

Resultaten van een romosozumab behandeling in de dagelijkse praktijk

Op 18 januari vond editie 2025 van het congres van de Belgian Bone Club plaats, en werd meteen ook het 40-jarige bestaan van die vereniging gevierd. Dat vormde voor UCB de gelegenheid om een satellietsymposium te organiseren, waarop prof. Serge Ferrari (HUG, Zwitserland), een internationaal bekend expert, een stand van zaken gaf en zijn inzichten deelde over het gebruik van romosozumab (Evenity®) in de dagelijkse praktijk.



Professor S. Ferrari, Hôpital Universitaire de Genève, Zwitserland

Romosozumab (Evenity®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat ingrijpt op sclerostine en zo de botvorming activeert en de botresorptie remt.

Deze innoverende osteo-anabole behandeling is sinds eind 2019 goedgekeurd door de EMA voor de behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico. Ze wordt gedurende 12 maanden toegediend in de vorm van 2 subcutane injecties per maand.

Zodra de behandeling met romosozumab afgelopen is, wordt aanbevolen om over te schakelen op een anti-resorptieve behandeling om het verkregen voordeel te verlengen.¹

Het Swiss Romo Registry (SRR)

Professor Ferrari wees erop dat de behandeling in Zwitserland terugbetaald wordt voor postmenopauzale vrouwen die minder dan 2 jaar geleden een majeure osteoporotische fractuur (MOF) gehad hebben en een T-score hebben van $\leq -3,5$, of die in het verleden minstens 2 MOF's doorgemaakt hebben, of bij wie het fractuurrisico op 10 jaar volgens de FRAX-score minstens 20% hoger is dan de drempel waarop normaal ingegrepen wordt bij een patiënte van die leeftijd.³ (De terugbetalingscriteria voor België staan op het einde van deze tekst vermeld*)

Uit de kenmerken van de gevolgde patiënten bleek dat 77,2% kort daarvoor een MOF doorgemaakt had. Van die patiënten had 36% een T-score van $< -3,5$ voor de BMD en had 68,8% in het verleden meerdere fracturen gehad. Bijna de helft had een hoge FRAX-score, die op een zeer hoog fractuurrisico wees.

Uit de analyse van het type fracturen bleek dat in het merendeel van de gevallen (69%) de fragiliteitsfracturen wervelfracturen betroffen. “Vandaar dat het zo belangrijk is om de wervelkolom te onderzoeken en tijdens de osteodensitometrie (DEXA-scan) een systematisch morfometrisch onderzoek uit te voeren, bijvoorbeeld met een VFA (Vertebral Fracture Assessment)”, benadrukte prof. Ferrari.

“Uit dit register bleek dat van de patiënten behandeld met romosozumab, slechts in 8% van de gevallen de fragiliteitsfractuur een heupfractuur betrof, wat ontgoochend is. Nochtans is het herfractuurpercentage hoog na een heupfractuur en het sterfterisico aanzienlijk. Aangezien de ARCH-studie⁴ uitgewezen

heeft dat romosozumab tot betere resultaten leidt dan alendronaat, met een significante verlaging van het risico op klinische fracturen en heupfracturen, zouden meer patiënten met een recente heupfractuur met romosozumab behandeld moeten worden.”

“Bij de keuze van een behandeling met romosozumab moeten we niet alleen rekening houden met het fractuurrisico, maar ook met de algemene toestand van de patiënte. Het is immers belangrijk om de patiënten te selecteren die zullen overleven en die voordeel zullen halen bij deze efficiënte behandeling, in plaats van ze uit gewoonte of gemakzucht allemaal met een bisfosfonaat te behandelen”,

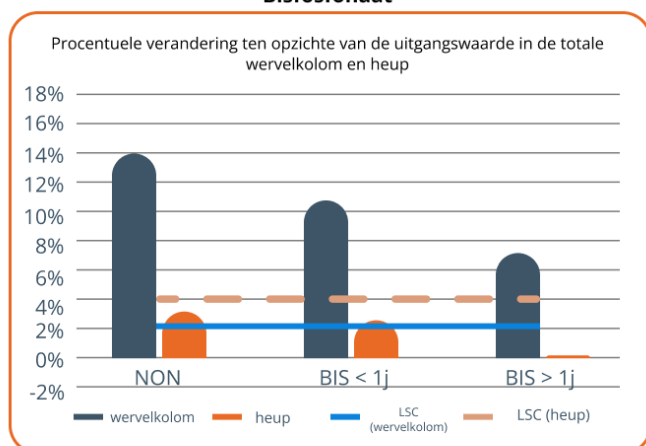
zei professor Ferrari nog.

Nadat patiënten uit de dagelijkse praktijk een jaar lang behandeld waren met Evenity®, bedroeg de gemiddelde stijging van de BMD 14,7% ter hoogte van de lumbale wervelkolom en tussen 3 en 4% ter hoogte van de heup. Bovendien stegen die waarden meer wanneer romosozumab als eerstelijnsbehandeling toegediend werd. “Het feit dat het effect van romosozumab minder groot is bij patiënten die al een behandeling gekregen hadden (en vooral als het om denosumab ging), strookt met de resultaten van een

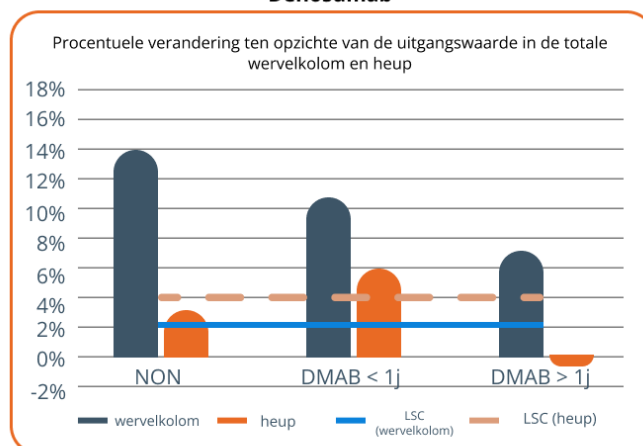
Japanse studie⁵ (zie onderstaande grafiek). Het verdient dus aanbeveling om bij alle patiënten die aan de voorschrijfcriteria voldoen zo snel mogelijk romosozumab voor te schrijven als eerstelijnsbehandeling. Toch hebben alle patiënten in het Zwitserse register die met Evenity® behandeld werden daar baat bij gehad. Bij elke patiënte met een erg hoog fractuurrisico, moeten we de voordelen van een overschakeling van de behandeling naar romosozumab in overweging nemen”, zei professor Ferrari voor hij de recente vergelijkende gegevens op dat domein besprak.

Procentuele BMD verandering van de wervelkolom en heup met romosozumab na de behandeling met bisfosfonaat en denosumab

Bisfosfonaat



Denosumab



In totaal ontvingen 259 osteoporosepatiënten in 2019 en 2020 elke 4 weken subcutane injecties met romosozumab (210 mg). Deze studie was opgezet als een pre-post vergelijking. De eindpunten waren de procentuele veranderingen van de botmineraaldichtheid (BMD) na 12 maanden behandeling met romosozumab. Aangepast van Tominaga, Osteopor Int 2021

Wat leren de recente 'real life' studies ons?

In een Koreaanse studie⁶ werd de overschakeling van denosumab naar romosozumab onderzocht bij patiënten van wie de BMD onvoldoende verbeterde. De onderzoekers gebruikten gegevens van postmenopauzale vrouwen die tussen 2017 en 2020 een behandeling met denosumab gestart waren, en vergeleken de resultaten van de vrouwen die van denosumab overgeschakeld waren naar romosozumab gedurende 12 maanden (DR-groep, n=86) met die van de vrouwen die verder denosumab gekregen hadden (DD-groep, n=86). Voor de overschakeling bedroeg de gemiddelde verbetering van de BMD met denosumab in de DR- en in de DD-groep respectievelijk +4,7% en +4,8% ter hoogte van de wervels en +2,2% en +1,9% ter hoogte van de heup.

Na de overschakeling verbeterde de BMD in de lumbale wervelkolom in de loop van de volgende 12 maanden meer in de DR-groep dan in de DD-groep (+6,8% versus +3,3%, $P < 0,001$). Ter hoogte van de heup werd die verbetering echter niet waargenomen.

Na overschakeling op romosozumab stijgt niet alleen de P1NP (een marker voor botvorming), maar ook de CTX (een marker voor botresorptie). Dit is ongebruikelijk voor romosozumab en duidt op een strijd tegen het reboundeffect geïnduceerd door het stoppen met denosumab.

Overschakeling van denosumab op romosozumab heeft dus voordelen, maar waarom zouden we beide

producten niet een jaar lang samen toedienen? Een observationele studie van Adami et al.⁷ heeft bevestigd dat behandeling met romosozumab voordelen heeft bij postmenopauzale patiënten die nog geen behandeling gekregen hebben, en ook dat toevoeging van romosozumab aan denosumab voordelen heeft ter hoogte van de wervels, maar niet ter hoogte van de heup. Er zijn meer studies nodig om de verkregen resultaten van de combinatie van beide geneesmiddelen te bevestigen.

Een observationele Deense studie waarin osteo-anabole behandelingen met elkaar vergeleken werden⁸ heeft uitgewezen dat de BMD na 12 maanden meer verbeterd was met romosozumab dan met teriparatide ($P < 0,001$). De stijging bedroeg respectievelijk 4,8% vs. 0,2% ter hoogte van de femur, 5,7% vs. 0,3% ter hoogte van de heup en 13,7% vs. 9,3% ter hoogte van de wervels. Dat bevestigt de resultaten van de STRUCTURE-studie⁹ bij postmenopauzale vrouwen die voordien bisfosfonaten gekregen hadden. In die studie verhoogde romosozumab de BMD van zowel de heup als de lumbale wervelkolom significant meer dan teriparatide. Wat de bijwerkingen betreft, werden met romosozumab meer reacties op de injectieplaats waargenomen, maar aanzienlijk minder stopzettingen van de behandeling en minder cardiovasculaire events dan met teriparatide.⁸ Ook in een andere grote follow-upstudie in de dagelijkse praktijk werden minder cardiovasculaire events gezien met romosozumab dan met een PTH-analoog.¹⁰

Conclusie

"De gegevens uit de dagelijkse praktijk bevestigen de sterke toename van de BMD die in de Randomized Controlled Trials gezien werd met romosozumab (Evenity®), vooral als het om een eerstelijnsbehandeling gaat. Bij patiënten die al behandeld zijn (en vooral als ze langdurig denosumab gekregen hebben), zien we dat het effect van romosozumab afgeremd wordt (minder in de wervels, meer uitgesproken bij de heup). Evenity® verbetert de BMD sterker dan teriparatide, vooral in de heup, en romosozumab veroorzaakt in de klinische praktijk niet meer cardiovasculaire events dan teriparatide."

De keuze voor romosozumab is zeker gerechtvaardigd, idealiter direct na een fractuur, of als vervanging van een eerdere behandeling bij patiënten die recent een majeure osteoporotische fractuur hebben gehad. Om nieuwe fracturen beter te voorkomen, moeten we tot slot beter nagaan welke patiënten met een heupfractuur voordeel zouden kunnen halen uit een effectieve behandeling met Evenity®, zo concludeerde professor Ferrari.

*(*In België wordt Evenity® terugbetaald bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose, met een recente MOF en een T-score $< -2,5$ OF met een recente MOF en een wervelfractuur in de voorgeschiedenis. Die terugbetalingscriteria zijn in lijn met de richtlijnen van de Belgian Bone Club.¹²)*

Referenties :

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.eenbijkwerkgelden.be or www.notifierunneffettindesirable.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-2500009. Datum van opmaak: februari 2025