

Le romosozumab, une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose ?

Léa Catherine Bellerose Bélanger¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Sandy Nguyen, Pharm.D., M.Sc.,

Julia De Rose^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Louise Papillon-Ferland^{3,6}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁶Clinicienne associée, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 25 août 2017; Accepté après révision par les pairs le 27 novembre 2017

Titre : *Romsozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med 2016;375:1532-43¹.

Auteurs : Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et coll.

Commanditaires : La compagnie pharmaceutique Amgen, qui commercialise le romosozumab, ainsi que la compagnie UCB Pharma ont conçu la méthodologie de l'étude. Amgen a également participé à la supervision de l'étude, à l'analyse des résultats et à la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : Les fractures de fragilisation sont courantes. Les statistiques canadiennes évaluent à 1,9 milliard de dollars le coût annuel du traitement de l'ostéoporose et des fractures y étant associées. Les fractures vertébrales et de la hanche sont associées à une perte de la mobilité, à des hospitalisations et à des décès². Moins de 38 % des Canadiennes ayant des antécédents de fractures ostéoporotiques ou ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose sont actuellement traitées adéquatement³.

Différentes classes pharmacologiques sont disponibles à l'heure actuelle pour le traitement de l'ostéoporose. En première ligne, on retrouve les thérapies antirésorptives, soit les bisphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique), les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (raloxifène) et les inhibiteurs du ligand RANK (denosumab). Le tériparatide, un agent ostéoformateur, est réservé aux patients atteints d'ostéoporose sévère ou dont le traitement à un agent antirésorptif a échoué⁴. La thérapie séquentielle, qui est une option de traitement pour les patients atteints d'ostéoporose sévère, consiste en la prise de tériparatide durant deux ans, suivie d'un agent antirésorptif. Cette stratégie permet de maintenir ou d'augmenter les bienfaits obtenus avec l'agent ostéoformateur sur la densité minérale osseuse (DMO), puisque les bénéfices du tériparatide ont tendance à se dissiper après l'arrêt du traitement⁵.

Le romosozumab est une nouvelle molécule exploitant un mécanisme d'action différent. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé inhibant la sclérostine, ce qui entraîne une activité antirésorptive et ostéoformatrice. La sclérostine régule l'activité des ostéoblastes en entrant en compétition avec les protéines osseuses morphogéniques pour la liaison à leur récepteur et empêche ainsi la surcroissance osseuse^{6,7}. Lors d'une étude de phase II, le romosozumab à différentes posologies a entraîné une augmentation de la DMO supérieure à l'alendronate et au tériparatide sur une période de 12 mois⁸. Les répercussions cliniques de ce médicament ne sont toutefois pas encore connues et l'étude FRAME tente de répondre à cette question.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III, à double insu, multicentrique et international. La répartition aléatoire était stratifiée selon l'âge (inférieur à 75 ans ou égal ou supérieur à 75 ans) et l'existence ou non d'une fracture vertébrale au moment de l'enrôlement dans l'étude. Les deux groupes de l'étude bénéficiaient d'un suivi en parallèle pendant 24 mois. Les auteurs ont planifié une analyse en intention de traiter (ITT) modifiée pour évaluer la sécurité. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de recherche de chaque centre de recrutement.

Les auteurs rapportent une puissance de 99 % pour la détection d'un risque inférieur de fractures vertébrales dans le groupe recevant le romosozumab, respectivement de 65 % et 62 % à 12 et 24 mois, et ce, en prenant en compte un risque de fractures vertébrales de 2,1 % dans le groupe placebo.

Patients : La population de l'étude était constituée de patientes ambulatoires postménopausées, âgées entre 55 et 90 ans, ayant un score T de -2,5 à -3,5 à la hanche ou au col fémoral. Les patientes étaient exclues si elles présentaient une des conditions suivantes : un antécédent de fracture de la hanche, de fracture vertébrale sévère ou de plus de deux fractures

Pour toute correspondance : Sandy Nguyen, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, 3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, p. 26580; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : sandy.nguyen.ccomtl@ssss.gouv.qc.ca

vertébrales modérées, une pathologie osseuse métabolique, une condition de santé ayant un impact sur le métabolisme osseux, un désordre de l'hormone parathyroïdienne, un antécédent de transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, un syndrome myéloprolifératif, une ostéonécrose de la mâchoire, un dosage sérique de vitamine D inférieur à 50 nmol/L, un désordre calcémique au moment de la répartition aléatoire ou la prise récente de médicaments pouvant affecter le métabolisme osseux (œstrogènes, raloxifène, agents antirésorptifs, tériparatide et glucocorticoïdes systémiques à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg en équivalent prednisone). Les patientes présentant un niveau sérique de vitamine D inférieur à 100 nmol/L ont reçu une dose de charge de 50 000 à 60 000 unités de vitamine D.

Interventions : Les patientes ont été réparties aléatoirement selon un ratio 1:1 entre le groupe traitement et le groupe placebo. Les patientes du groupe traitement ont reçu une injection sous-cutanée mensuelle de romosozumab de 210 mg pendant 12 mois alors que celles du groupe témoin ont reçu un placebo à la même fréquence par la même voie d'administration. Du 12^e au 24^e mois, toutes les patientes ont reçu un traitement de 60 mg de denosumab par injection sous-cutanée aux six mois. Tout au long de l'étude, elles ont également reçu quotidiennement un minimum de 500 à 1000 mg de calcium et de 600 à 800 unités de vitamine D₃ ou D₂. Cependant, aucune information ne nous renseigne sur les doses moyennes qu'elles ont reçues.

Points évalués : L'objectif primaire de l'étude consistait en l'incidence cumulative de nouvelles fractures vertébrales objectivées par radiographie à 12 mois et 24 mois de traitement. Une nouvelle fracture était définie comme une augmentation d'au moins un niveau sur l'échelle de Genant, ce qui signifie une baisse de 20 à 25 % de la hauteur vertébrale. Cette échelle semi-quantitative classe les vertèbres en fonction du pourcentage de leur perte en hauteur.

Les objectifs secondaires comportaient l'incidence cumulative de fractures cliniques, qui comprennent les fractures non vertébrales et les fractures vertébrales symptomatiques, les fractures non vertébrales, les fractures non vertébrales majeures, les nouvelles fractures vertébrales ou la détérioration de celles connues, les fractures de la hanche et les fractures ostéoporotiques majeures à 12 et 24 mois. Un suivi de la DMO, des anticorps antiromosozumab et des concentrations sériques des marqueurs de résorption osseuse, comme le télopeptide C-terminale (β -CTX), et de formation osseuse, comme le propeptide N-Terminal du procollagène de type 1 (P1NP), faisait également partie des objectifs secondaires dans des sous-groupes de patientes. Le profil d'innocuité du romosozumab a été évalué par l'observation des effets indésirables documentés dans les études précédentes ainsi que de ceux notés lors de thérapies similaires (ostéonécrose de la mâchoire, fractures atypiques, événements cardiovasculaires, réactions liées à l'injection et effets indésirables liés à l'homéostasie du calcium).

Résultats : Au total, 7180 patientes ont participé à l'étude. Parmi elles, 6390 ont complété les 12 premiers mois de l'étude et 6026 patientes ont complété les 24 mois de l'étude. Il y avait respectivement 3591 et 3589 participantes dans le groupe placebo et dans le groupe traitement. Le tableau I présente les profils caractéristiques comparables des patientes des deux groupes.

Selon les analyses statistiques réalisées à 12 mois, le groupe ayant reçu le romosozumab présentait une incidence de fractures vertébrales plus faible que le groupe placebo, soit respectivement 0,5 % (16/3321) et 1,8 % (59/3322). Ces résultats démontrent une diminution statistiquement significative du risque de subir une fracture vertébrale de 73 % dans le groupe ayant reçu le romosozumab (risque relatif [RR] : 0,27; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,16-0,47, $p < 0,001$). Le romosozumab a également diminué le risque de fracture clinique de manière statistiquement significative (RR : 0,64; IC 95 % : 0,46-0,89, $p = 0,008$) et le risque de fracture non vertébrale de façon non significative (RR : 0,75; IC 95 % : 0,53-1,05, $p = 0,10$) à 12 mois. Puisque la diminution du risque de fracture non vertébrale était statistiquement non significative, les autres objectifs secondaires ont été analysés de façon exploratoire et ne seront pas rapportés ici. Une disparité géographique a été observée dans les résultats, notamment chez les patientes provenant d'Amérique latine. En effet, une analyse de sous-groupe réalisée auprès de ces patientes n'a pas démontré de différence de l'incidence de fractures non vertébrales entre les deux groupes. Si on excluait ces patientes de l'analyse des résultats, le risque de fracture non vertébrale devenait statistiquement inférieur dans le groupe recevant le romosozumab (RR : 0,58; IC 95 % : 0,37-0,89, $p = 0,04$).

Les analyses statistiques ont démontré à 24 mois que les patientes ayant reçu le romosozumab initialement conservaient la diminution du risque de fracture vertébrale objectivée à 12 mois (RR : 0,25; IC 95 % : 0,16-0,40, $p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative ne séparait les deux groupes en matière de risque de fracture clinique (RR : 0,67; IC 95 % : 0,52-0,87, $p = 0,10$) et de fracture non vertébrale (RR : 0,75; IC 95 % : 0,57-0,97, $p = 0,06$), bien que la tendance vers une diminution du risque de fracture se soit maintenue.

Après 12 mois, le traitement au romosozumab avait amélioré la DMO d'un sous-groupe de 128 patientes de 13,3 % (IC 95 % 11,9-14,7, $p < 0,001$) à la colonne lombaire, de 6,9 % (IC 95 % 5,6-8,1, $p < 0,001$) à la hanche totale et de 5,9 % (IC 95 % 4,3-7,4, $p < 0,001$) au col fémoral comparativement aux patientes du groupe placebo. Les niveaux sanguins du P1NP, un marqueur de formation osseuse, mesurés dans un sous-groupe de 129 patientes, ont augmenté rapidement dans le groupe romosozumab, pour atteindre un pic à 14 jours et revenir ensuite à leurs niveaux de base après neuf mois. Les concentrations sanguines du β -CTX, un marqueur de résorption osseuse, ont rapidement diminué en 14 jours et sont demeurées inférieures aux niveaux mesurés dans le groupe placebo à 12 mois.

La fréquence d'apparition d'effets indésirables était similaire entre les deux groupes à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes dans le groupe romosozumab (5,2 % c. 2,9 %). Parmi les effets indésirables sérieux observés chez les patientes recevant le romosozumab, on trouve sept cas de réactions d'hypersensibilité, deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire et une fracture fémorale atypique.

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques de base des patientes^a

Caractéristiques	Placebo (n = 3591)	Romosuzumab (n = 3589)
Âge - années	70,8 ± 6,9	70,9 ± 7,0
Âge 75 ans et plus, n (%)	1121 (31,2)	1119 (31,2)
Groupe ethnique, n (%)		
Hispanique	1416 (39,4)	1427 (39,8)
Non hispanique	2175 (60,6)	2162 (60,2)
Indice de masse corporelle	24,74 ± 4,42	24,66 ± 4,30
Densité minérale osseuse score T		
Colonne lombaire	-2,71 ± 1,04	-2,72 ± 1,04
Hanche totale	-2,46 ± 0,47	-2,48 ± 0,47
Col du fémur	-2,74 ± 0,29	-2,76 ± 0,28
Fracture vertébrale prévalente, n (%)	645 (18,0)	672 (18,7)
N ^{bre} de cas prévalent de fracture vertébrale		
1	496 (13,8)	506 (14,1)
2 et plus	149 (4,1)	166 (4,6)
Grade de la fracture vertébrale la plus sévère		
Faible	378 (10,5)	378 (10,5)
Modéré	263 (7,3)	293 (8,2)
Sévère	4 (0,1)	1 (< 0,1)
Fracture non vertébrale précédente à l'âge de 45 ans et plus, n (%)	782 (21,8)	778 (21,7)
Région géographique, n (%)		
Amérique latine	1534 (42,7)	1550 (43,2)
Europe de l'Est ou centrale	1050 (29,2)	1043 (29,1)
Europe de l'Ouest, Australie, ou Nouvelle-Zélande	497 (13,8)	482 (13,4)
Asie-Pacifique	419 (11,7)	410 (11,4)
Amérique du Nord	91 (2,5)	104 (2,9)
Score FRAX	13,4 ± 8,5	13,4 ± 8,8
Médiane du P1NP (EIQ) dans le sang - mg/litre ^b	52,3 (38,7-63,2)	50,3 (36,2-65,9)
Médiane du β-CTX (EIQ) dans le sang - ng/litre ^b	517 (322-677)	551 (338-706)

Abréviations : β-CTX : Telopectide C-terminal; EIQ : écart interquartile; FRAX : Fracture Risk assessment tool; P1NP : Propeptide N-Terminal du pro collagène de type 1

^aL'autorisation de reproduire ce tableau de la référence 1 a été obtenue des auteurs ainsi que du New England Journal of Medicine

^bCes données représentent les mesures du P1NP et du β-CTX pour les patientes recrutées dans la sous-étude portant sur les biomarqueurs et le renouvellement osseux. Au total, 62 patientes étaient incluses dans chaque groupe pour l'analyse du P1NP. Il y avait 62 patientes dans le groupe placebo et 61 patientes dans le groupe romosozumab pour l'analyse du β-CTX

Au cours des 15 premiers mois de l'étude, 646 (18 %) des patientes traitées avec le romosozumab ont développé des anticorps contre cet agent et 25 (0,7 %) des patientes également traitées avec le romosozumab ont développé des anticorps neutralisants. Cependant, ces anticorps ne semblent pas avoir modifié l'efficacité ou l'innocuité du traitement à l'étude. Finalement, les niveaux de calcium corrigé selon l'albumine des patientes recevant le romosozumab étaient inférieurs à ceux du groupe témoin à un mois de traitement (diminution médiane de 2,2 % c. 0 %). Cependant, les auteurs ne rapportent pas l'incidence d'hypocalcémie dans chacun des groupes.

Grille d'analyse

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?

Les patientes ont-elles été réparties de façon aléatoire aux groupes de traitement ? Les patientes ont été réparties aléatoirement selon un ratio 1:1 à l'aide d'un système vocal interactif.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude ? Bien que les auteurs mentionnent avoir fait leurs analyses en ITT, ils spécifient n'avoir évalué leur objectif primaire que parmi les patientes réparties aléatoirement, pour qui une radiographie initiale et au moins une radiographie de suivi avaient été réalisées, ce qui concernait 93 % des patientes enrôlées dans l'étude.

Le suivi des patientes a-t-il été mené à terme ? Les auteurs rapportent que 89 % et 83,9 % des patientes ont complété les 12 et 24 mois de l'étude, ce qui totalise 790 pertes au suivi à 12 mois et 1154 à 24 mois. Le nombre de pertes au suivi des deux groupes et les raisons de ces pertes semblent similaires. Cependant, plusieurs patientes ont quitté l'étude pour une « raison autre » ou un « retrait de leur consentement » et ces deux catégories ne sont pas détaillées.

<p>Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe dans lequel elles avaient été réparties de façon aléatoire (intention de traiter) ? Malgré la mention d'analyses ITT, en réalité, c'est plutôt un ITT modifié qui a été utilisé, ce qui prend uniquement en compte les patientes réparties aléatoirement pour lesquelles une radiographie de base et de suivi étaient disponibles. De plus, pour combler les données manquantes, les auteurs ont utilisé la méthode de la dernière observation reportée prospectivement. Une analyse de sensibilité à l'aide d'un modèle mixte destiné à des mesures répétées a révélé des résultats similaires.</p>
<p>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patientes, des médecins et du personnel concerné ? Les patientes, les évaluateurs et les commanditaires agissaient à l'aveugle pendant les 12 premiers mois. Bien qu'à partir du 12^e mois, toutes les patientes à l'étude recevaient le denosumab de manière ouverte, l'insu par rapport au traitement initial a été maintenu. L'analyse des radiographies a été effectuée dans un même centre spécialisé. Un comité indépendant externe révisait les données liées aux effets secondaires sérieux.</p>
<p>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes sont présentées au tableau I et permettent d'observer la similarité entre les groupes.</p>
<p>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Aucune information n'est fournie sur les comorbidités ou sur les médicaments concomitants. Ces données auraient été intéressantes, puisque certaines pathologies et certains médicaments peuvent influencer le développement de l'ostéoporose et les objectifs étudiés⁹. Toutefois, la majorité des médicaments et pathologies pouvant affecter le métabolisme osseux faisait partie des critères d'exclusion.</p>
<p>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</p>
<p>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'analyse des objectifs primaires montre une diminution statistiquement significative des fractures vertébrales de 73 % à 12 mois et de 75 % à 24 mois dans le groupe romosozumab. À 12 mois, le risque absolu de fractures vertébrales était de 1,8 % dans le groupe placebo et de 0,5 % dans le groupe romosozumab, ce qui entraîne une réduction du risque absolu de 1,3 % et un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 77. À 24 mois, ce risque absolu était respectivement de 2,5 % et 0,6 % dans le groupe placebo et romosozumab, ce qui entraîne une diminution du risque absolu de 1,9 % et un NNT de 53. L'incidence de fractures non vertébrales n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.</p>
<p>Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'IC 95 % est approprié pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement contre l'ostéoporose. Les intervalles de confiance obtenus dans l'étude sont étroits et permettent une meilleure interprétation des résultats.</p>
<p>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?</p>
<p>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? Les résultats sont difficilement applicables à la population nord-américaine. En effet, la majorité des patientes de l'étude provenaient d'Amérique latine, d'Europe de l'Est et d'Europe centrale. Peu de patientes étaient recrutées en Amérique du Nord (2,7 %). Ceci limite l'applicabilité des résultats à la population canadienne, puisque la région habitée a un impact sur le risque de fracture. En effet, le risque de fracture ostéoporotique est plus élevé en Amérique du Nord alors qu'il est plus faible en Amérique centrale, en Amérique du Sud, en Océanie et dans certaines régions européennes¹⁰. D'ailleurs, l'outil <i>Fracture Risk Assessment tool</i> (FRAX) indiquait que les patientes provenant d'Amérique latine couraient un risque de fracture ostéoporotique à 10 ans plus faible que les patientes habitant une autre région. En effet, leur score FRAX était de 8,7 % alors que celui du reste des participantes s'élevait à 17 %. Une analyse de sous-groupe réalisée auprès des patientes d'Amérique latine n'a démontré aucune différence entre les groupes à l'étude quant à l'incidence de fractures non vertébrales alors que les résultats excluant cette population étaient significatifs. De plus, les nombreux critères d'exclusion ont probablement écarté une forte proportion de patientes, ce qui affecte également l'applicabilité des résultats à la population générale.</p>
<p>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? Les résultats de cette étude démontrent une différence statistiquement significative de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales à 12 et à 24 mois en faveur du groupe romosozumab. Cependant, un des objectifs secondaires, soit l'incidence de fractures cliniques (composite des fractures non vertébrales et des fractures vertébrales symptomatiques), est plus pertinente en clinique. Ce type de fracture entraîne une souffrance importante pour les patients et nécessite souvent une intervention médicale ou chirurgicale^{11,12}. La différence statistiquement significative entre les groupes qui existait à 12 mois relativement à cet objectif ne s'était pas maintenue à 24 mois.</p>
<p>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? La réduction statistiquement significative du risque de fracture vertébrale démontrée est intéressante, puisque ces fractures sont un élément prédictif de fractures cliniques¹³. Cependant, la diminution statistiquement significative du risque de fracture clinique à 12 mois est davantage significative en clinique.</p>

Discussion

La réalisation de cette étude était pertinente sur le plan clinique, puisque l'ostéoporose est une pathologie qui entraîne des conséquences importantes pour les patients qui en sont atteints. De plus, les fractures de fragilisation ont des répercussions économiques sur le système de santé du Canada et du Québec¹⁴.

La validité interne de l'étude semble adéquate en raison d'une bonne qualité méthodologique. En effet, cette étude à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire a stratifié les patientes selon l'âge et la présence de fracture vertébrale au moment de l'enrôlement, ce qui limite le risque de biais de confusion attribué à ces variables confondantes. Cependant, il manque certaines caractéristiques des patientes. En effet, il aurait été intéressant de connaître le statut tabagique, les niveaux sanguins de vitamine D et de calcium de base, les traitements antérieurs reçus pour traiter l'ostéoporose et les comorbidités des patientes de l'étude, puisque ces éléments peuvent avoir un impact direct sur le risque de fractures ostéoporotiques¹⁵. Finalement, aucune information n'est fournie sur la méthode de recrutement ou le choix des pays participants à l'étude.

L'objectif primaire choisi par les auteurs correspond à l'incidence cumulative de fractures vertébrales à 12 et 24 mois.

Bien que le traitement au romosozumab entraîne une diminution statistiquement significative du risque de fracture vertébrale qui se vérifie sur les radiographies à 12 et 24 mois, ces données ont une portée clinique modérée. En effet, bien qu'elles soient liées à un risque accru de récurrence de fracture ostéoporotique, ces fractures sont souvent présentes sans nécessiter d'intervention médicale ou chirurgicale autre que la prise en charge de l'ostéoporose (pharmacologique et non pharmacologique). De plus, l'utilisation de l'échelle de Genant, une échelle subjective et semi-qualitative, laisse place à l'interprétation des évaluateurs, ce qui rend possible le biais d'information non différentiel¹³⁻¹⁶. Toutefois, l'interprétation des radiographies réalisée dans un même centre a probablement permis de diminuer ce risque, si les interprétations ont été faites par le même évaluateur. Un des objectifs secondaires de l'étude, soit l'incidence de fractures cliniques (fractures non vertébrales et fractures symptomatiques), est plus pertinent cliniquement. En effet, ces fractures nuisent grandement à la qualité de vie des patients, car elles occasionnent une perte d'autonomie^{17,18}. Certaines de ces fractures nécessitent également une hospitalisation ou une procédure chirurgicale¹¹. Les fractures vertébrales représentent toutefois un objectif primaire standard des études portant sur l'ostéoporose, puisqu'elles permettent une évaluation plus objective que les fractures symptomatiques ou cliniques. Lorsqu'on se penche sur les résultats de ces objectifs

secondaires, on note une diminution significative du risque de fracture clinique dans le groupe romosozumab à 12 mois, bien que cette différence statistiquement significative entre les deux groupes ne se maintienne pas à 24 mois, soit 12 mois après l'arrêt du traitement. Les bénéfices cliniques potentiels du traitement au romosozumab semblent donc s'estomper à 24 mois. Cependant, les patientes qui risquent le plus de subir des fractures ayant été exclues de l'étude (antécédent de fracture sévère ou de la hanche, traitement récent aux bisphosphonates oraux), la prévalence de fracture clinique était faible en cours d'étude dans les deux groupes (1,6 % dans le groupe romosozumab et 2,1 % dans le groupe placebo). L'absence de différence entre les deux groupes sur le plan des fractures cliniques et non vertébrales est donc probablement le reflet d'une population à l'étude moins sujette aux fractures, ce qui expose peut-être l'évaluateur à sous-estimer l'efficacité du traitement. Le suivi de la DMO et des marqueurs de renouvellement osseux semble également refléter le fait que le traitement accroît la formation osseuse.

Les suppléments de vitamine D et de calcium qu'ont reçus les patientes étaient adéquats, puisque ces agents sont à la base de la prévention et du traitement de l'ostéoporose⁴. Cependant, la littérature scientifique n'appuie pas l'administration d'un bolus unique de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D aux patientes ayant un niveau sérique de 25-OH entre 50 et 100 nmol/L. Il aurait été pertinent de répéter le dosage sérique après l'administration de ce bolus afin de vérifier que le niveau sérique demeure à l'intérieur des cibles thérapeutiques⁴. De plus, les investigateurs ne donnent aucune information sur la proportion de patientes présentant une insuffisance en vitamine D (< 75 nmol/L) ou une hypocalcémie.

Les périodes de traitement d'un an et d'observation de deux ans sont également questionnables. En effet, la majorité des études évaluant les fractures vertébrales et non vertébrales que subissent les patients ostéoporotiques sont réalisées sur trois ou quatre ans¹⁹⁻²³. Le suivi de deux ans était donc probablement trop court pour établir les bienfaits du romosozumab sur la diminution du risque de fracture clinique.

Quant à la validité externe, les nombreux facteurs d'exclusion limitent l'applicabilité des résultats à une population présentant un risque élevé de fractures. En effet, la population de l'étude était relativement jeune et présentait un score FRAX moyen de 13,4. De plus, les résultats de l'étude sont difficilement applicables à la population féminine canadienne. En effet, les patientes provenant d'Amérique du Nord ne représentaient que 2,7 % de la population de l'étude. Comme le calcium et la vitamine D jouent un rôle important dans le développement de l'ostéoporose, les patientes habitant un pays permettant une exposition accrue au soleil sont moins à risque de subir des fractures ostéoporotiques²⁴. Une analyse *post hoc* des résultats a démontré que l'incidence de fractures non vertébrales chez les patientes d'Amérique latine était comparable entre les deux groupes. Ceci s'explique par le risque plus faible de cette population comparativement à la population nord-américaine. Si on exclut les patientes d'Amérique latine, cet objectif secondaire devient statistiquement significatif en faveur du groupe recevant le romosozumab. De plus, l'exclusion d'une grande proportion de patientes de l'étude qui présentaient un risque plus faible de fracture nuit à la puissance statistique des résultats.

Le risédronate, l'alendronate et l'acide zolédronique ont démontré une diminution statistiquement significative de l'incidence de fractures vertébrales, non vertébrales et de fractures de la hanche, avec des NNT pour la réduction du risque de fracture vertébrale respectivement de 20, 15 et 14 sur trois ans¹⁹⁻²¹. Le denosumab a entraîné une réduction significative des fractures vertébrales en 12 mois avec un NNT de 21 sur une période de trois ans. Il a également diminué le risque de fractures non vertébrales, de la hanche et cliniques de façon statistiquement significative à 12 mois²³. Le téraparatide a diminué le risque de fracture non vertébrale et vertébrale à 24 mois, avec un NNT de 11 sur une période de trois ans pour les fractures vertébrales²⁵. Bien que toute comparaison de NNT entre diverses études de conception différente soit hasardeuse, les NNT obtenus pour ces agents sont plus faibles que ceux obtenus avec le romosozumab (77 à un an et 53 à deux ans). De plus, contrairement au romosozumab, ces agents diminuent le risque de fractures non vertébrales. Les résultats obtenus pour le romosozumab sont aussi moins intéressants, puisqu'on perd l'effet statistiquement significatif sur les fractures cliniques à 24 mois, soit 12 mois après le remplacement du romosozumab par le denosumab. Cette perte du caractère significatif de l'effet peut cependant s'expliquer par l'incidence de fractures non vertébrales plus faible qu'attendue dans le groupe placebo, soit de 2,1 %, alors que le calcul de puissance reposait sur un risque de 3,5 %. Une récente étude de phase III (ARCH) compare l'effet d'un traitement séquentiel de romosozumab suivi d'alendronate avec un traitement d'alendronate sur deux ans. La population de cette étude présentait un risque de fracture plus élevé dû à un âge moyen de 74 ans et un score FRAX moyen de 20. La prévalence des fractures vertébrales des patientes ayant reçu le romosozumab suivi de l'alendronate était de 6,2 % (127/2046) et des fractures cliniques, de 9,7 % (198/2046), alors que pour les patientes du groupe ayant reçu l'alendronate, la prévalence des fractures vertébrales était de 11,9 % (243/2047) et des fractures cliniques, de 13 % (266/2047). Ces résultats démontrent une diminution statistiquement significative du risque de nouvelles fractures vertébrales de 48 % (RR : 0,52; IC 95 % : 0,40-0,66, $p < 0,001$) et du risque de fractures cliniques de 27 % (RR : 0,73; IC 95 % : 0,61-0,88, $p < 0,001$) dans le groupe ayant reçu le romosozumab²⁶.

Le profil d'innocuité du romosozumab au cours des 24 mois de suivi semble prometteur. Cependant, certains effets indésirables observés pendant l'étude, comme l'ostéonécrose de la mâchoire ou les fractures atypiques, peuvent se développer sous l'effet d'un traitement à long terme et seront donc à surveiller au cours des prochaines années. De plus, malgré la similitude observée entre les groupes sur le plan du profil d'innocuité cardiovasculaire, les résultats de l'étude ARCH démontrent une prévalence plus importante d'événements cardiovasculaires dans le groupe recevant le romosozumab (rapport de cote [RC] : 1,31; IC 95 % : 0,85-2,00), dont une augmentation statistiquement significative des événements cardiaques ischémiques (RC : 2,65; IC 95 % : 1,03-6,77)²⁶. En effet, l'inhibition de la sclérostine augmenterait la rigidité des artères, tel que le mentionne une étude *in vitro* au cours de laquelle les taux de sclérostine et la calcification des artères variaient de façon inversement proportionnelle²⁷. L'impact de l'inhibition de la sclérostine dans une population souffrant d'insuffisance rénale terminale a également été évalué. Malgré des résultats non concluants, il semblerait y avoir un lien entre le niveau de sclérostine et la calcification artérielle médiale²⁸. Ces résultats soulignent l'importance d'une

évaluation prolongée du profil d'innocuité du romosozumab avant de pouvoir statuer sur la sécurité du traitement.

De plus, sur le plan éthique, bien que les patientes exposées à un risque accru de fracture aient été exclues, la répartition aléatoire de patientes connues pour être ostéoporotiques dans un groupe placebo alors que des traitements efficaces sont disponibles est questionnable. Une étude comparant le romosozumab à un autre agent aurait évité de retarder le traitement des patientes du groupe placebo.

La place du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose demeure incertaine. Les effets à long terme de ce médicament ne sont pas encore clairement élucidés. De plus, le coût n'est pas encore disponible, ce qui rend l'évaluation coût-efficacité impossible. On peut toutefois s'attendre à un prix plus élevé que celui des bisphosphonates. C'est pourquoi, s'il est approuvé au Canada, ce médicament constituerait probablement un traitement de deuxième ligne. Cependant, les patientes précédemment traitées avec un bisphosphonate, une population pour laquelle ce traitement aurait pourtant pu être une option intéressante, ont été exclues de l'étude. Des études supplémentaires sont encore nécessaires afin de déterminer la place du romosozumab au retrait du bisphosphonate et d'établir s'il présente un avantage par rapport au denosumab lorsque les bisphosphonates ne procurent pas l'effet attendu.

Conclusion

L'ajout d'un nouvel agent pour lutter contre l'ostéoporose pourrait permettre de diminuer les conséquences négatives

de cette pathologie. Bien que les résultats de cette étude soient encourageants, davantage de données cliniques seront nécessaires afin d'établir l'efficacité du romosozumab pour la population nord-américaine, pour les hommes et les patients atteints d'ostéopénie. L'innocuité de cette molécule, en particulier sur le plan cardiovasculaire, sera également à préciser au sein de différentes populations. Davantage d'études comparant cette molécule avec les différents agents pharmacologiques disponibles seraient également intéressantes et permettraient de mieux établir la place du romosozumab au sein de l'arsenal thérapeutique.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours de communication scientifique en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables et collaborateurs.

Références

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et coll. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
2. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646-56.
3. Osteoporosis Canada, 2007. Osteoporosis facts & statistics, 2007. [en ligne] <http://www.osteoporosis.ca/osteoporosis-and-you/osteoporosis-facts-and-statistics/> (site visité le 20 mars 2017).
4. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et coll. Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose du Canada - sommaire. *JAMC* 2010;1-12.
5. Boonen S, Milisen K, Gielen E, Vanderschueren D. Sequential therapy in the treatment of osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1149-55.
6. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE et coll. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-76.
7. Rosen JC, Ingelfinger JR. Building better bones with biologics - A new approach to osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1583-84.
8. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A et coll. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
9. Connell MB, Borchert JS. Osteoporosis and other metabolic bone diseases. Dans: JT. DiPiro, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7e ed. New York: McGraw-Hill; 2014: p. 1483-1504.
10. International Osteoporosis Foundation. FRAX: Identifying people at high risk of fractures. [en ligne] <https://www.iofbonehealth.org/frax-identifying-people-high-risk-fractures> (site visité le 14 juin 2017).
11. Somersalo A, Paloneca J, Kautiainen H, Loonroos E, Heinanen M, Kiviranta I. Incidence of fractures requiring patient care. *Acta Orthopaedica* 2014;85:525-30.
12. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics* 2012;67:1315-20.
13. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant HK. Vertebral fracture initiative part II : Radiological assessment of vertebral fracture. [en ligne] https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vertebral%20Fracture%20Initiative/IOF_VFI-Part_II-Manuscript.pdf (site visité le 15 juin 2017).
14. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001;12:271-8.
15. David C, Confareux CB, Mehse N, Paccou J, Leboime A, Legrand Erick. Severity of osteoporosis: what is the impact of co-morbidities? *Joint Bone Spine* 2010;77:103-6.
16. Genant HK, Bouxsein ML, Chapurlat R, Devogelaer JP, Roux C. Prise en charge des fractures. [en ligne] https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/IOF_VFI-Executive_Summary-French.pdf (site visité le 20 mars 2017).
17. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ, Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone* 2002;31:32-6.
18. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics* 2012;67:1315-20.
19. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et coll. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
20. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et coll. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
21. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et coll. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
22. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et coll. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
23. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell Tichard, Reid IR et coll. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
24. Litwic A, Edwards M, Cooper C, Denninson E. Geographic differences in fractures among women. *Womens Health (Lond)* 2012;8:673-84.
25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et coll. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
26. Saag G, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T et coll. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
27. Zhu D, Mackenzie NCW, Millán J, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcifications of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6:1-10.
28. Qureshi AR, Olauson H, Witasp A, Haarhaus M, Branderburg V, Wernerson A. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015;88:1356-64.