

Résultats d'un traitement par romosozumab dans la pratique clinique.

A l'occasion du symposium satellite organisé le 18 janvier dernier par UCB lors du Congrès du Belgian Bone Club 2025 (qui marquait par ailleurs ses 40 ans d'existence), le Professeur Serge Ferrari (HUG, Suisse), expert de renommée internationale, a partagé avec nous les dernières données et sa vision quant à l'utilisation du romosozumab (Evenity®) dans la vie réelle.



Professeur S. Ferrari, Hôpital Universitaire de Genève, Suisse

Pour rappel, le romosozumab (Evenity®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sclérostine, activant de ce fait la formation osseuse et inhibant la résorption.

Ce traitement ostéo-anabolique innovant, approuvé par l'EMA depuis fin 2019, est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées à haut risque de fracture. Il est administré par 2 injections sous-cutanées une fois par mois pendant 12 mois.

Une fois le traitement par romosozumab terminé, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu¹.

Le Swiss Romo Registry (SRR)

Durant 3 ans, un registre de suivi des traitements par Evenity®² dans 5 centres hospitaliers en Suisse a été mis en place : chez quels patients a-t-il été utilisé ? Dans quels cas ? Quels résultats après 1 an de traitement ? Par quel traitement est-il relayé ?

Le Professeur Ferrari nous a rappelé que d'après les conditions de remboursement suisses, les patientes éligibles sont les femmes ménopausées qui ont présenté une fracture majeure ostéoporotique (MOF) récente (dans les 2 ans) en association avec

un T-score ≤ -3.5 , ou avec un antécédent d'au-moins 2 MOFs, ou encore avec un score FRAX de risque de fracture à 10 ans d'au-moins 20% supérieur au seuil d'intervention usuel selon l'âge du patient.³ (Retrouvez les critères de remboursement pour la Belgique en bas de texte*)

Les caractéristiques des patients suivis montrent que 77.2% présentaient un antécédent récent de fracture ostéoporotique majeure (MOF), dont 36% avaient une DMO < -3.5 T-score et 68.8% un historique de fractures multiples. Près de la moitié avait un score de FRAX élevé, les situant dans la classe de risque très élevé de fracture.

D'autre part, l'analyse du type de fracture révèle que la grande majorité (69%) de ces fractures de fragilité était des fractures vertébrales. « Rappelons à ce sujet combien il est important d'examiner la colonne vertébrale et de procéder à une évaluation morphométrique systématique, par exemple par VFA (Vertebral Fracture Assessment) à l'occasion d'une

ostéodensitométrie (DEXA) » insistait le Professeur Ferrari. « Il ressort de ce registre que parmi les patients traités avec le romosozumab, seulement 8 % des cas de fractures de fragilité étaient des fractures de la hanche, ce qui est décevant. En effet, le taux de refracture est élevé après une fracture de hanche et le risque de mortalité est important. Étant donné les bénéfices du romosozumab par rapport à l'alendronate dans l'étude ARCH⁴, qui a montré une réduction significative du risque de fractures cliniques et de la hanche, davantage de patientes ayant une fracture récente de la hanche devraient être traitées avec le romosozumab. »

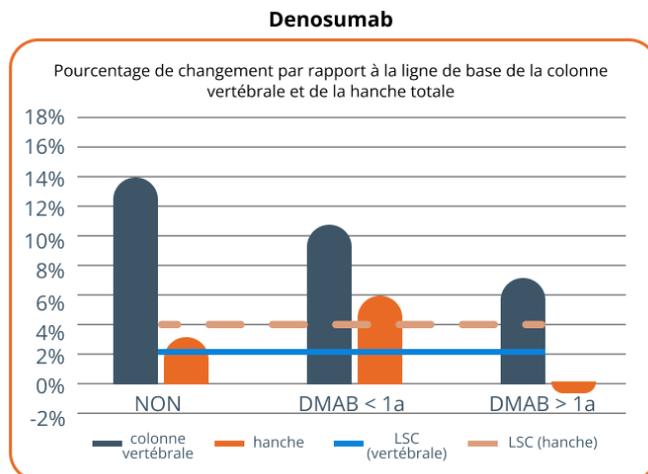
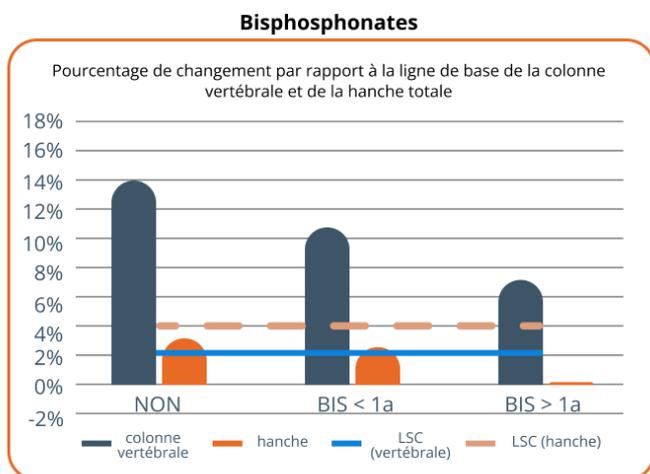
« Le choix du traitement par romosozumab devrait tenir compte, non seulement du risque fracturaire, mais aussi de l'état général de la patiente. Car il convient de mieux identifier celles qui vont survivre et vont pouvoir bénéficier de ce traitement efficace au lieu de les traiter toutes avec un bisphosphonate par habitude ou par facilité »

insistait le Professeur Ferrari.

Après un an de traitement par Evenity® dans la vie réelle, le gain de DMO observé atteint en moyenne 14.7% au niveau de la colonne lombaire et entre 3 et 4% au niveau de la hanche. Et ces améliorations sont plus importantes lorsque le romosozumab est initié en première ligne. « Ces observations d'atténuation de l'effet du romosozumab par le traitement antérieur (en particulier le dénosumab) sont en ligne avec les résultats obtenus dans une étude japonaise (voir graphique ci-dessous). Le recours au

romosozumab le plus rapidement possible en première ligne est donc recommandé chez tous les patients qui rencontrent les critères de prescription. Néanmoins, tous les patients traités par Evenity® dans le registre suisse y ont gagné. Il faudrait donc bien envisager le bénéfice d'un switch du traitement vers le romosozumab chez toute patiente à très haut risque de fracture. » indiquait le Professeur Ferrari avant d'évoquer les données comparatives récentes disponibles à ce sujet.

Les changements en pourcentage de la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche avec le romosozumab après les bisphosphonates et le dénosumab



Au total, 259 patients atteints d'ostéoporose ont reçu des injections sous-cutanées de romosozumab (210 mg) toutes les 4 semaines en 2019 et 2020. Cette étude a été conçue comme une comparaison pré-post. Les critères d'évaluation étaient les changements en pourcentage de la densité minérale osseuse (DMO) après 12 mois de traitement par romosozumab.

Adapté de Tominaga, Osteop Int 2021

Que nous apprennent les études 'real life' récentes?

Une étude coréenne a analysé la question de la transition d'un traitement par dénosumab vers le romosozumab en cas de réponse insuffisante sur la DMO. Les données de femmes ménopausées ayant commencé un traitement par dénosumab entre 2017 et 2020 ont été étudiées de manière à comparer celles qui sont passées du dénosumab au romosozumab pour 12 mois (groupe DR, n=86) et celles qui ont continué avec le dénosumab (groupe DD, n=86). Le gain moyen de DMO sous dénosumab dans les groupes DR et DD avant la transition était de +4,7% et +4,8% au niveau vertébral et de +2,2% et +1,9 % au niveau de la hanche.

Après la transition, le groupe DR a montré un gain de DMO au niveau lombaire plus important par rapport au groupe DD (+6,8 % contre +3,3 %, P<0,001) sur les 12 mois suivants. Cependant, cette amélioration n'a pas été observée au niveau de la hanche. Suite au passage au romosozumab, le P1NP (marqueur de formation osseuse) augmente mais les CTX (marqueur de résorption osseuse) augmentent également, ce qui est inhabituel pour le romosozumab et est révélateur d'une lutte contre l'effet rebond induit par l'arrêt du dénosumab.

Le passage au romosozumab après le dénosumab s'avère donc intéressant, mais pourquoi ne pas cumuler dénosumab et romosozumab durant un an ? Une étude observationnelle de Adami et al.⁷ confirme les bénéfices du traitement par romosozumab chez

les patientes ménopausées naïves de traitement, ainsi que du rajout du romosozumab au dénosumab au niveau vertébral, mais pas au niveau de la hanche. Plus d'études sont encore nécessaires pour avoir la confirmation des résultats obtenus avec une combinaison des deux médicaments.

En ce qui concerne la comparaison entre traitements ostéo-anaboliques, une étude observationnelle danoise a montré une augmentation de la DMO à 12 mois plus importante avec le romosozumab qu'avec le tériparatide (P < .001) avec au niveau fémoral 4.8% vs 0.2%, au niveau de la hanche 5.7% vs 0.3%, et au niveau vertébral 13.7% vs 9.3%. Cela confirme les résultats de l'étude STRUCTURE chez des femmes ménopausées ayant précédemment pris des bisphosphonates, qui a démontré un gain significatif de DMO à la fois au niveau de la hanche et des lombaires avec romosozumab, comparé au tériparatide. En ce qui concerne la sécurité, on note davantage de réactions au site d'injection avec le romosozumab, mais un taux d'arrêts de traitement et un nombre d'événements cardiovasculaires nettement moindres avec le romosozumab qu'avec le tériparatide.⁸ Une autre large étude de suivi en vie réelle montre également moins d'événements cardiovasculaires avec le romosozumab qu'avec un analogue de la PTH.

En conclusion

« Les données issues de la vie réelle confirment les larges gains de DMO obtenus dans les Randomized controlled trials avec le romosozumab (Evenity®), en particulier en première ligne. En cas de traitement antérieur (surtout par dénosumab à long terme), on observe une atténuation de l'effet du romosozumab (modeste au niveau de la colonne, plus prononcée au niveau de la hanche). Le gain de DMO avec Evenity® est meilleur que celui du tériparatide, en particulier au niveau de la hanche et, en pratique clinique, le romosozumab n'entraîne pas plus d'accidents cardiovasculaires que le tériparatide.

Le choix du romosozumab est amplement justifié, idéalement directement après une fracture ou en relais d'un traitement antérieur chez les patientes qui souffrent d'une fracture ostéoporotique majeure récente.

Enfin, dans le but d'améliorer la prévention d'une nouvelle fracture, il conviendrait de parfaire l'identification des patientes avec une fracture de hanche qui pourraient bénéficier d'un traitement efficace par Evenity®. » concluait le Professeur Ferrari.

*(*En Belgique, Evenity® est remboursé chez les femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère avec une fracture MOF récente et un t-score <-2.5 OU une fracture MOF récente et un antécédent de fracture vertébrale. Ces critères de remboursement sont en concordance avec les guidelines du Belgian Bone Club.¹²)*

Références :

1. SmPC Evenity – last consult jan 2025
2. M. Hars, S Ferrari. Data ahead of publication with permission of Prof Ferrari
3. Swiss Society of Medical Examiners. (n.d.). EVENITY® (Romosozumab). Retrieved January 28, 2025, from <https://www.medecins-conseils.ch/links/covercommitment/evenity/>
4. ARCH study: Saag KG et al., N Engl J Med 2017;377:1417-27
5. Tominaga A. et al., Osteoporos Int. 2021;32(10):1999-2009.
6. Hong N. et al., JBMR 2025; 40(2):184-192
7. Adami G. et al., JBMR Plus 2024;8(4), ziae016
8. Hartz M.C. et al., JCEM 2024;dgae484
9. Langdahl B. et al., Lancet 2017;390:1585-94
10. Stokar J and Szalat A., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2024; 00 :1-7
11. Conditions de remboursement Evenity sur www.inami.fgov.be – last consult jan 2025
12. Belgian Bone Club guidelines, Sanchez-Rodriguez et al. Maturitas 2020;139: 69-89

After a recent fragility fracture,

BUILD BONE RAPIDLY WITH EVENITY® FIRST

to help prevent new fractures¹⁻⁴

The reimbursement criteria of Evenity in Belgium are in line with the guidelines of the Belgian Bone Club⁵



Artist rendering of bone imagery for illustrative purposes only.

EVENITY® is indicated in treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture.

The most common adverse reactions are nasopharyngitis and arthralgia.¹

EVENITY® is contraindicated in patients with hypersensitivity, hypocalcaemia, and history of myocardial infarction or stroke.¹

EVENITY® (ROMOSUZUMAB)

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT EVENITY 105 mg solution for injection in pre-filled pen EVENITY 105 mg solution for injection in pre-filled syringe. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** EVENITY 105 mg solution for injection in pre-filled pen: Each pre-filled pen contains 105 mg of romosozumab in 1.17 ml of solution (90 mg/ml). EVENITY 105 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 105 mg of romosozumab in 1.17 ml of solution (90 mg/ml). Romosozumab is a humanized IgG2 monoclonal antibody produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Excipients with known effect: Each pre-filled pen and pre-filled syringe contains 0.07 mg polysorbate 20. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM** Solution for injection (injection). Clear to opalescent, colorless to light yellow solution. **THERAPEUTIC INDICATIONS** EVENITY is indicated in treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the management of osteoporosis. **Posology:** The recommended dose is 210 mg romosozumab (administered as two subcutaneous injections of 105 mg each) once monthly for 12 months. Patients should be adequately supplemented with calcium and vitamin D before and during treatment. Patients treated with EVENITY should be given the package leaflet and the patient alert card. Following completion of romosozumab therapy, transition to antiresorptive therapy is recommended in order to extend the benefit achieved with romosozumab beyond 12 months. **Missed doses:** If the romosozumab dose is missed, administer as soon as it can be feasible. Thereafter, the next romosozumab dose should not be given earlier than one month after the last dose. **Special populations:** **Elderly:** No dose adjustment is necessary in elderly patients. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with renal impairment. Serum calcium should be monitored in patients with severe renal impairment or receiving dialysis. **Hepatic impairment:** No clinical trials have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment. **Paediatric population:** The safety and efficacy of romosozumab in paediatric patients (age <18 years) have not yet been established. No data are available. **Method of administration:** **Subcutaneous use:** To administer the 210 mg dose, 2 subcutaneous injections of romosozumab should be given into the abdomen, thigh, or upper arm. The second injection should be given immediately after the first one but at a different injection site. Administration should be performed by an individual who has been trained in injection techniques. For instructions on handling and disposal. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients. Hypocalcaemia. History of myocardial infarction or stroke. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Summary of the safety profile:** The most common adverse reactions were nasopharyngitis (13.6%) and arthralgia (12.4%). Hypersensitivity-related reactions occurred in 6.7% of patients treated with romosozumab. Hypocalcaemia was reported uncommonly (0.4% of patients treated with romosozumab). In randomised controlled studies, an increase in serious cardiovascular events (myocardial infarction and stroke) has been observed in romosozumab treated patients compared to controls (see section 4.4 and information below). **Tabulated list of adverse reactions:** The following convention has been used for the classification of the adverse reactions: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping and system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Infections and infestations:** Very common: Nasopharyngitis. Common: Sinusitis. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity, Rash, Dermatitis. Uncommon: Urticaria. Rare: Angioedema, Erythema multiforme. **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Hypocalcaemia. **Nervous system disorders:** Common: Headache. Uncommon: Stroke. **Eye disorders:** Uncommon: Cataract. **Cardiac disorders:** Uncommon:

Myocardial infarction. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia. Common: Neck pain, muscle spasms. **General disorders and administration site conditions:** Common: Injection site reactions. **Description of selected adverse reactions:** **Immunogenicity:** In postmenopausal women dosed with monthly romosozumab, the incidence of anti-romosozumab antibodies was 18.6% (1162 of 6244) for binding antibodies and 0.9% (58 of 6244) for neutralizing antibodies. The earliest onset of anti-romosozumab antibodies was 3 months after first dosing. The majority of antibody responses were transient. The presence of anti-romosozumab binding antibodies decreased romosozumab exposure by up to 25%. No impact on the efficacy of romosozumab was observed in the presence of antiromosozumab antibodies. Limited safety data show that the incidence of injection site reactions was numerically higher in female patients with neutralizing antibodies. **Myocardial infarction, stroke and mortality:** In the active-controlled trial of romosozumab for the treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women during the 12-month double-blind romosozumab treatment phase, 16 women (0.8%) had myocardial infarction in the romosozumab arm versus 5 women (0.2%) in the alendronate arm and 13 women (0.6%) had stroke in the romosozumab arm versus 7 women (0.3%) in the alendronate arm. These events occurred in patients with and without a history of myocardial infarction or stroke. Cardiovascular death occurred in 17 women (0.8%) in the romosozumab group and 12 (0.6%) women in the alendronate group. The number of women with major adverse cardiac events (MACE = positively adjudicated cardiovascular death, myocardial infarction or stroke) was 41 (2.0%) in the romosozumab group and 22 (1.1%) in the alendronate group, yielding a hazard ratio of 1.87 (95% confidence interval [1.11, 3.14]) for romosozumab compared to alendronate. All-cause death occurred in 30 women (1.5%) in the romosozumab group and 22 (1.1%) women in the alendronate group. In the placebo-controlled trial of romosozumab for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women (including women with severe and less severe osteoporosis) during the 12-month double-blind romosozumab treatment phase, there was no difference in positively adjudicated MACE: 30 (0.8%) occurred in the romosozumab group and 29 (0.8%) in the placebo group. All-cause death occurred in 29 women (0.8%) in the romosozumab group and 24 (0.7%) women in the placebo group. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **In Belgium:** Federal agency for medicines and health products – Drug Safety Division, Avenue Gallée 5/03, 1210 Brussels. Website: www.eenbijkwerkgemelding.be or www.notifierunefettindesirable.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **In Luxembourg:** Regional center for Drug Safety of Nancy or Health Direction – Pharmacy and Drug Division, website: www.quichet.lu/pharmacovigilance **MARKETING AUTHORIZATION HOLDER** UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche/Researchdreef 60, B-1070 Brussels, Belgium. **MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)** EU/1/19/1411/001, EU/1/19/1411/002, EU/1/19/1411/003, EU/1/19/1411/004. **LEGAL CLASSIFICATION** Subject to medical prescription. **DATE OF TEXT REVISION** 08/2024.

References: 1. Evenity SmPC, August 2024. 2. Saag KG, et al. N Engl J Med 2017;377:1417–1427. 3. Langdahl BL, et al. Lancet; 2017;390:1585–1594. 4. Cosman F, et al. Osteoporos Int (2022). <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06174-0>. 5. Belgian Bone Club guidelines, Sanchez-Rodriguez et al. Maturitas, 2020

BELU-RM-2500010. Date de préparation Février 2025