Denosumab: un nuovo approccio terapeutico nel trattamento dell'osteoporosi

Denosumab: a new therapeutic approach in the treatment of osteoporosis

M.L. Brandi

RIASSUNTO

Denosumab è un anticorpo monoclonale interamente umano dotato di elevata affinità e specificità per il RANKL umano. Tramite il legame con il proprio bersaglio, denosumab impedisce l'interazione del RANKL con il proprio recettore RANK sulla superficie degli osteoclasti maturi e dei loro precursori e inibisce il riassorbimento osseo da essi mediato. Somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi, denosumab ha dimostrato di ridurre il rimodellamento osseo e di aumentare la densità minerale ossea nelle donne in postmenopausa con ridotta massa ossea e osteoporosi. In queste pazienti denosumab ha ridotto in modo significativo il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. In tutti gli studi clinici fino ad oggi pubblicati, denosumab è stato ben tollerato con un'incidenza di eventi avversi, incluse le infezioni e le neoplasie, in genere simile a quella osservata in pazienti trattati con placebo o con alendronato. Il regime di somministrazione sottocutaneo semestrale di denosumab ha il potenziale di aumentare la compliance e la persistenza dei pazienti, con un conseguente ulteriore beneficio derivante dal trattamento. Denosumab rappresenta quindi un farmaco innovativo e promettente per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e per la prevenzione delle fratture da fragilità.

Parole chiave: RANK Ligando, osteoclastogenesi, antiriassorbitivo, denosumab, fratture da fragilità

SUMMARY

Denosumab is a fully human monoclonal antibody with a high affinity and specificity for human RANKL. By binding to its target, denosumab prevents the interaction of RANKL with its receptor RANK on mature osteoclasts and their precursors and inhibits osteoclast-mediated bone resorption. Administered as a subcutaneous injection every six months, denosumab has been shown to decrease bone turnover and to increase bone mineral density in postmenopausal women with low bone mass and osteoporosis. In these patients denosumab significantly reduced the risk of vertebral fractures, hip fractures and non-vertebral fractures. In all clinical trials published to date, denosumab was well tolerated with an incidence of adverse events, including infections and malignancies, generally similar to subjects receiving placebo or alendronate. The denosumab therapeutic regimen consisting in a subcutaneous injection every 6 months may increase patient compliance and persistence with a further benefit from treatment. Denosumab represents therefore an innovative and promising drug for the treatment of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fragility fractures.

Key words: RANK Ligand, osteoclastogenesis, antiresorptive, denosumab, fragility fracture

SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:
Maria Luisa Brandi
SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo
Viale Pieraccini, 6
50139 Firenze
Tel. 055 7948021

Ricevuto il 4-11-2010
Accettato il 10-11-2010

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una condizione di rischio diffusa nella popolazione di età avanzata, che comporta gravi conseguenze cliniche: le fratture da fragilità [1]. Sono una ridotta densità minerale ossea (BMD) unitamente ad una scarsa qualità del tessuto scheletrico che, riducendo la resistenza ossea, definiscono l'osteoporosi [2]. Le fratture osteoporotiche, soprattutto quelle vertebrali e del femore prossimale, infliggono gravi conseguenze sia a livello clinico individuale che sociale ed economico, con sintomi e segni quali il dolore, la riduzione dell'altezza, la limitazione a condurre una vita normale e l'aumento della mortalità.

Il problema è mondiale, con oltre 75 milioni di persone affette in Europa, Giappone e Stati Uniti d'America e, sebbene l'osteoporosi affligga anche milioni di uomini in età avanzata e numerosi soggetti giovani, sono le donne in età postmenopausale a pagare il prezzo più alto, se si stima che dei 10,1 milioni di persone oltre i 50 anni affette da osteoporosi negli Stati Uniti d'America, 7,8 milioni sono donne [3].

Fortunatamente l'osteoporosi può essere diagnosticata con elevati standard qualitativi, misurando la BMD con i densitometri a raggi X (DXA), mentre il rischio di fratturarsi può essere valutato con un algoritmo diagnostico, il FRAX, sviluppato dalla *World Health Organization* (WHO) [4 5]. La presenza di fratture da fragilità e una bassa massa ossea hanno rappresentato sinora i parametri principali per individuare i pazienti cui prescrivere un trattamento antifratturativo in regime di rimborsabilità. D'altro canto, dato che in senso assoluto le fratture sono numericamente maggiori nei soggetti con valori di BMD superiori a quelli osteoporotici, è importante poter contare su una carta del rischio per le fratture da fragilità, per poter identificare in modo appropriato i pazienti da trattare farmacologicamente. A tale scopo sono stati sviluppati modelli matematici di costo-utilità che hanno reso possibile il riconoscimento di coloro per i quali il trattamento farmacologico è costo-efficace [6].

Sorprendentemente, mentre le tecniche diagnostiche e le terapie, anche di basso costo (es. alendronato generico), sono in continuo sviluppo, le problematiche del riconoscimento e del trattamento dei pazienti non mostrano un progresso analogo. Così che l'osteoporosi può essere oggi definita come una condizione non sufficientemente diagnosticata, né sufficientemente trattata. A questo si aggiunge il problema della scarsa aderenza alla terapia farmacologica per l'osteoporosi [7]. I tentativi di superare i problemi collegati alla scarsa aderenza ai farmaci antifratturativi hanno incluso l'identificazione di nuovi target terapeutici, la semplificazione delle modalità di somministrazione degli stessi e l'estensione dell'intervallo posologico [2].

Denosumab (Tab. I) è un farmaco dotato di un nuovo meccanismo di azione, che viene somministrato mediante un'iniezione sottocutanea (sc) con un ampio intervallo posologico di sei mesi. Il farmaco, approvato sia dalla *Food and Drug Administration* (FDA) che dall'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, è tema di questa review.

IL RUOLO DEL SISTEMA RANKL/RANK/OPG NELLA REGOLAZIONE DEL RIMODELLAMENTO OSSEO

Dal 1997, anno della scoperta dell'osteoprotegerina (OPG) come proteina in grado di modulare il rimodellamento osseo nel modello animale [8], i progressi nelle conoscenze riguardanti la biologia dell'osso hanno portato ad identificare un sistema totalmente nuovo, quello del RANKL/RANK, che insieme all'OPG rappresenta il meccanismo centrale di controllo della regolazione del metabolismo osseo. Già dai primi esperimenti fu evidente che l'OPG era un membro della superfamiglia dei recettori del TNF che, a differenza delle altre molecole di questa famiglia, non ha un dominio transmembrana e agisce al di fuori delle cellule in forma di recettore glicoproteico solubile. Gli esperimenti chiave dimostrarono che se il gene codificante per l'OPG era iperespresso nei topi transgenici, questi mostravano un'aumentata massa ossea (Fig. 1C). Al contrario, in animali deprivati del gene per l'OPG (topi knockout), la BMD risultava estremamente bassa, con un'elevata incidenza di fratture (Fig. 1B); tali anomalie potevano essere revertite con la somministrazione dell'OPG [9].

Tab. I.

Nome del farmaco	Denosumab
Indicazione	Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture
Meccanismo d'azione	Soppressione del riassorbimento osseo mediante inibizione dell'interazione fra RANKL e RANK, con conseguente inibizione della formazione, della funzione e della sopravvivenza degli osteoclasti
Via di somministrazione	Sottocutanea ogni 6 mesi

Fig. 1. Radiografie del femore di topi normali (A), di topi knockout per il gene OPG (B) e di topi transgenici (iperespressione) del gene OPG (C) [9].

Il ligando per OPG (RANK Ligando) fu scoperto in una linea cellulare murina mielomonocitica nella quale questa proteina contribuiva a stimolare il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti maturi in vitro e a promuovere la differenziazione degli osteoclasti a partire dai loro precursori. Il RANK Ligando era anche in grado di stimolare il riassorbimento osseo quando iniettato nell'animale da esperimento, con la completa inibizione di questo effetto da parte di OPG ricombinante [10]. L'ultimo pezzo del puzzle fu rappresentato dalla dimostrazione che gli effetti del RANK Ligando erano mediati da una molecola recettoriale transmembranaria già nota come RANK ed espressa in cellule preosteoclastiche ed in osteoclasti maturi [9 10]. Non fu pertanto sorprendente che topi knockout per il gene codificante per RANK fossero gravemente deficitari nel processo di osteoclastogenesi [11]. Da questo momento in poi le abbreviazioni che useremo saranno pertanto: OPG (il ligando solubile di RANKL), RANKL e RANK (il recettore transmembranario di RANKL).

Tutte queste linee di evidenza convergenti hanno reso chiaro come la interazione RANKL, RANK e OPG fosse critica nella regolazione del processo di rimodellamento osseo (Fig. 2). Il RANKL (espresso sulla superficie di cellule preosteoblastiche ed osteoblastiche mature come fattore rilasciato in forma solubile) legandosi al RANK, espresso sulla superficie di cellule osteoclastiche e preosteoclastiche, promuove la differenziazione delle cellule progenitrici degli osteoclasti in cellule funzionalmente mature, la funzione degli osteoclasti maturi e la riduzione dell'apoptosi di questi ultimi [9]. L'OPG, che è prodotta e secreta nel liquido extracellulare dalle cellule osteoblastiche, funziona come recettore solubile decodificatore per il RANKL, prevenendone il legame con il RANK e quindi il riassorbimento osseo [9]. Pertanto, il meccanismo di rimodellamento osseo, fatto di formazione e riassorbimento, viene perfettamente regolato attraverso la presenza nel microambiente osseo di RANKL e OPG. Così, quando prevale l'OPG, il riassorbimento osseo è inibito, mentre quando prevale il RANKL, l'osteoclastogenesi è esaltata con conseguenze negative sull'omeostasi scheletrica. È facile comprendere come queste due molecole rappresentino formidabili target terapeutici.

IL RUOLO DEL SISTEMA RANKL/RANK/OPG NELLA PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Numerosi lavori hanno dimostrato l'importanza del sistema RANKL/RANK/OPG nell'insorgenza dell'osteoporosi postmenopausale, con evidenze di una minore espressione del RANKL in cellule stromali del midollo di donne sottoposte a terapia sostitutiva ormonale rispetto a donne che non venivano trattate con estrogeni [12]. Questa ridotta espressione correla direttamente con i livelli sierici dei marcatori di rimodellamento osseo ed inversamente con le concentrazioni circolanti di 17β-estradiolo, suggerendo che il deficit estrogenico induce una transizione verso un aumentato rapporto RANKL/OPG [12].

Dall'altra parte è stato evidenziato come il trattamento di donne in postmenopausa con estrogeni oppure con il SERM raloxifene stimola la produzione di OPG e che il

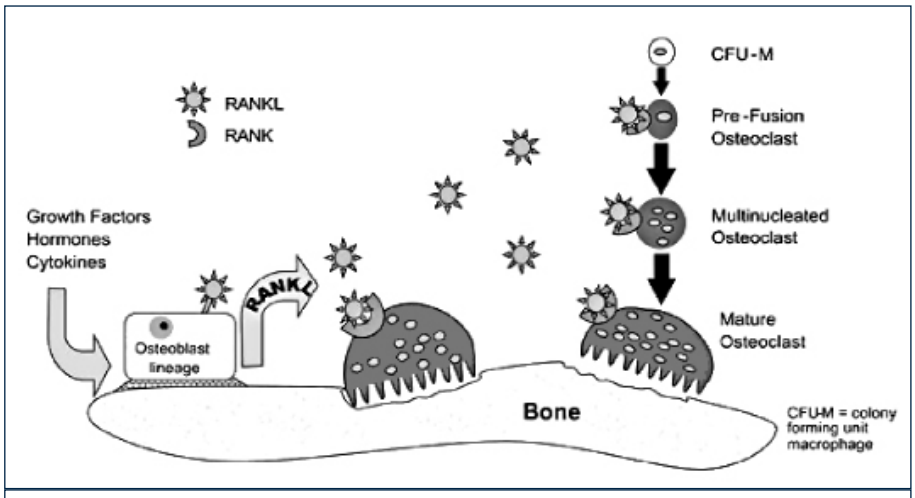

Fig. 2. Ruolo di RANKL e RANK nel processo di rimodellamento osseo [9].

trattamento con estradiolo sopprime l'espressione di un importante marker della attivazione RANK, la chinasi N-terminale di c-jun [9].
Tutte insieme queste osservazioni supportano per gli estrogeni un importante ruolo nel mantenimento di livelli normali (ad es. premenopausali) di OPG, tali da inibire l'eccessiva attivazione del RANK da parte di RANKL. L'osteoporosi postmenopausale diventa pertanto un importante target farmacologico di molecole in grado di interagire con il sistema RANKL/RANK/OPG. Questo ha portato allo sviluppo di un sistema di inibizione del RANKL attraverso la produzione di un anticorpo specifico, denosumab, disegnato per mimare le azioni di OPG su RANKL.

DENOSUMAB

Lo scenario farmacologico del trattamento dell'osteoporosi postmenopausale include oggi numerose molecole: estrogeni associati o meno a progestinici, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, calcitonina di salmone, raloxifene, bazedoxifene, lasofoxifene, ranelato di stronzio, teriparatide e PTH 1-84. Per tutti questi farmaci esistono studi registrativi che hanno dimostrato livelli variabili di efficacia antifratturativa, anche se la loro commercializzazione e l'uso variano da Paese a Paese. I bisfosfonati orali (alendronato, risedronato e ibandronato) sono ad oggi la terapia di riferimento più frequentemente usata a livello internazionale, anche considerando che alendronato è ormai disponibile nella conveniente versione di generico. Considerata l'ampia disponibilità di valide opzioni terapeutiche, ci si chiede quindi perché l'osteoporosi sia ancora una patologia sotto-trattata.
In generale, tutti i farmaci attualmente disponibili mostrano, quando utilizzati nella comune pratica clinica, delle limitazioni che riguardano principalmente il loro profilo di tollerabilità e la capacità dei pazienti di aderire a trattamenti a lungo termine. Per i bisfosfonati orali, sono le peculiari modalità di somministrazione (a digiuno, con abbondante acqua, in posizione eretta), la frequenza di somministrazione e gli effetti collaterali a livello gastroesofageo a limitarne l'uso ed a comprometterne l'aderenza a lungo termine, che risulta scarsa anche quando si utilizzano regimi con minore frequenza di somministrazione (settimanale o mensile). Per i bisfosfonati somministrati per via endovenosa invece, sono i potenziali effetti collaterali (reazioni di fase acuta) unitamente alla necessità di personale specializzato, a volte solo nel contesto di strutture ospedaliere, a limitarne la prescrizione. Per gli estrogeni e per i SERM, sono gli effetti collaterali (ad es. il rischio di tromboembolismo venoso) a scoraggiarne l'impiego, mentre per gli agenti osteoanabolici, quali teriparatide e PTH 1-84, è la somministrazione per via sottocutanea giornaliera unitamente al costo molto più elevato delle altre molecole a limitarne la prescrizione soltanto a categorie di pazienti con forme più gravi di osteoporosi. Per il ranelato di stronzio infine, sono le modalità di somministrazione (una volta al giorno e a distanza dai pasti) insieme agli effetti indesiderati gastrointestinali (nausea e diarrea), agli eventi tromboembolici e alle reazioni allergiche non attese a condizionarne l'impiego e l'aderenza nel lungo termine. Tutte le limitazioni elencate possono contribuire alla scarsa aderenza alla terapia e alla perdita di efficacia antifratturativa osservata nei pazienti che interrompono il trattamento. Pertanto, la gestione della patologia osteoporotica è tuttora non ottimale ed esiste un significativo bisogno di nuove terapie efficaci, ben tollerate e dotate di pratiche e convenienti modalità di somministrazione, che possano migliorare i risultati terapeutici a lungo termine nella pratica clinica quotidiana, con conseguente riduzione del rischio di fratture.
In questo scenario si inserisce denosumab, il primo farmaco costruito sulla base delle conoscenze accumulate sui meccanismi molecolari che controllano il processo di rimodellamento osseo. Perché denosumab è così innovativo? Proviamo a comprenderlo analizzandone le principali caratteristiche.

1. Meccanismo di azione, farmacocinetica e metabolismo
Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano di isotipo IgG2 con elevata specificità ed affinità per il RANKL [13 14]. Legandosi al RANKL, denosumab mima l'azione dell'OPG, impedendo al ligando di raggiungere il proprio recettore RANK sulla superficie degli osteoclasti, ed inibendo di conseguenza l'osteoclastogenesi e la funzione degli osteoclasti maturi, oltre ad aumentarne l'apoptosi (Fig. 3). Attraverso queste molteplici azioni denosumab inibisce il riassorbimento osseo e trova quindi una potenziale applicazione terapeutica in tutte quelle condizioni caratterizzate da aumentato riassorbimento osseo, come nel caso dell'osteoporosi postmenopausale.
La farmacocinetica di denosumab non è lineare, in maniera simile a quanto avviene per altri anticorpi completamente

umani. Ad una fase di assorbimento prolungata (con una concentrazione sierica massimale tra i 5 e i 21 giorni), che probabilmente avviene attraverso il sistema linfatico, seguono una fase-β con un tempo di dimezzamento prolungato (circa 32 giorni) ed una rapida fase terminale di eliminazione nella quale le concentrazioni sieriche scendono sotto 1 μg/ml. L'effetto biologico persiste finché denosumab è presente in concentrazioni adeguate e appare totalmente reversibile dopo la sospensione del trattamento. La biodisponibilità del farmaco è tra il 50 e il 100%, con una distribuzione che è sovrapponibile al volume plasmatico ed una clearance a carico del sistema reticolo-endoteliale. Denosumab non sembra essere filtrato o comunque eliminato dal tessuto renale e ciò potrebbe rappresentare un importante vantaggio nei pazienti nefropatici.

2. Profilo di efficacia di denosumab verso placebo e verso alendronato

In vivo gli effetti di denosumab sono stati inizialmente valutati sulle variazioni dei livelli circolanti dei marcatori di rimodellamento osseo nel corso di uno studio di Fase I randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in donne sane in menopausa [14]. L'azione di denosumab è risultata dose-dipendente, rapida (con una prima risposta di inibizione evidente già dopo 12 ore dalla somministrazione del farmaco), potente (con un'inibizione massimale di oltre l'80% dopo 3 mesi dalla somministrazione), sostenuta nel tempo (con una persistenza dell'effetto inibitorio registrabile sino a 6 mesi dalla somministrazione) e del tutto reversibile (con livelli dei marcatori biochimici di rimodellamento osseo che tornano ad aumentare dopo 6 mesi dalla somministrazione). Denosumab inoltre è stato ben tollerato, senza dimostrare effetti di interazione con altri farmaci. In un secondo studio di *dose finding* di Fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata complessiva di 4 anni, condotto in 412 donne in menopausa con bassa massa ossea, è stata indagata la relazione dose-risposta mediante la valutazione delle variazioni della BMD e dei marcatori biochimici di rimodellamento osseo [15]. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere vari dosaggi trimestrali o semestrali di denosumab per iniezione sottocutanea (tra cui la dose da 60 mg ogni 6 mesi), alendronato orale in aperto alla dose di 70 mg una volta alla settimana o placebo. Dopo i primi 24 mesi, le pazienti in terapia con denosumab continuavano il trattamento alla dose di 60 mg ogni 6 mesi per altri 24 mesi, interrompevano la terapia per i successivi 24 mesi o sospendevano il trattamento per 12 mesi per poi ricominciarlo per i rimanenti 12 mesi alla dose di 60 mg ogni 6 mesi. I risultati di questo studio hanno portato alla scelta del dosaggio da 60 mg sc ogni 6 mesi come ottimale in termini di effetti sulla massa ossea e sui marcatori biochimici del rimodellamento osseo. L'incidenza complessiva degli eventi avversi, inclusi neoplasie ed infezioni, è stata simile nei diversi gruppi di trattamento, senza significative differenze osservate fra i profili di sicurezza dei gruppi trattati con denosumab o con placebo. Queste evidenze hanno rappresentato la base per il successivo disegno degli studi clinici di Fase III, che hanno valutato vari aspetti del trattamento con denosumab quali l'efficacia nella prevenzione della perdita ossea in postmenopausa, l'efficacia antifratturativa nelle donne osteoporotiche e l'efficacia relativa rispetto ai bisfosfonati, ed in particolare ad alendronato, considerati ad oggi lo *standard of care* del trattamento dell'osteoporosi.

Lo studio FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) è lo studio clinico registrativo di Fase III, controllato con placebo della durata di 3 anni che ha incluso 7868 donne in menopausa con osteoporosi randomizzate in doppio cieco a ricevere denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi; n = 3902) oppure placebo (n = 3906) [16]. Tutte le pazienti rice-

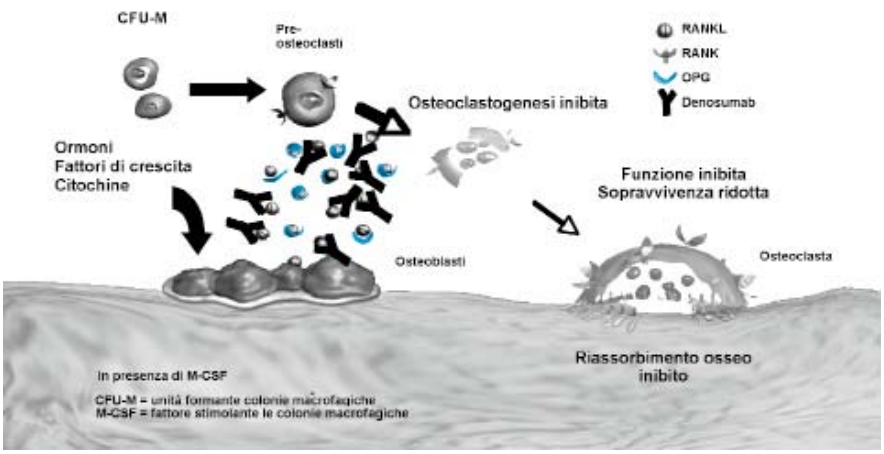

Fig. 3. Meccanismo d'azione di denosumab.

vevano inoltre una dose giornaliera di 1000 mg di calcio e di 400-800 UI di vitamina D. Al momento dell'arruolamento, le donne incluse nello studio presentavano un'età media di 72,3 anni, valori medi di T-score della BMD di -2,8 a livello lombare e di -1,9 a livello del femore totale e solamente in circa il 23% di esse era già presente una frattura prevalente vertebrale. Considerato inoltre che venivano escluse le pazienti con fratture vertebrali severe o con più di due fratture vertebrali moderate, la popolazione in studio era affetta da un'osteoporosi non severa. L'obiettivo primario dello studio era relativo all'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento con denosumab, mentre tra gli obiettivi secondari era inclusa la valutazione dell'effetto sulle fratture femorali incidenti e su quelle non vertebrali. Circa l'83% delle pazienti ha completato i 3 anni di studio ed il trattamento con denosumab è risultato associato ad una significativa e clinicamente rilevante riduzione delle fratture vertebrali incidenti (68% di riduzione del rischio relativo), come pure di quelle femorali (40% di riduzione del rischio relativo) e di quelle non vertebrali (20% di riduzione del rischio relativo), rispetto al placebo (Fig. 4). Denosumab ha inoltre mostrato un rapido, importante e costante effetto sulla BMD a livello delle vertebre lombari e del femore totale, con incrementi statisticamente significativi e clinicamente rilevanti, ed un rapido, significativo e prolungato effetto di riduzione dei marcatori biochimici del turnover osseo.

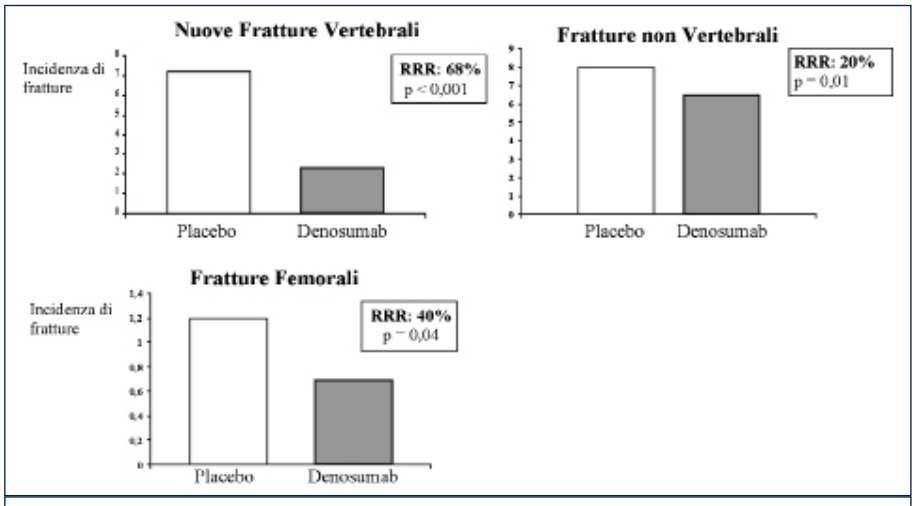

Fig. 4. Riduzione del rischio relativo di frattura a 3 anni con denosumab in 7868 donne in postmenopausa con osteoporosi (Studio FREEDOM).

Nello studio DEFEND (*Denosumab Evaluation For prEserving boNe Density*), studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 2 anni, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di denosumab nel prevenire la perdita di massa ossea in donne in postmenopausa (n = 332; età media di 59,4 anni) con osteopenia (T-score della BMD a livello lombare compreso tra -1,0 e -2,5; valore medio di -1,61) [17]. Questo studio è quindi definibile come uno studio di prevenzione, a differenza dello studio FREEDOM, che era uno studio di trattamento. I soggetti inclusi sono stati randomizzati a ricevere denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (n = 166) o placebo (n = 166). Tutte le partecipanti ricevevano anche supplementi giornalieri di calcio (1000 mg) e di vitamina D (in quantità proporzionale alle necessità, valutate sulla base dei livelli sierici basali di 25(OH)D). L'obiettivo principale dello studio era di valutare le variazioni della BMD a livello lombare dopo 24 mesi di trattamento rispetto al placebo. Denosumab si è dimostrato in grado di aumentare significativamente la massa ossea lombare sia dopo 1 che 2 anni di trattamento rispetto al placebo (denosumab 6,5% *vs.* placebo -0,6% a 24 mesi; $p < 0,0001$). Inoltre, denosumab ha prodotto incrementi significativi della BMD a livello femorale, del radio distale e del *Total Body* ($p < 0,0001$ *vs.* placebo per tutti i siti valutati), suggerendo di possedere un effetto positivo e differenziante a livello di siti a predominante componente corticale. Anche i marcatori di rimodellamento osseo valutati sono stati ridotti rapidamente (già dopo 1 mese), significativamente e in modo prolungato nel tempo da denosumab rispetto al placebo. Si può quindi concludere che la somministrazione sc di 60 mg di denosumab ogni 6 mesi ha aumentato la massa ossea e ha diminuito il rimodellamento osseo in modo rapido e significativo in donne in postmenopausa con ridotta massa ossea. L'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile a quella del placebo; va segnalato che nel corso dello studio è emersa una differenza significativa nell'incidenza di infezioni gravi che hanno richiesto un'ospedalizzazione tra denosumab e placebo (4,9 *vs.* 0,6%). In termini assoluti si è trattato di 8 casi di infezioni comuni (non sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche) trattate con terapia antibiotica standard e risoltesi con successo nel corso di ricoveri ospedalieri senza complicanze.

Inoltre, l'incidenza complessiva di infezioni è risultata bilanciata nei due gruppi di trattamento e, in tutti gli altri studi, di dimensioni molto maggiori, il dato relativo alle infezioni non ha trovato alcuna conferma.

Lo studio DECIDE (*Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate*) è uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco e double dummy, controllato con trattamento attivo della durata di 1 anno nel quale denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) è stato confrontato con alendronato (70 mg settimanali) per verificarne la non inferiorità nell'incrementare la massa ossea. 1189 donne in menopausa (età media di 64 anni) con un T-score della BMD a livello lombare o del femore totale inferiore o uguale a -2,0 (valore medio lombare di -2,6) sono state incluse nello studio [18]. L'obiettivo primario dello studio era la variazione percentuale della BMD a livello del femore totale dopo 12 mesi di trattamento nelle pazienti che ricevevano denosumab rispetto a quelle che ricevevano alendronato. Ad un anno, l'aumento della massa ossea a livello del femore totale è risultata significativamente superiore nelle pazienti trattate con denosumab rispetto a quelle trattate con alendronato (3,5 *vs.* 2,6%; $p < 0,0001$). Stesso andamento è stato osservato anche a livello di tutti gli altri siti scheletrici valutati, inclusi il collo femorale, la colonna lombare e il radio distale. Parimenti, anche i marcatori biochimici di rimodellamento osseo sono stati ridotti in modo significativamente superiore da denosumab rispetto ad alendronato. Il profilo di sicurezza è risultato simile per entrambi i farmaci, con una buona tollerabilità generale ed una paragonabile incidenza di eventi avversi.

Lo studio STAND (*Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab*) è un ulteriore studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco e *double dummy*, con controllo attivo della durata di 12 mesi [19]. Lo studio è stato condotto in 504 donne in menopausa di età superiore o uguale a 55 anni (età media di 68 anni) con un T-score della BMD a livello lombare o del femore totale compreso tra -2,0 e -4,0, per valutare l'effetto del passaggio dalla terapia con alendronato a quella con denosumab. Le pazienti, tutte precedentemente trattate con alendronato per almeno 6 mesi (durata media della terapia di 36 mesi), sono state randomizzate a ricevere denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) o a proseguire il trattamento con alendronato (70 mg settimanali). Tutte le pazienti ricevevano inoltre una supplementazione giornaliera di calcio (1000 mg) e di vitamina D (almeno 400 UI). L'obiettivo principale dello studio era la non inferiorità della variazione percentuale della BMD a livello del femore totale dopo 12 mesi nelle pazienti trattate con denosumab rispetto a quelle trattate con alendronato. Ad un anno, l'aumento della BMD a livello del femore totale è risultato significativamente superiore nel gruppo trattato con denosumab rispetto a quello che ha proseguito il trattamento con alendronato (1,90 *vs.* 1,05%; $p < 0,0001$). Lo stesso andamento è stato registrato anche a livello della colonna lombare, del collo del femore e del radio distale. Inoltre, denosumab ha provocato una riduzione significativamente superiore dei marcatori biochimici del rimodellamento osseo rispetto ad alendronato. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato simile in entrambi i gruppi, con una paragonabile incidenza di eventi avversi. In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano l'efficacia e la sicurezza del passaggio dal trattamento con alendronato settimanale a denosumab. Ciò è molto rilevante, se si considera che nella pratica clinica circa metà delle pazienti interrompe il trattamento per l'osteoporosi entro il primo anno e che queste pazienti possono avere la necessità di passare ad un'altra terapia che abbia il potenziale di migliorare i livelli di aderenza. A questo riguardo, è importante evidenziare come in entrambi gli studi DECIDE e STAND un numero significativamente maggiore di soggetti abbia dichiarato di preferire ed abbia espresso un maggior grado di soddisfazione per il regime di somministrazione semestrale sottocutaneo di denosumab rispetto a quello settimanale orale di alendronato [20]. È stato inoltre recentemente pubblicato lo studio DAPS *(Denosumab Adherence Preference Satisfaction*), randomizzato, in aperto, *cross-over*, della durata di 2 anni per valutare l'aderenza, la compliance e la persistenza, nonché la preferenza e la soddisfazione, al trattamento con denosumab (60 mg ogni 6 mesi per iniezione sottocutanea) rispetto a quello con alendronato (70 mg una volta alla settimana per via orale) in 250 donne in menopausa di età superiore o uguale a 55 anni con ridotta massa ossea (T-score della BMD compreso fra -2,0 e -4,0 a livello della colonna lombare, del femore totale o del collo del femore) [21]. I soggetti arruolati ricevevano denosumab o alendronato per i primi 12 mesi dello studio, passando successivamente al trattamento opposto per i rimanenti 12 mesi. L'obiettivo principale dello studio era la percentuale di soggetti aderenti in ciascun gruppo di trattamento ad un anno. I risultati dell'analisi dei primi 12 mesi mostrano che il trattamento con denosumab ha comportato una significativa riduzione dei livelli di non aderenza (42%), di non compliance (52%) e di non persi-

stenza (46%) alla terapia rispetto ad alendronato. Inoltre, la preferenza e il grado di soddisfazione delle pazienti sono risultati significativamente superiori per denosumab rispetto ad alendronato. Si può quindi concludere che i soggetti trattati con denosumab hanno mostrato livelli di aderenza, compliance e persistenza alla terapia significativamente superiori rispetto ad alendronato a 12 mesi. Sulla base di queste evidenze, si può pertanto ipotizzare che il regime terapeutico di denosumab abbia il potenziale di determinare un apprezzabile miglioramento degli attuali livelli di compliance ed aderenza al trattamento rispetto ai bisfosfonati orali comunemente utilizzati nella pratica clinica attraverso una riduzione del disagio associato alla complessità posologica, con conseguente miglioramento dell'efficacia terapeutica e della qualità di vita del paziente.

3. Reversibilità dell'effetto di denosumab

Un'importante differenza tra gli aminobisfosfonati e denosumab, derivante dal diverso meccanismo d'azione di queste molecole, è la totale reversibilità dell'effetto di quest'ultimo, come dimostrato nello studio di *dose finding* di Fase II, che ha anche valutato gli effetti dell'interruzione e della ripresa del trattamento con denosumab [15]. Dopo i primi 24 mesi di studio, l'interruzione del trattamento ha provocato una perdita di massa ossea di entità paragonabile a quella degli incrementi osservati nei primi 24 mesi di terapia, con valori di BMD che sono ritornati a livelli simili al basale a 48 mesi a livello di tutte le sedi misurate, rimanendo comunque al di sopra di quelli del gruppo placebo. L'interruzione del trattamento ha anche causato un aumento dei livelli dei marcatori biochimici del turnover osseo, che sono risultati superiori ai livelli basali dopo 12 mesi e che si sono normalizzati dopo 24 mesi dalla sospensione stessa, senza significative differenze rispetto al placebo. La maggior parte di queste variazioni sono state osservate nei primi 12 mesi di interruzione, per poi stabilizzarsi durante il secondo anno e i dati disponibili non suggeriscono un aumento dell'incidenza di fratture dopo la sospensione del trattamento con denosumab. Questo andamento dei marcatori ossei appare simile a quanto descritto alla sospensione della terapia ormonale sostitutiva [22] e differisce invece da quanto abitualmente si osserva alla sospensione degli aminobisfosfonati, con decrementi più limitati della BMD e una più modesta ripresa del turnover osseo. Infine, nel gruppo che dopo un anno di sospensione ha ripreso la terapia con denosumab, la massa ossea è aumentata a livelli simili a quelli osservati durante il periodo iniziale di trattamento e i livelli dei marcatori del turnover osseo si sono ridotti rapidamente. Queste evidenze dimostrano che, al contrario degli aminobisfosfonati, gli effetti di denosumab sul turnover osseo e sulla BMD sono totalmente reversibili alla sospensione della terapia, che l'osso rimane reattivo ai fisiologici meccanismi di segnalazione durante e dopo la terapia e che il precedente trattamento con denosumab non attenua la successiva risposta dell'osso nel momento in cui la terapia con denosumab venga ripresa.

4. Profilo di sicurezza e tollerabilità di denosumab

Per un farmaco che deve essere assunto cronicamente, come accade per i farmaci antifratturativi, è importante che la sicurezza e la tollerabilità siano ottimali. Questo può essere verificato negli studi clinici controllati con i farmaci antifratturativi, proprio perché la durata di questi studi è prolungata e permette di valutare nel tempo la possibile insorgenza di eventi indesiderati.

Dall'analisi degli eventi avversi verificatisi nel corso dello studio FREEDOM, denosumab è stato in genere ben tollerato, mostrando un profilo di sicurezza e di tollerabilità molto buono e paragonabile a quello del placebo.

Non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo trattato con denosumab ed il gruppo placebo per quanto riguarda l'incidenza complessiva e la tipologia degli eventi avversi, degli eventi avversi gravi, di quelli considerati correlati al farmaco, di quelli che hanno portato alla sospensione del trattamento e dei decessi. Allo stesso modo l'incidenza complessiva di neoplasie, di eventi avversi cardiovascolari (inclusi cardiopatia coronarica, ictus e fibrillazione atriale) e di infezioni, anche gravi, è risultata ugualmente distribuita fra i due gruppi di trattamento. Le infezioni opportunistiche sono risultate rare e bilanciate tra i due gruppi di trattamento, così come le infezioni che hanno comportato il decesso. Tra gli eventi avversi gravi, è stato osservato uno squilibrio nella frequenza di alcune infezioni cutanee che hanno comportato un'ospedalizzazione. Nello specifico, la cellulite, inclusa l'erisipela, si è verificata con una frequenza bassa, in termini assoluti, anche se significativamente più elevata nel gruppo trattato con denosumab rispetto al placebo (0,3 *vs.* < 0,1%; p = 0,002). Nonostante ciò, non è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza complessiva degli eventi di cellulite nel gruppo in trattamento attivo (1,2%) rispetto al gruppo di controllo (0,9%). Questi eventi, la cui incidenza non è aumentata nel corso della durata dello studio, si sono presentati

principalmente a livello degli arti inferiori, sono risultati associati a fattori di rischio quali le ulcere da stasi venosa e non hanno mostrato una relazione temporale con la durata complessiva della terapia con denosumab o con il tempo intercorso dall'ultima somministrazione del farmaco. Non sono stati segnalati casi di ipocalcemia nel gruppo denosumab.

Per quanto riguarda i parametri di sicurezza ossea valutati, nel corso dei 3 anni dello studio non si sono verificati casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) in nessuno dei due gruppi di trattamento. Più in generale, negli studi finora pubblicati sullo sviluppo clinico di denosumab per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale non sono stati registrati casi di ONJ. Inoltre, non si sono verificate fratture atipiche della diafisi femorale nelle pazienti in trattamento attivo e i casi di ritardata riparazione delle fratture sono stati rari e bilanciati nei due bracci di trattamento (2 nel gruppo denosumab e 4 nel gruppo placebo). In realtà, studi precedentemente eseguiti su animali da esperimento con denosumab e alendronato hanno evidenziato come questi farmaci siano in grado di ritardare il rimodellamento del callo osseo. Tale evenienza non ha in realtà prodotto alcuna conseguenza in termini di integrità meccanica dell'osso riparato ed anzi ne ha aumentato le competenze in termini di resistenza ossea, dimostrando che denosumab non ha un impatto negativo sul processo di riparazione delle fratture [23].

Le reazioni locali a seguito dell'iniezione di uno dei farmaci in studio sono risultate bilanciate tra i due gruppi di trattamento (0,8% nel gruppo denosumab *vs.* 0,7% nel gruppo placebo) e non è stata osservata la formazione di anticorpi neutralizzanti contro denosumab in alcuno dei soggetti trattati.

Nel corso dei 3 anni dello studio FREEDOM, non sono quindi emerse evidenze che suggeriscano che la durata del trattamento continuo con denosumab abbia alcun impatto sul profilo di sicurezza del farmaco in termini di eventi avversi, eventi avversi gravi, parametri di laboratorio, incidenza e riparazione delle fratture e formazione di anticorpi.

CONCLUSIONI E OPINIONE DELL'ESPERTO

Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano dotato di un'elevata affinità e specificità per il RANKL e caratterizzato da un peculiare e innovativo meccanismo d'azione che lo rende in grado di contrastarne efficacemente l'attività biologica, producendo una rapida, marcata, sostenuta e reversibile azione di inibizione del riassorbimento osseo e aumentando la BMD in donne in menopausa con bassa massa ossea o osteoporosi. Somministrato per via sottocutanea ogni sei mesi denosumab ha dimostrato di possedere una robusta efficacia antifratturativa, riducendo in modo significativo e clinicamente rilevante il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. L'entità di tale riduzione è risultata tra le più elevate rispetto a tutte le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili. Inoltre, l'effetto antiriassorbitivo di denosumab è risultato superiore ad alendronato sia in donne non precedentemente trattate con bisfosfonati che in quelle con pregressa esposizione ad alendronato stesso. Denosumab ha infatti prodotto riduzioni dei marcatori del turnover osseo e aumenti della BMD significativamente superiori rispetto ad alendronato. Il farmaco è in genere ben tollerato, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello del placebo e di alendronato nella maggior parte degli studi. Nel loro insieme queste caratteristiche fanno di denosumab un farmaco innovativo e di interesse nell'armamentario terapeutico per la riduzione delle fratture da fragilità nelle donne in menopausa, collocandolo senza dubbio tra le molecole di prima scelta per la terapia dell'osteoporosi.

Per le sue caratteristiche di innovatività, di efficacia, di potenzialità nell'aumentare l'aderenza alla terapia e di ottima tollerabilità, denosumab potrebbe quindi rappresentare una scelta valida per rispondere alla necessità di ridurre le fratture da fragilità nelle donne dopo la menopausa, rispetto a quanto avviene oggi.

Acknowledgements

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata grazie al supporto educazionale incondizionato di Amgen Dompé e di GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFIA

1 *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. NIH Consensus Statement Online March 27-29, 2000;17:1-36.

2 U.S. Department of Health and Human Services. Chapter 2: *The basics of bone health and disease, bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general.* U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General 2004.

3 America's Bone Health. *The state of osteoporosis and*

low bone mass in our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation 2002.

4 Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference*. J Clin Densitom 2008;11:75-91.

5 World Health Organization. *FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. 2009*. Available from: http://www.shef.ac.uk/FRAX/.

6 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. *European guidance fort he diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int 2008;19:399-428.

7 Yood RA, Emani S, Reed JI, et al. *Compliance with pharmacological therapy for osteoporosis*. Osteoporos Int 2003;14:965-8.

8 Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. Cell 1997;89:309-19.

9 Delmas PD. *Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases*. J Clin Densitom 2008;11:325-38.

10 Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation*. Cell 1998;93:165-76.

11 Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. *RANK is the intrinsic heamatopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism*. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1566-71.

12 Eghbali-Fatourechi G, Khoshla S, Sanyal A, et al. *Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women*. J Clin Invest 2003;111:1221-30.

13 Atkinson JE, Cranmer P, Mohr S, et al. *Bone mineral density is increased following monthly administration of AMG 162 in cynomologus monkeys*. J Bone Miner Res 2003;18:S96.

14 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.

15 Miller P, Bolognese M, Lewiecki E, et al. *Effects 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.

16 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.

17 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.

18 Brown JP, Prince RL; Deal C, et al. *Comparison on 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.

19 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 2009;25:72-81

20 Kendler DL, Bessette L, Hill CD, et al. *Preference and satisfation with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass*. Osteoporos Int 2010;21:837-46.

21 Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. *Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate*. Osteoporos Int DOI 10,1007/s00198-010-1378-z Published online: 09 September 2010.

22 Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, et al. *Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4914-23.

23 Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. *Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing*. J Bone Miner Res 2008;24:196-208.