

## PROSPETTIVE FUTURE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI: DENOSUMAB

### INTRODUZIONE

Denosumab (AMG 162) è un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B)-ligando (RANK-L), un mediatore dell'osteoclastogenesi e della sopravvivenza dell'osteoclasto. In seguito al legame con il RANK-L, denosumab previene l'interazione del RANK-L con il proprio recettore RANK, riducendo così la formazione, l'attività e la sopravvivenza degli osteoclasti con conseguente riduzione del riassorbimento osseo (1). Vengono di seguito riportati i trials registrati che hanno validato l'efficacia del Denosumab nel trattamento dell'osteoporosi.

### EFFICACIA CLINICA: STUDI DI FASE 3 (tabella 1)

#### *DEFEND (DENosumab FortifiEs boNe Density)*

Studio randomizzato, in doppio cieco, finalizzato a valutare l'efficacia di denosumab vs. placebo sull'incremento della massa ossea e sulla diminuzione dei marcatori di turnover osseo in donne con osteopenia. Le pazienti (332 donne in post-menopausa con un'età media di 59.5 anni) sono state randomizzate a ricevere denosumab 60 mg o placebo s.c. ogni 6 mesi per due anni. Denosumab ha significativamente incrementato la BMD a livello della colonna lombare ( $P < 0.0001$ ) e ha anche prodotto significativi incrementi della BMD a livello del femore e del terzo distale del radio. Denosumab ha inoltre prodotto una significativa soppressione dei livelli del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (2).

#### *DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate)*

Studio clinico di non inferiorità verso alendronato, internazionale, multicentrico, randomizzato in doppio cieco. In 1189 donne in post-menopausa con un T-score  $\leq -2.0$  a livello della colonna lombare o del femore totale è stato somministrato denosumab 60 mg 1 fl s.c. ogni 6 mesi e placebo settimanale per via orale ( $n = 594$ ) o alendronato 70 mg settimanali per via orale e iniezioni s.c. di placebo ogni 6 mesi ( $n = 595$ ). L'endpoint principale è stato quello di verificare le variazioni a 12 mesi rispetto al basale della BMD a livello del femore totale nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con alendronato. L'età media di arruolamento nello studio era di 64 anni, con un T-score medio di  $-2.6$  a livello della colonna lombare. Il drop-out dallo studio è stato molto basso, in quanto il 94% dei soggetti ha completato lo studio. Si è rilevato un significativo incremento densitometrico a livello femorale nei pazienti in terapia con denosumab rispetto a quello rilevato nei pazienti in terapia con alendronato (denosumab 3.5% vs. alendronato 2.6%,  $P < 0.0001$ ). Anche a livello degli altri siti scheletrici si è rilevato un significativo guadagno densitometrico nel gruppo denosumab ( $P < 0.0002$  per tutti i siti). I marcatori biochimici di riassorbimento e neoformazione ossea hanno presentato anch'essi una significativa riduzione nel gruppo denosumab rispetto al gruppo alendronato (3).

#### *STAND (Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab)*

Studio clinico di non inferiorità rispetto ad alendronato, internazionale, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, della durata di 1 anno, effettuato in 504 donne in post-menopausa di età media di 68 anni. I valori densitometrici delle pazienti variavano tra

-2.0 e -4.0 a livello della colonna lombare e del femore totale. Le donne erano state precedentemente trattate con alendronato per almeno 6 mesi. Successivamente, le pazienti sono state suddivise in due bracci di trattamento, uno che ha proseguito la terapia con alendronato 70 mg alla settimana e l'altro che è stato trattato con denosumab 60 mg 1 fl s.c. ogni 6 mesi. L'endpoint primario era la variazione della BMD a livello del femore totale a 12 mesi nei 2 gruppi di trattamento. Si è potuto osservare un significativo incremento densitometrico nelle pazienti del gruppo denosumab rispetto a quelle del gruppo alendronato a livello del femore totale, della colonna lombare e del terzo distale del radio. Questo studio ha evidenziato che le pazienti che avevano assunto alendronato e che erano state successivamente trattate con denosumab hanno presentato un più rilevante incremento densitometrico rispetto a coloro che hanno assunto costantemente solo alendronato per tutto lo studio (4).

*FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)* Studio clinico della durata di tre anni, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo, che ha visto l'utilizzo di denosumab 60 mg o placebo ogni 6 mesi. L'endpoint principale era il riscontro di nuove fratture vertebrali al termine dei 36 mesi dello studio. Gli endpoint secondari erano il riscontro di fratture femorali e di fratture non vertebrali. L'età media dei soggetti era di 72.3 anni con un T-score basale a livello della colonna lombare o del femore che variava tra -2.5 e -4.0. Sono state valutate 7808 donne. Circa il 20% delle pazienti aveva avuto almeno una frattura vertebrale all'ingresso nello studio. Tutte le pazienti hanno assunto nell'intero corso dello studio 1 g/die di calcio e 400-800 UI/die di vitamina D. Anche qui il drop-out è stato decisamente basso, con l'83% dei soggetti che ha completato lo studio (denosumab n = 3272, placebo n = 3206). L'assunzione di denosumab ha comportato una significativa riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali, pari al 68% rispetto al gruppo placebo (2.3% denosumab vs 7.2% placebo,  $P < 0.0001$ ), una riduzione del 40% nel rischio di frattura di femore (0.7% denosumab vs 1.2% placebo,  $P = 0.036$ ) e una riduzione del 20% nel rischio di fratture non vertebrali (6.5% denosumab vs 8.0% placebo,  $P = 0.011$ ) (5).

### **METANALISI**

L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di verificare gli effetti di denosumab, alla dose di 60 mg somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi, sui marcatori ossei e sulla BMD in donne affette da malattie osteometaboliche. Altro obiettivo è stato quello di verificare gli effetti di denosumab sul rischio di frattura ed i suoi profili di sicurezza e di tollerabilità. Gli autori concludono che Denosumab, a fronte di un miglioramento di endpoint secondari (massa ossea e marcatori di riassorbimento osseo), non è stato associato ad una significativa riduzione nel rischio di fratture e hanno rilevato un incrementato rischio di reazioni avverse ( $p = 0.03$ ). Il limite di questo studio, tuttavia, è stato quello di non aver incluso nella sua analisi lo studio FREEDOM, che, come sopra riportato, ha validato l'efficacia anti-fratturativa di denosumab. I diversi profili di sicurezza e tollerabilità rilevati in questa metanalisi potrebbero invece essere imputati al fatto che il presente studio ha analizzato lavori che hanno previsto l'utilizzo di denosumab in pazienti affetti anche da altre patologie (di tipo neoplastico) e quindi non omogenei per quanto concerne il rispettivo profilo di rischio (6).

### **PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITÀ**

Uno studio di fase 1 che ha valutato l'utilizzo di denosumab in donne sane in età postmenopausale non ha riportato eventi avversi. Si è rilevato un lieve decremento transi-

torio dei valori di calcemia ed un corrispondente incremento dei livelli di PTH. Il rischio relativo di infezioni è stato lo stesso nel gruppo denosumab e placebo (7). Due soggetti trattati con denosumab (1.0 and 3.0 mg/kg) hanno avuto reazioni nel sito di iniezione. Non si sono rilevate alterazioni nella conta dei globuli bianchi o delle cellule T, B o natural killer.

Uno studio di fase 2 della durata di 4 anni ha riportato una simile incidenza di effetti collaterali nei gruppi placebo, alendronato e denosumab. In particolare, l'incidenza di neoplasie maligne e di infezioni è risultata simile in tutti e tre i gruppi di trattamento. Infezioni con necessità di ospedalizzazione sono state osservate nel 3.2% delle pazienti trattate con denosumab e in nessuna paziente trattata con alendronato o placebo. Nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-denosumab (8).

Nello studio DEFEND l'incidenza complessiva di eventi avversi nei due gruppi, denosumab e placebo, è stata sovrapponibile, anche se nel gruppo denosumab è stato rilevato un incremento (non statisticamente significativo) dell'incidenza di ospedalizzazione dovuta ad infezioni (4).

Nello studio FREEDOM, non si sono rilevate significative differenze nell'incidenza complessiva di eventi avversi o di eventi avversi gravi tra il gruppo di pazienti trattate con denosumab e quelle trattate con placebo. Non ci sono stati casi di osteonecrosi dell'osso mandibolare. Differenze significative si sono invece rilevate nell'incidenza di celluliti e di erisipela: 0.3% nel gruppo denosumab rispetto a < 0.1% nel gruppo placebo; P = 0.002 (5).

## CONCLUSIONI

Denosumab è un inibitore altamente sensibile e specifico dell'osteoclastogenesi per le sue capacità di inibire in maniera irreversibile RANK-L, mediatore dell'osteoclastogenesi e della sopravvivenza dell'osteoclasta.

**Denosumab incrementa la BMD** in donne post-menopausali con bassa BMD.

**In confronto ad alendronato, denosumab è associato ad un maggior incremento della BMD** ed in donne precedentemente trattate con alendronato che poi sono passate all'utilizzo di denosumab si è rilevato un incremento nella BMD maggiore di quello rilevato nelle donne che hanno continuato ad utilizzare alendronato.

Gli studi di fase 1, 2, e 3 hanno rilevato un maggiore effetto anti-riassorbitivo rispetto alle molecole di comune utilizzo nel trattamento dell'osteoporosi, come testimoniato dalla più significativa elevazione dei valori densitometrici rilevati sia in sede lombare che femorale. Questo potrebbe essere ascrivibile al diverso e verosimilmente più efficace meccanismo d'azione della molecola, con un blocco più completo dell'osteoclastogenesi. In donne affette da osteoporosi post-menopausale, **denosumab è stato in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, femorali e non vertebrali**. È importante segnalare come l'effetto sulle fratture femorali sia stato raggiunto sulla popolazione posta in trattamento con denosumab che non presentava al basale dati densitometrici particolarmente ridotti o alterazioni morfometriche più gravi. Ciò va segnalato, in quanto questo dato è più significativo nei confronti di quanto rilevato in corso di trattamento con altri farmaci anti-riassorbitivi, dove spesso la significatività è stata dedotta solo da analisi di tipo post-hoc.

Denosumab è risultato **ben tollerato** con eventi avversi ed eventi avversi seri che non sembrerebbero differenti da quelli rilevabili nel gruppo placebo. Tuttavia sarebbe utile in futuro avere dati più chiari circa l'incidenza di infezioni cutanee e l'incidenza di ospedalizzazione da eventi avversi nei pazienti in terapia con denosumab. Se in effetti l'incidenza di ospedalizzazione per eventi avversi risultasse pari a quella rilevata in uno studio di fase 2 e poi anche nello studio DEFEND, peraltro poi non riscontrata nello

studio FREEDOM, questo dato andrebbe considerato anche ai fini della valutazione dei costi, anche indiretti, correlati all'utilizzo di tale molecola.

In conclusione, questo anticorpo monoclonale sembra essere un nuovo promettente agente per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale: se le evidenze cliniche, che supportano il suo utilizzo, verranno anche sostenute da ulteriori dati inerenti una reale bassa incidenza di effetti collaterali, questa nuova molecola dovrebbe essere inserita come farmaco di primo livello nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale.

**Tabella 1**  
**Trial clinici con denosumab in donne con osteoporosi postmenopausale (OPM) o ridotta BMD**

Studio	Descrizione	Endpoint primario	Numero di soggetti	Efficacia	Safety
<b>DEFEND</b>	Prevenzione OPM (denosumab vs placebo)	BMD lombare a 24 mesi	332	Denosumab aumenta BMD	Simili effetti avversi, eccetto aumento di infezioni nel gruppo denosumab
<b>DECIDE</b>	Studio testa a testa denosumab vs alendronato	BMD femorale a 12 mesi	1189	Incremento della BMD nel gruppo denosumab	Eventi avversi ed eventi avversi gravi simili
<b>STAND</b>	Switch da alendronato a denosumab	BMD femorale a 12 mesi	504	Incremento della BMD dopo switch a denosumab	Eventi avversi ed eventi avversi gravi simili
<b>FREEDOM</b>	Trattamento OPM (denosumab vs. placebo)	Nuove fratture vertebrali a 36 mesi	7.868	Denosumab riduce il rischio di fratture vertebrali	Effetti collaterali simili, eccetto aumentata incidenza nel gruppo denosumab di celluliti ed erisipela

**Tabella 2**  
**Quadro riassuntivo delle caratteristiche del farmaco**

<b>Nome del Farmaco</b>	Denosumab
<b>Modalità di somministrazione</b>	Sottocutanea ogni 6 mesi
<b>Indicazione proposta nel management dell'osteoporosi postmenopausale</b>	Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale
<b>Struttura chimica</b>	Anticorpo monoclonale umano, istotipo IG2
<b>Fase</b>	Studi di fase 3 completati
<b>Trial di riferimento</b> (vedi bibliografia)	2, 5. Studi di confronto: 3, 4

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al for the AMG 162 Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008, 43: 222-9.
- 2) Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 2149-57.
- 3) Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 153-61.
- 4) Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010, 25: 72-81.
- 5) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361: 756-65.
- 6) Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of Denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2009, 41: 721-9.
- 7) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004, 19: 1059-66.
- 8) Miller P, Bolognese M, Lewiecki E, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 6 year results of a phase 2 clinical trial. Abstract A09001486 ASBMR 2009.