

Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbinì CAF, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Graue A

N Engl J Med. 2016, 375:1532-43.

RIASSUNTO

BACKGROUND: Romosozumab, a monoclonal antibody that binds sclerostin, increases bone formation and decreases bone resorption. **METHODS:** We enrolled 7180 postmenopausal women who had a T score of -2.5 to -3.5 at the total hip or femoral neck. Patients were randomly assigned to receive subcutaneous injections of romosozumab (at a dose of 210 mg) or placebo monthly for 12 months; thereafter, patients in each group received denosumab for 12 months, at a dose of 60 mg, administered subcutaneously every 6 months. The coprimary end points were the cumulative incidences of new vertebral fractures at 12 months and 24 months. Secondary end points included clinical (a composite of nonvertebral and symptomatic vertebral) and nonvertebral fractures. **RESULTS:** At 12 months, new vertebral fractures had occurred in 16 of 3321 patients (0.5%) in the romosozumab group, as compared with 59 of 3322 (1.8%) in the placebo group (representing a 73% lower risk with romosozumab; $P < 0.001$). Clinical fractures had occurred in 58 of 3589 patients (1.6%) in the romosozumab group, as compared with 90 of 3591 (2.5%) in the placebo group (a 36% lower risk with romosozumab; $P = 0.008$). Nonvertebral fractures had occurred in 56 of 3589 patients (1.6%) in the romosozumab group and in 75 of 3591 (2.1%) in the placebo group ($P = 0.10$). At 24 months, the rates of vertebral fractures were significantly lower in the romosozumab group than in the placebo group after each group made the transition to denosumab (0.6% [21 of 3325 patients] in the romosozumab group vs. 2.5% [84 of 3327] in the placebo group, a 75% lower risk with romosozumab; $P < 0.001$). Adverse events, including instances of hyperostosis, cardiovascular events, osteoarthritis, and cancer, appeared to be balanced between the groups. One atypical femoral fracture and two cases of osteonecrosis of the jaw were observed in the romosozumab group. **CONCLUSIONS:** In postmenopausal women with osteoporosis, romosozumab was associated with a lower risk of vertebral fracture than placebo at 12 months and, after the transition to denosumab, at 24 months. The lower risk of clinical fracture that was seen with romosozumab was evident at 1 year.

COMMENTO

In questo studio di fase 3, randomizzato e controllato con placebo, è stato somministrato romosozumab (210 mg, sc, mensilmente, per 12 mesi), un anticorpo monoclonale anti-sclerostina, in donne con osteoporosi post-menopausale ($n=7180$, T-score compreso tra -2.5 e -3.5 su femore totale o collo femorale). Successivamente, le pazienti di ciascun braccio hanno ricevuto denosumab per altri 12 mesi, 60 mg sc ogni 6 mesi. Il romosozumab è stato in grado di ridurre il rischio di nuove fx vertebrali del 73% [16 delle 3321 pazienti (0.5%) nel gruppo romosozumab, rispetto alle 59 delle 3322 (1,8%) nel gruppo placebo, $P < 0,001$]. La riduzione del rischio di fratture cliniche (fx sintomatiche vertebrali e fx non vertebrali) è stata del 36% [(58 delle 3589 pazienti (1.6%) nel gruppo romosozumab, rispetto alle 90 delle 3591 (2,5%) nel gruppo placebo, $P = 0.008$)] mentre la riduzione del rischio di fratture non vertebrali non è stata significativa. Anche a 24 mesi le pazienti in terapia con denosumab che assumevano precedentemente romosozumab, hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali del 75% rispetto alle pazienti che assumevano placebo. Gli eventi avversi sono stati bilanciati tra i 2 gruppi.

L'anticorpo antisclerostina romosozumab possiede un meccanismo d'azione unico in grado di stimolare la neoformazione ed inibire il riassorbimento osseo in modo consistente, determinando una rapida riduzione del rischio di fratture vertebrali e di fratture cliniche evidente già ad un anno insieme ad un cospicuo aumento di densità ossea soprattutto in sede lombare. L'aumento di densità ossea è verosimilmente il motivo della riduzione del rischio di fratture vertebrali che persiste nei 12 mesi successivi durante terapia con denosumab nei pazienti che assumevano in precedenza romosozumab rispetto a quelli che assumevano placebo. Il romosozumab si profila come un nuovo interessante farmaco anabolico osseo disponibile nel futuro prossimo nella pratica clinica.

Massimo Procopio

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza

Dipartimento di Scienze Mediche

Università di Torino

e-mail: massimo.procopio@unito.it