

## ROMOSUZUMAB *vs* ALENDRONATO NELLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE IN DONNE CON OSTEOPOROSI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

**Romozumab (RMZ)** è un **anticorpo monoclonale diretto contro la sclerostina**, glicoproteina che regola negativamente la formazione ossea, inibendo la proliferazione e l'attività osteoblastica. Negli studi di fase 1 e 2, RMZ ha dimostrato un duplice effetto anti-osteoporotico (1,2):

- aumenta la formazione ossea;
- inibisce il riassorbimento osseo.

L'alendronato (ALN) è un anti-riassorbitivo appartenente alla categoria dei bisfosfonati, comunemente usato come anti-osteoporotico di prima linea, con dimostrata efficacia nella riduzione del rischio fratturativo nell'osteoporosi post-menopausale (3).

Recentemente è stato pubblicato uno **studio di fase 3** (4), multicentrico, che ha messo a confronto l'efficacia di RMZ e ALN. Nello studio sono state arruolate **4093 donne**, di età compresa tra 55 e 90 anni, **randomizzate in doppio cieco** per 12 mesi, in rapporto 1:1, a ricevere RMZ (210 mg sc, mensile) o ALN (70 mg per os, settimanale). La randomizzazione è stata anche stratificata per età (< 75 anni vs > 75 anni). La tabella riassume i criteri di inclusione e di esclusione (5). Dopo un periodo di 12 mesi tutte le pazienti passavano al trattamento con ALN fino alla fine dello studio.

<b>Criteri di inclusione</b>	<p>Donne in fase menopausale Età 55-90 anni Una delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score <math>\leq</math> -2.5 al femore (collo o totale), più fratture vertebrali (almeno una moderata o severa, oppure almeno due lievi)</li> <li>• T-score <math>\leq</math> -2.0 al femore (collo o totale), più fratture (almeno due vertebrali moderate/severe oppure una del femore prossimale, verificatasi 3-24 mesi prima della randomizzazione)</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	<p>Incapacità ad assumere ALN per os Controindicazioni all'assunzione di ALN (compresa eGFR &lt; 35 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) Malattia metabolica dell'osso oppure patologie che influenzano il metabolismo osseo Osteonecrosi della mandibola Livelli di 25OH-vitamina D &lt; 20 ng/mL Ipocalcemia o ipercalcemia Terapie interferenti con il metabolismo osseo</p>

### End-point primari:

- incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali a 24 mesi;
- incidenza cumulativa di fratture cliniche (non vertebrali e vertebrali sintomatiche).

### End-point secondari:

- valutazione della densità minerale ossea (BMD) in sede lombare e femorale (totale e collo) a 12 e a 24 mesi;
- incidenza di fratture non vertebrali a 24 mesi;
- altri tipi di fratture (come quella del collo femorale).

L'analisi preliminare è stata eseguita quando le fratture cliniche erano state confermate in almeno 330 pazienti e tutte avevano completato la visita al mese 24.

### Risultati

Al termine del periodo di 24 mesi, il gruppo RMZ/ALN presentava un'incidenza di **fratture vertebrali** del 6.2%, mentre nel gruppo ALN/ALN l'incidenza era pari all'11.9% (**rischio relativo [RR] ridotto del 48%** nel primo gruppo rispetto al secondo). Per quanto riguarda le **fratture cliniche**, il gruppo RMZ/ALN presentava un **RR inferiore del 27%** rispetto al gruppo ALN/ALN.



Fra gli *end-point* secondari, il **RR di fratture non-vertebrali** era **più basso del 19%** e quello di **fratture del collo femorale del 38%** in RMZ/ALN vs ALN/ALN.

La **BMD** è aumentata maggiormente in tutti i siti esaminati nelle pazienti RMZ/ALN rispetto a quelle ALN/ALN (lombare +15.2 vs +7.1%; collo femorale +5.9 vs +2.2%; femore totale +7.1 vs +3.4%). Questo aumento in termini di BMD è stato mantenuto al mese 36, anche dopo il passaggio al trattamento con ALN. In un sottogruppo delle pazienti trattate con RMZ, è stato osservato che l'incremento della BMD iniziava già a sei mesi dall'avvio del trattamento con RMZ (lombare +11.0 vs +3.8%; collo femorale +3.9 vs +1.2%; femore totale +4.3 vs +2.3%).

In termini di **marcatori** del rimodellamento osseo, a 12 mesi RMZ ha aumentato in maniera statisticamente significativa i livelli di P1NP (marcatore di formazione), riducendo contemporaneamente quelli di  $\beta$ -CTX (marcatore di riassorbimento). Dopo il passaggio ad ALN, il gruppo RMZ ha ridotto entro un mese tutti i marcatori di rimodellamento (analogamente alle pazienti trattate solo con ALN), mantenendoli ridotti rispetto al basale anche a 36 mesi dall'inizio dello studio.

Nel gruppo RMZ è stato registrato un numero di **eventi avversi** cardio-vascolari (CV) maggiore rispetto al gruppo ALN (2.5% vs 1.9%). Durante i primi 12 mesi di studio non si sono verificate né fratture atipiche, né osteonecrosi della mandibola. Successivamente, si sono verificate due fratture atipiche (una per ogni gruppo di studio, < 0.1%) e 6 osteonecrosi della mandibola (0.1% nel gruppo RMZ/ALN e 0.2% nel gruppo ALN/ALN).

### Conclusioni

Il gruppo **RMZ/ALN** ha presentato una **maggiore efficacia anti-fratturativa rispetto** al gruppo **ALN/ALN**. RMZ permette un rapido e significativo aumento della BMD, con il suo mantenimento dopo il passaggio al trattamento con ALN. Questi dati daranno spunto per riflettere in merito al trattamento di prima linea con ALN in pazienti con frattura/e da fragilità alla diagnosi. Sono necessari ulteriori studi, soprattutto per indagare meglio il profilo di sicurezza di RMZ e la maggior incidenza di eventi CV verificatisi nel gruppo in trattamento con RMZ. Tuttavia, la randomizzazione in questo studio non ha tenuto conto di eventuali potenziali fattori di rischio CV.

### Bibliografia

1. 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](#).
2. 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](#).
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* [1996, 348: 1535-41](#).
4. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* [2017, 377: 1417-27](#).
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* [2016, 375: 1532-43](#).
6. Vescini F, Grimaldi F. Romosozumab nelle donne in menopausa con bassa densità ossea. *AME Breaking News* [2/2014](#).