de remboursement doit être remplie par un médecin spécialiste en rhumatologie, physiothérapie ou médecine interne. Cette situation est particulière car la prescription des inhibiteurs de la résorption (bisphosphonate et dénosumab) est possible par tout médecin. Le rôle du médecin généraliste reste primordial pour la gestion non médicamenteuse des facteurs de risque de fractures ostéoporotiques (arrêt du tabagisme, dépistage du risque de chute, ...), pour identifier le patient fracturaire et

le référer à un médecin prescripteur, et pour la thérapeutique médicamenteuse de relais après le romosozumab.

QUELLE SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE ?

- La prescription de romosozumab pendant 1 an doit être suivie d'un inhibiteur de la résorption (biphosphonate ou dénosumab). En effet, l'arrêt du traitement par romosozumab sans relais s'accompagne d'une perte du gain de DMO obtenu avec le traitement. Une étude de suivi de la DMO a montré qu'après un traitement par romosozumab, les femmes n'ayant pas reçu d'inhibiteurs de la résorption voyaient leur DMO diminuer, tant au niveau trabéculaire (colonne lombaire) qu'au niveau cortical (hanche), alors que les patientes mises sous un inhibiteur de la résorption (dénosumab dans le cas de cette étude) continuaient de présenter une augmentation des valeurs de DMO (16).

- La prescription du romosozumab est possible en deuxième ligne, après un traitement par bisphosphonate, le romosozumab ayant montré son efficacité dans cette situation. Par contre, l'utilisation du romosozumab directement après un traitement par dénosumab reste une séquence thérapeutique peu étudiée et sujette à précaution. En effet, le rebond d'activité ostéoclastique qui peut survenir à l'arrêt du dénosumab n'est pas contre-carré par le romosozumab, comme montré par un cas clinique (17).

POINTS PARTICULIERS

- 1) Il n'y a pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale. La calcémie doit toutefois faire l'objet d'une surveillance plus attentive chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse. L'analyse *post hoc* des femmes de l'étude FRAME et ARCH ayant une insuffisance rénale légère à modérée a démontré une diminution similaire du risque fracturaire selon les différents stades d'insuffisance rénale (18). L'analyse des données de sécurité n'a pas, non plus, retrouvé de différences parmi les sous-populations avec divers degrés de sévérité de la fonction rénale. Signalons, toutefois, que ces données évoquent des insuffisances rénales légères à modérées, c'est-à-dire avec des débits de filtration glomérulaire estimés > 30 ml/min/m². Les données concernant les patients en dialyse sont peu nombreuses : une série d'une

cinquantaine de patients montre, par exemple, une efficacité qui semble similaire (19).

À noter qu'une petite série de 13 patients dialysés fait état de la suspicion d'une légère augmentation des calcifications vasculaires (20). Il n'y a pas de données probantes actuellement dans l'ostéopathie adynamique (forme particulière d'ostéodystrophie rénale caractérisée par un bas niveau de remodelage) : le romosozumab ne peut donc pas être conseillé dans cette catégorie de patients.

2) Il n'y a pas d'adaptation de dose nécessaire chez les patients âgés. Il n'y a pas eu d'essai clinique en cas d'insuffisance hépatique : le foie n'a toutefois pas de rôle important dans la métabolisation ou l'excrétion du romosozumab. Il n'y a pas d'étude d'interaction médicamenteuse réalisée, mais aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec le romosozumab (21).

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Le romosozumab est indiqué pour le traitement d'une ostéoporose sévère, ou à très haut risque de fracture, chez les femmes ménopausées avec un antécédent de fracture, n'ayant pas d'antécédent cardio-vasculaire. Le remboursement repose sur les conditions suivantes, chez une femme ménopausée :

(a) un antécédent récent de fracture ostéoporotique majeure, défini comme une fracture du bassin, de la hanche, du fémur, de l'humérus, ou du poignet (en ce qui concerne la fracture du poignet, uniquement pour les plus de 75 ans), ou une fracture vertébrale (définie comme une diminution de hauteur du corps vertébral de 25 % et 4 mm, au minimum). Cette fracture doit être récente (moins de 24 mois),

ET,

(b) un T-score inférieur à -2,5 (colonne lombaire, hanche totale ou col fémoral) maximum 6 mois avant la demande de remboursement OU un antécédent de fracture vertébrale (quel que soit le moment de survenue, mais différente de la fracture décrite au point 1, répondant également aux caractéristiques d'une diminution de hauteur du corps vertébral minimale de 25 % et 4 mm).

À noter que la demande de remboursement doit être introduite par un médecin spécialiste en rhumatologie, en physiothérapie ou en médecine interne.

CONCLUSIONS

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sclérostine, avec un effet «mixte», combinant à la fois une augmentation de la formation osseuse et une inhibition de la résorption osseuse. Il représente une avancée importante dans la prise en charge des patients à très haut risque fracturaire, permettant un gain de DMO plus important qu'avec les autres molécules. Conformément aux recommandations internationales et nationales, il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose à très haut risque fracturaire chez la femme ménopausée et est remboursé en Belgique en cas de fracture ostéoporotique sévère récente (moins de 24 mois), comme la colonne lombaire, le bassin, la hanche, le fémur, l'humérus ou le poignet (chez les plus de 75 ans), en présence d'une ostéoporose densitométrique (ou d'un antécédent d'une autre fracture vertébrale). Son utilisation est plus efficace en première ligne chez un patient naïf de traitement, mais il peut également être utilisé chez un patient ayant déjà préalablement reçu un inhibiteur de la résorption. Le romosozumab est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie et d'antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.

Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en rhumatologie, physiothérapie et médecine interne. Les patients à très haut risque fracturaire (avec une fracture ostéoporotique sévère récente) doivent donc être orientés rapidement vers un de ces spécialistes pour discuter l'instauration de ce traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
2. Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, et al. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017;**28**:1771-8.
3. Willers C, Norton N, Harvey N C, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2022;**17**:23.
4. Cree M, Soskolne C L, Belsek E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;**48**: 283-8.
5. Kanis J A, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int* 2017;**28**:2023-34.
6. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body J, et al. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas* 2020;**139**:69-89.

7. McClung M R, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;**370**:412-20.
8. Cosman F, Crittenden D B, Adachi J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;**375**:1532-43.
9. Lewiecki E M, Dinavachi R V, Lazaretti-Castro M, 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.
10. Cosman F, Crittenden D B, 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**:1407-1416.
11. Saag K G, Petersen J, Brandi M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;**377**:1417-27.
12. Langdahl B L, 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.
13. Takeuchi Y. Romosozumab and cardiovascular safety in Japan. *Osteoporos Sarcopenia* 2021;**7**:89-91.
14. Aditya S, Rattan A. Sclerostin inhibition: a novel target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Midlife Health* 2021;**12**:267-75.
15. Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;**33**:1807-13.
16. McClung M R, Brown J P, 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.
17. Kashii M, Ebina K, Kitaguchi K, et al. Romosozumab was not effective in preventing multiple spontaneous clinical vertebral fractures after denosumab discontinuation: a case report. *Bone Rep* 2020;**13**:100288.
18. Miller P D, Adachi J D, Albergaria BH, et al. Efficacy and Safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2022;**37**:1437-45.
19. Sato M, Inaba M, Yamada S, et al. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan: an observational study. *J Bone Miner Metab* 2021;**39**:1082-90.
20. Saito T, Mizobuchi M, Kato T, et al. One-year romosozumab treatment followed by one-year denosumab treatment for osteoporosis in patients on hemodialysis: an observational study. *Calcif Tissue Int* 2023;**112**:34-44.
21. Evenity. Centre Belge d'information pharmacothérapeutique. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_fr.pdf.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Malaise O, Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Olivier.malaise@chuliege.be