

# Denosumab, premier anticorps monoclonal humain pour le traitement de l'ostéoporose

Serge Ferrari

## Mode d'action

Les progrès récents de la biologie osseuse ont permis la découverte d'un groupe de molécules jouant un rôle clé dans la résorption osseuse: RANK Ligand va se lier à son récepteur RANK induisant le développement, puis l'activation et la survie des ostéoclastes [1]. Les effets de RANK ligand sont naturellement inhibés par l'ostéoprotégérine (OPG), qui en se liant à RANKL en diminue la disponibilité et donc freine la résorption osseuse. Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui a été développé afin de bloquer RANK Ligand par une action similaire à celle de l'OPG [2]. Son affinité et spécificité pour RANK Ligand sont très élevées, ce qui lui donne une excellente tolérance, notamment l'absence de réaction inflammatoire lors de l'injection. Sa demi-vie biologique longue et dépendant de la dose permet une administration semestrielle de 60 mg par voie sous-cutanée [3]. L'élimination est indépendante de l'excrétion rénale, ce qui en facilite l'usage chez les patients âgés et/ou dont la fonction rénale est diminuée [4]. Après l'administration de denosumab 60 mg ss-cut., l'inhibition des marqueurs du remodelage osseux, tel que le sCTX, est de plus de 80% en quelques jours, avec une légère reprise du remodelage entre 5 et 6 mois [3, 5], moment où le traitement doit être réadministré.

## Effets sur la densité minérale osseuse

Les essais cliniques chez les femmes ménopausées avec une diminution de densité minérale osseuse (DMO) ont montré que l'administration de denosumab (60 mg s.c.) tous les 6 mois permettait une inhibition soutenue de la résorption osseuse (CTX), et augmentait la DMO au niveau lombaire, du col fémoral et du radius distal pendant plusieurs années. Le gain de DMO à tous les sites était même supérieur aux effets de l'alendronate [5, 6], et ceci également chez des femmes préalablement traitées par alendronate (35 mois en médiane) [7]. Après 6 ans de traitement continu avec denosumab, les gains de DMO étaient de 13,3% au niveau lombaire et 6,1% au niveau de la hanche [8]. Témoignant de leur mode d'action différent, on observe toutefois un rebond transitoire du remodelage osseux (sCTX) et une diminution rapide de DMO à l'arrêt du denosumab (effet on-off) [9, 10], que l'on n'observe pas après l'arrêt des bisphosphonates. A noter également qu'après l'arrêt du traitement pendant un an, la ré-administration de denosumab a permis un regain de DMO aussi rapide et quantitativement comparable à ses effets initiaux [8].

## Efficacité anti-fracturaire et sécurité d'emploi

L'étude de phase III (FREEDOM) randomisée, contrôlée contre placebo a été menée chez près de 8000 femmes ménopausées (âge moyen 72 ans) souffrant d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO < -2,5 T-score mais > -4 T-score) et dont 24% présentaient une fracture vertébrale prévalente à l'entrée. Les résultats démontrent une diminution de 61% des fractures vertébrales dès la première année de traitement, de 68% sur 3 ans, ainsi qu'une diminution significative des fractures de hanche de 40% et des fractures non vertébrales de 20% [11]. Ces résultats sont comparables à certains bisphosphonates, dont l'alendronate et l'acide zoledronique.

L'efficacité anti-fracturaire du denosumab chez les patientes à plus haut risque a également été analysée [12, 13]. Ainsi chez les patientes dont le T-score au col du fémur était inférieur à -2,5, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales était réduite de 69% dans le groupe traité [13]. Encore plus intéressante dans ce groupe à haut risque de fractures périphériques était la réduction de 35% des fractures non vertébrales [13], de 40% des fractures du poignet [14], et de 47% des fractures de hanche [12]. Une réduction de 62% des fractures du col du fémur a aussi été observée chez les femmes de plus de 75 ans.

Une extension de l'étude FREEDOM étant prévue jusqu'à 10 ans (sans groupe placebo), nous disposons déjà des résultats à 5 ans chez plus de 2000 femmes ayant reçu le denosumab de manière continue [15]. Dans ce groupe, l'incidence de fractures vertébrales et non vertébrales est restée faible, comparable au groupe traité dans les 3 premières années de l'étude FREEDOM. Ceci démontre d'abord que l'inhibition du remodelage osseux pendant 5 ans n'a pas eu d'effets délétères sur l'os. Au contraire, dans le groupe traité en continu, l'incidence des fractures non vertébrales dans les années 4 et 5 était de 1,3% par an seulement, soit encore inférieure à l'incidence de ces fractures durant les 3 premières années. Ces observations suggèrent une amélioration progressive et durable de la résistance mécanique du squelette sous ce traitement.

L'incidence des effets indésirables totaux ainsi que sévères (ayant nécessité l'hospitalisation), notamment des infections et des cancers, n'a pas été différente dans les groupes traité et placebo de l'étude FREEDOM [11]. Des cas relativement rares d'eczéma ainsi que d'érysipèle sévère ont néanmoins été observés plus fréquemment avec le denosumab dans l'étude originale [11, 16], mais pas durant l'extension [15]. Il n'y a pas eu d'ostéonécrose de la mâchoire dans l'étude FREEDOM, mais deux cas

ont été observés chez des patients du groupe placebo qui ont ensuite reçu le denosumab dans les années 4 et 5. On n'a pas non plus vu de problèmes de consolidation des fractures ou de fractures atypiques. Tous les sujets ayant reçu du calcium (min. 1 g/j) et de la vitamine D (min. 400 UI/j), l'incidence d'hypocalcémie clinique est restée faible (0 dans le groupe denosumab durant les 3 premières années, 6 cas durant l'extension).

## Indications

Le denosumab est donc indiqué pour le traitement en première intention de l'ostéoporose postménopausique. Il représente une alternative aux bisphosphonates pour la prévention des fractures de fragilité, qui est efficace, sûre et aux effets rapidement réversibles. Ce traitement est également indiqué chez des hommes souffrant de cancer de prostate non métastatique et soumis à une déprivation androgénique (agonistes de la GnRH). Une étude randomisée contrôlée chez près de 1500 hommes souffrant de cette affection a en effet démontré que le denosumab réduit de 62% l'incidence des fractures vertébrales et de 72% les fractures multiples à tous les sites [17]. En Suisse, il est aussi indiqué pour la prévention de la perte osseuse chez des femmes recevant des inhibiteurs de l'aromatase pour un cancer du sein [18]. Le coût annuel du traitement par denosumab est comparable à celui des bisphosphonates intraveineux (env. 600 CHF/an), ce qui est remarquable pour un anticorps monoclonal. Rappelons enfin que la réversibilité rapide du remodelage osseux à l'arrêt du traitement rend nécessaire un renouvellement régulier (tous les 6 mois) des injections sous-cutanées.

### Correspondance:

Prof. Serge Ferrari  
Service des Maladies Osseuses  
Département des Spécialités de Médecine et Département  
académique de Médecine Interne, Réhabilitation et Gériatrie  
Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Genève  
24, rue Micheli-du-Crest  
CH-1211 Genève 14  
[Serge.Ferrari\[at\]unige.ch](mailto:Serge.Ferrari[at]unige.ch)

### Références

- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155-92.
- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677-92.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, 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.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1829-35.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, 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.
- Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:394-402.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-29.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972-980.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
- Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1727-36.
- McClung M, Boonen S, Torring O, Roux C, Rizzoli R, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012;in press.
- Simon J, Recknor C, Moffet A, Adachi J, Franek E, et al. Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: results from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Study. *J Bone Min Res.* 2011(Suppl 1): Abstract 1062, ASBMR Annual Meeting.
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov 23. doi: 10.1002/jbmr.1479. [Epub ahead of print]
- Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int.* 2012;23(1):327-37.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55.
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875-82.