

I FARMACI BIOLOGICI NELL'OSTEOPOROSI: NUOVE OPPORTUNITÀ PER LE TERAPIE SEQUENZIALI?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro sclerostina, una glicoproteina, secreta dagli osteociti, che riveste un ruolo fondamentale come inibitore dell'attività osteoblastica (1). Negli studi di fase 1 e 2 (2,3):

- ha aumentato la BMD, in misura maggiore rispetto a tutti gli altri farmaci per la cura dell'osteoporosi;
- ha ridotto il riassorbimento osseo e stimolato potentemente l'osteoformazione.

Recentemente è stato pubblicato lo studio di fase 3, condotto su **7180 donne in menopausa**, con T-score femorale compreso fra -2.5 e -3.5 (4), randomizzate a ricevere per 12 mesi 210 mg/mese di romosozumab sc o placebo. Al termine di questo periodo tutte le donne sono state messe in trattamento, per un altro anno, con denosumab, alla dose standard di 60 mg sc ogni 6 mesi. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di nuove fratture vertebrali a 12 e 24 mesi.

Tempo	Nuove fratture	Romosozumab	Placebo	Riduzione del rischio di frattura
12 mesi	Vertebrali	0.5%	1.8%	73% (p < 0.001)
	Non-vertebrali	1.6%	2.5%	p = 0.1
24 mesi (+ denosumab)	Vertebrali	0.6%	2.5%	75% (p < 0.001)

Nel gruppo romosozumab/denosumab sono stati osservati un caso di frattura atipica del femore (AFF) e due casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ).

Questi risultati sono stati commentati in un editoriale (5), in cui gli autori partono dalla considerazione che la terapia dell'osteoporosi sta vivendo un momento di "crisi", in quanto i bisfosfonati, che hanno rappresentato l'asse terapeutico portante di questa malattia, sono sempre meno utilizzati, perché vi è il problema dell'aderenza dei pazienti alla terapia per os con i bisfosfonati e la diffusa preoccupazione per le complicanze associate al loro uso. Le AFF e l'ONJ sono eventi molto rari e, specie per le prime, non vi è ancora certezza sulla reale incidenza e la patogenesi. Viene genericamente invocato in entrambe un possibile ruolo dell'inibizione del *turn-over* osseo, anche se non sono ancora disponibili dati convincenti in questo senso.

I due casi di ONJ, descritti nello studio di Cosman et al (4), si sono verificati in due pazienti del gruppo romosozumab/denosumab con problemi molto particolari: il primo, portatore di una protesi mobile non adeguatamente dimensionata alle sue arcate dentarie, ha presentato l'ONJ a distanza di 12 mesi dall'inizio del romosozumab e il secondo, dopo la prima dose di denosumab, è stato sottoposto a un'estrazione dentaria, che ha provocato osteomielite e la conseguente ONJ. Il caso di AFF, sempre nel gruppo romosozumab/denosumab, è avvenuto 3.5 mesi dopo la prima iniezione di denosumab in un paziente che riferiva sintomi dolorosi prodromici già prima dell'arruolamento. Per tutti e tre gli eventi avversi, l'unica spiegazione fornita è stata la presenza di fattori predisponenti che hanno agito da "confondenti".

Al contrario Rosen e Ingelfinger (5) tentano di dare una spiegazione più articolata, anche se speculativa. Se un caso di ONJ, infatti, può essere attribuito alla somministrazione di denosumab (complicanza già descritta con questo farmaco), l'altra ONJ e la AFF sono da correlare con l'assunzione di romosozumab. Nello studio viene riportato un leggero grado di inibizione del riassorbimento osseo indotto dal romosozumab e gli autori dell'editoriale pongono l'accento sull'impossibilità di prevedere, per ora, se un vasto uso di questo farmaco possa generare un'inattesa frequenza di questi eventi avversi.

Per quanto riguarda l'incidenza delle fratture durante lo studio, c'era una grande aspettativa sui risultati di uno studio che, per la prima volta, prevedeva una terapia sequenziale con due farmaci dall'azione opposta, il primo (romosozumab) bloccante la sclerostina e la sua azione inibitoria sull'osteoformazione e il secondo (denosumab) in grado di ridurre l'osteoclastogenesi e, di conseguenza, il riassorbimento osseo. I risultati ottenuti possono essere interpretati in maniera duplice: positivamente, oppure al di sotto delle aspettative.



Da un lato, l'incremento della BMD lombare, ottenuto in un solo anno di terapia con romosozumab (+ 13%), unitamente alla significativa riduzione delle fratture vertebrali (- 73%) è senza dubbio un ottimo risultato; invece, l'assenza di un effetto significativo sull'incidenza delle fratture non-vertebrali rappresenta un dato inatteso e deludente, soprattutto perché l'ordine di grandezza di questa riduzione è sovrapponibile a quello, significativo, ottenuto con altri farmaci (6). Secondo gli autori, esistono almeno tre possibili interpretazioni di questo fatto:

- un solo anno di terapia con romosozumab è un tempo troppo breve per ottenere un risultato significativo;
- il rischio di frattura della popolazione arruolata da Cosman et al potrebbe essere inferiore a quello delle coorti degli altri studi;
- potrebbero esserci importanti variazioni geografiche.

In conclusione Rosen e Ingelfinger (5), con maggiore cautela rispetto a Cosman et al (4), sottolineano che le **terapie sequenziali per l'osteoporosi** rappresentano una realtà importante del futuro, ma che, allo stato attuale, **sono necessari ulteriori studi** per approfondire tutti gli aspetti di questa nuova tipologia di trattamento. Resta inteso che la sfida maggiore in questo campo è rappresentata dalla creazione di protocolli che permettano il trattamento "a lungo termine" dell'osteoporosi, garantendo efficacia e sicurezza d'impiego.

Bibliografia

1. Vescini F, Grimaldi F. Romosozumab nelle donne in menopausa con bassa densità ossea. AME Breaking News [2/2014](#).
2. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single dose, placebo controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res [2011, 26: 19-26](#).
3. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med [2014, 370: 412-20](#).
4. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med [2016, 375: 1532-43](#).
5. Rosen CJ, Ingelfinger JR. Building better bones with biologics - A new approach to osteoporosis? N Engl J Med [2016, 375: 1583-4](#).
6. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med [2016, 374: 254-62](#).